

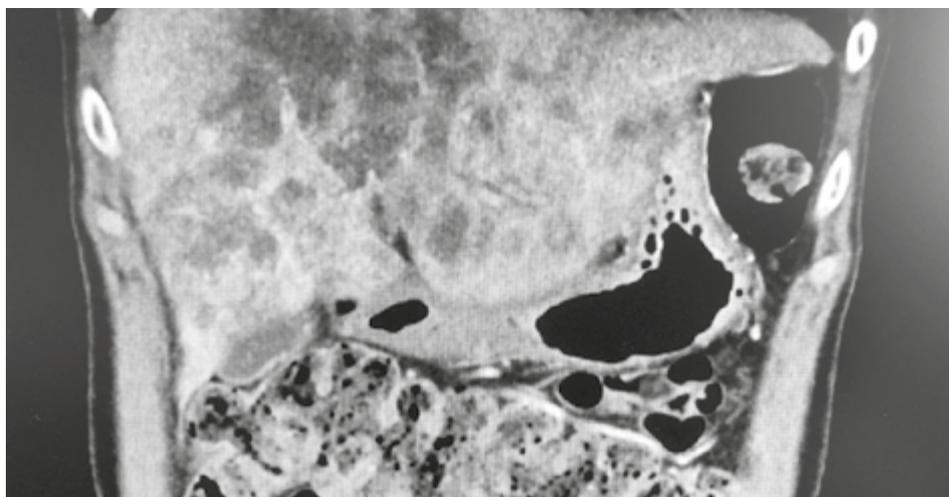


Therapie des cholangiozellulären Karzinoms: Ein kleiner Schritt in die richtige Richtung

Die Inzidenz des CCC ist im Steigen begriffen. Im palliativen Setting zeigt eine neue Phase-III-Studie einen kleinen Überlebensvorteil mit der Zugabe von Durvalumab zu der bisherigen Standardtherapie Cisplatin/Gemzitabine.

Epidemiologie

Das Cholangiokarzinom (CCC) ist nach dem hepatozellulären Karzinom (HCC) das zweithäufigste primäre Malignom der Leber und zählt zu den seltenen Krebserkrankungen, allerdings steigt die globale Inzidenz und Mortalität jährlich an. Des Weiteren ist die Mortalität bei Männern höher als bei Frauen und auch die Inzidenz ist in Asien deutlich höher als im Westen (Europa und Amerika). Spannend ist der Umstand, dass die Epidemiologie sehr divers ist: Gerade in asiatischen Regionen ist die Infektion mit bestimmten Trematoden eine Hauptur-

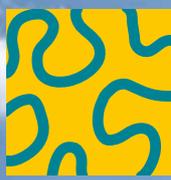


Histologisch gesichertes CCC

sache für die Entstehung des Cholangiokarzinoms. In der westlichen Welt ist oft kein erkennbarer Risikofaktor zu identifizieren; die Ausnahme stellen Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) dar, welche regelmäßig einer Surveillance-Untersuchung zugeführt werden

sollten. Aber auch das Caroli-Syndrom und Choledochuszysten sind bekannte Risikofaktoren. Zuletzt darf nicht vergessen werden, dass der weltweite Anstieg von Adipositas und der MAFDL zu einer Steigerung der Inzidenz beitragen dürften.





ÖGGH

Österreichische
Gesellschaft für
Gastroenterologie
und Hepatologie



55. JAHRESTAGUNG & 32. FORTBILDUNGSKURS

Hofburg Wien, 7. - 9. September 2022

Kongresspräsident:

Michael Gschwantler

Kongresssekretäre:

Arnulf Ferlitsch, Mattias Mandorfer, Alexander R. Moschen

Fortbildungskurs:

Peter Ferenci, Arnulf Ferlitsch, Michael Gschwantler

Young ÖGGH:

Florian Rainer, Georg Semmler, Vanessa Stadlbauer-Köllner

Kongressbüro:

MAW-Kongressbüro ÖGGH

Freyung 6, 1010 Wien

e-mail: oeggh.jahrestagung@media.co.at

Webseite: www.oeggh.at



A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1.

Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, Kim JW, et al.

Meeting Abstract | 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium
www.ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.378

BACKGROUND: BTC is a rare, heterogenous cancer with poor prognosis. Reports on immunogenic features of BTC suggest checkpoint inhibition may result in antitumor immune responses, and limited clinical activity has been seen with single agents in advanced settings. Durvalumab (PD-L1 inhibitor) + GemCis showed promising antitumor activity in advanced BTC in a phase 2 study. TOPAZ-1 (NCT03875235) is the first global phase 3 study to evaluate first-line immunotherapy + GemCis in advanced BTC.

METHODS: In this double-blind study, pts previously untreated for unresectable locally advanced, recurrent, or metastatic BTC were randomized 1:1 to receive durvalumab (1500 mg every 3 weeks [Q3W]) or placebo + GemCis (Gem 1000 mg/m² and Cis 25 mg/m² on Days 1 and 8 Q3W) for up to 8 cycles, followed by durvalumab (1500 mg Q4W) or placebo until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by disease status (initially unresectable, recurrent) and primary tumor location (intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, gallbladder cancer). The primary objective was to assess overall survival (OS). Secondary

endpoints included progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), and safety.

RESULTS: At data cutoff for this interim analysis (11 August 2021), 685 pts were randomized to durvalumab + GemCis (n=341) or placebo + GemCis (n=344; Table). The primary objective was met: durvalumab + GemCis significantly improved OS vs placebo + GemCis (hazard ratio [HR], 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.66–0.97; p=0.021). PFS was also significantly improved with durvalumab vs placebo (HR, 0.75; 95% CI, 0.64–0.89; p=0.001). ORR was 26.7% with durvalumab and 18.7% with placebo. Grade 3/4 treatment-related adverse events (TRAEs) occurred in 62.7% of pts receiving durvalumab and 64.9% of pts receiving placebo. TRAEs led to discontinuation of any study medication in 8.9% of pts receiving durvalumab and 11.4% of pts receiving placebo.

CONCLUSIONS: In pts with advanced BTC, durvalumab + GemCis significantly improved OS and PFS vs placebo + GemCis with manageable safety, indicating durvalumab + GemCis may be a new first-line standard of care regimen.

Prognose

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von unter 10-20% ist die Prognose verglichen mit anderen Krebserkrankungen sehr schlecht. Nur etwa 20% der Patienten kommen zum Diagnosezeitpunkt für eine potenziell kurative, sprich operative Behandlung in Frage. Leider sehen wir jedoch, dass es trotz Operation in ca. 68-86% der Fälle zu einem Rezidiv kommt. Der Fokus dieser Studienbesprechung steht in der kritischen Beurteilung der TOPAZ-1 Studiendaten.

Palliative Therapie

Im Großteil der Fälle wird die Erkrankung allerdings erst in einem fortgeschrittenen bzw. inoperablen Stadium diagnostiziert. Deshalb kann Patienten hier meist lediglich eine palliative

Chemotherapie angeboten werden. Auf Grund der Daten der ABC-02 Studie (*publiziert im NEJM 2010 von J Valle*), welche ein medianes Gesamtüberleben von 11,7 Monaten für die Kombinationschemotherapie Cisplatin 25 mg/m² - Gemcitabine 1.000 mg/m² (d1, d8 WH 21) versus 8,1 Monaten bei Gemcitabine Monotherapie zeigte, war diese Therapie über zehn Jahre lange der Standard in der Erstlinie.

Am heurigen ASCO-GI 2022 wurden die Daten der TOPAZ-1-Studie, einer multizentrischen, doppelverblindeten, placebokontrollierten Phase-III-Studie vorgestellt. Nachdem in einer Phase-II-Studie erfolgsversprechende Daten in der Kombination Durvalumab, einem PD-1 Inhibitor, mit Cis/Gemzar erzielt werden konnte, wurde die Phase III aufgesetzt. Hier nahmen insgesamt 685 Patienten teil, die an nicht-operablem, lo-

kal fortgeschrittenem, rezurrentem oder metastasiertem Gallengangskarzinom litten (intrahepatische, extrahepatische und Gallenblasenkarzinome). Es durfte lediglich ein ECOG-Performance Status 0 oder 1 vorliegen. Die Stratifizierung erfolgte einerseits nach primär metastasiertem/nicht operablem Karzinom versus Rezidiv bzw. nach der primären Tumorlokalisation.

Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung. Ein Arm erhielt die bisherige Kombinationschemotherapie zusammen mit dem PD-L1-Checkpointblocker Durvalumab (1500 mg alle 3 Wochen) oder die Kombinationstherapie mit einem Placebo. Nach 8 Zyklen Cisplatin/Gemzar erfolgte die Weitergabe von Durvalumab (1500 mg alle 4 Wochen) als Monotherapie oder nur Placebo, bis die Krankheit weiter voranschritt oder nicht mehr akzeptable Nebenwirkun-

gen auftraten. Der primäre Endpunkt war das *Overall Survival*, die sekundären Endpunkte waren wie meistens progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechraten, Dauer des Ansprechens sowie Nutzen des PD-L1-Status und natürlich Sicherheit.

In der Durvalumabgruppe (n=341) und auch in der Placebo + Cis/Gemzargruppe (n=344) erhielten 99% der Patienten die Therapie. Allerdings erhielten nicht alle Patienten beide Chemotherapeutika in den beiden Armen. Beim Zeitpunkt des Daten-Cut-offs waren noch 18,6% der Patienten des Immuntherapiearms unter Therapie, während im Vergleichsarm nur noch 5,8% der Patienten unter einer Therapie waren. Die nachfolgende Therapie war zumeist eine Chemotherapie in beiden Armen mit ca je 40%. Eine zielgerichtete Therapie erhielten im Durvalumabarm 12 Patienten und im Placeboarm 16.

Die genaue Analyse der Targeted Therapie wäre von Interesse, um hier auch noch genauer die OS Daten interpretieren zu können – außerdem wäre es wünschenswert zu wissen, ob alle bzw. wieviele Patienten eine molekulare Aufarbeitung der Proben hatten (wie in den Guidelines empfohlen).

Interessant sind auch die Baseline Charakteristiken – da ja je nach Kontinent die Genese der Erkrankung unterschiedlich ist und dies womöglich sehr wohl einen Einfluss auf das OS haben könnte. Mehr als 50% der Patienten waren asiatischen Ursprungs. Das mediane Alter war in beiden Gruppen mit 64 Jahren ausgeglichen und es waren in etwa gleich viel Männer wie Frauen. Mit 55,7% im Verumarm und mit 56,1% im Placeboarm hatten die meisten Patienten ein intrahepatisches Cholangiokarzinom. Papillenkarzinome dürften wohl nicht inkludiert gewesen sein.

Über 80% der Patienten befanden sich bereits im metastasierten Stadium. Was genau mit der Bezeichnung lokal fortgeschritten gemeint ist, wird leider nicht erklärt (sind hier die ECC gemeint?). Kommen wir jedoch nun zu den Ergebnissen im Detail: Das mediane Überleben in der Immuntherapie-Kombi-

nationsgruppe war mit 12,8 Monate signifikant marginal länger als in der Placebokombinationsgruppe. Hier war das mOS 11,5. Die Hazard-Ratio ist mit 0,8 angegeben; der p-Wert ist 0,021. Die Überlebenskurven trennen sich nach 6 Monaten. Nach 24 Monaten liegt das OS in der Studiengruppe bei 24,9% und bei der Placebogruppe lediglich nur noch bei 10,4%.

Laut der Subgruppenanalyse haben alle von der Immuntherapiekombination profitiert, aber anscheinend die asiatische Gruppe und die Patienten mit einem iCCC mehr als der Rest der Studienteilnehmer. Aber das sind natürlich nur Daten der Subgruppen und müssen als solche auch gesehen und gewertet werden.

Auch der sekundäre Endpunkt PFS war positiv mit 7,2 Monaten versus 5,7 Monaten bei einer Hazard-Ratio von 0,75 und einem p-Value von 0,001. Die Verträglichkeit der Medikation war gut und in der Gruppe der reinen Chemotherapie gab es etwas mehr Therapieabbrüche zu verzeichnen.

Diese Studie ist die erste globale Phase-III-Studie, die einen positiven Effekt mit Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie zeigen konnte. Sowohl das Ergebnis des primären als auch des sekundären Endpunktes war statistisch signifikant. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als neuen Standard der palliativen Therapie in der Erstbehandlung des CCC an.

Zweitlinientherapie

Im Falle eines Progresses nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie war die Rolle einer Zweitlinientherapie lange Zeit nicht vollständig geklärt.

Dennoch wurden bis zu 40% aus dieser Patientengruppe aufgrund eines weiterhin guten Performance-Status – basierend auf Phase-II-Studien oder retrospektiven Auswertungen – eine Zweitlinientherapie angeboten. In einer Metaanalyse aus 2014 betrug das mOS nach Zweitlinientherapie 7,2 Monate, wobei vor allem Patienten mit gutem Performance-Status (0-1), Progress

auf die Erstlinientherapie erst nach über 6 Monaten und niedrigem CA19-9 zu profitieren scheinen.

mFOLFOX: Am ASCO-Meeting 2019 wurden die Daten der ABC-06-Studie präsentiert. In dieser ersten randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie in der Zweitlinie wurden 162 Patienten, die auf eine Erstlinientherapie mit Cisplatin/Gemcitabin progressiert waren, 1:1 randomisiert in den Erhalt von entweder einer Chemotherapie mit einem modifizierten 5-FU/Oxaliplatin-Schema (mFOLFOX) und ASC („active symptome control“) oder ASC allein. Der primäre Endpunkt des OS konnte mit einer signifikanten Verbesserung erreicht werden. Nach 12 Monaten lebten in der Therapiegruppe mit 25,9% mehr als doppelt so viele Patienten wie in der Kontrollgruppe (11,4%). Anzumerken ist, dass Patienten trotz Progress auf die vorangegangene Cisplatin-Therapie sehr wohl von der neuerlichen Platinexposition (diesmal Oxaliplatin) einen Benefit haben können. Kritisch zu sehen ist allerdings, dass die absolute Verbesserung des medianen OS nur ein knappes Monat betrug (mOS 6,2 vs. 5,3 Monate, HR 0,69, p=0,031).

Nanoliposomales pegyliertes Irinotecan/5-FU (NIFTY-Trial): In der 2021 vorgestellten koreanischen Phase-II-Studie zeigte sich durch die Zugabe von pegyliertem liposomalem Irinotecan zu 5-FU/Leukovorin ein deutlicher Benefit im progressionsfreien Überleben und in der Ansprechraten. Dies eröffnet eine weitere Option für die Zweitlinie.

Zielgerichtete Therapien

Ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten, wie zum Beispiel dem Lungenkarzinom, konnte die Grundlagenforschung in den letzten Jahren auch beim CCC zu einem besseren Verständnis der Pathomechanismen und der Tumorbiologie beitragen, sodass derzeit eine Vielzahl von neuen zielgerichteten Substanzen entwickelt und teilweise bereits in frü-

hen klinischen Studien getestet werden. Mehrere neue Substanzen sind auch bereits außerhalb von Studien verfügbar.

Checkpoint-Inhibitoren-Monotherapie: In etwa 3% aller BTC ist eine Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) nachweisbar und somit ist hier die alleinige Gabe von Immuntherapie möglich, da es dafür bereits eine Zulassung unabhängig von der Tumorlokalisation gibt.

Fusion des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (FGFR2): Dieses Merkmal ist fast ausschließlich beim iCCC zu sehen, laut Literatur dürfte es bei 10 bis 16 Prozent der Patienten vorkommen.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat bereits den oralen, selektiven Hemmer der FGFR-Isoformen 1, 2 und 3 Pemigatinib als Zweitlinienbehandlung zur Behandlung von dieser Patientengruppe empfohlen. Die Empfehlung basiert auf den Daten der offenen, einarmigen Studie FIGHT-202, in der Sicherheit und Wirksamkeit von Pemigatinib als Behandlung für Patienten mit zuvor behandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Cholangiokarzinom mit dokumentiertem FGF/FGFR-Status geprüft wurde. Die Probanden wurden einer von drei Kohorten zugeteilt: Kohorte A (FGFR2-Fusionen oder -Umlagerungen), Kohorte B (andere FGF/FGFR-Genveränderungen) oder Kohorte C (keine FGF/FGFR-Genveränderungen). Alle Patienten erhielten einmal täglich oral 13,5 mg Pemigatinib in einem 21-Tage-Zyklus (14 Tage Therapie, 7 Tage Pause) bis zur radiologisch festgestellten Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität. Bei Patienten der Kohorte A führte die Monotherapie zu einer Gesamtansprechrate von 36% (primärer Endpunkt) und zu einer mittleren Ansprechdauer von 9,1 Monaten (sekundärer Endpunkt).

Die häufigste Nebenwirkung von Pemigatinib ist Hyperphosphatämie (61% der Teilnehmer der Zulassungsstudie). Diese kann zur Ausfällung von Calcium-Phosphat-Kristallen führen, die zum

Beispiel eine Hypokalzämie, Krampfanfälle, eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien bedingen können. Empfehlungen für die Behandlung der Hyperphosphatämie umfassen die diätetische Phosphatrestriction, die Verabreichung einer phosphatsenkenden Therapie und, falls erforderlich, eine Dosisänderung. Aktuell läuft eine multizentrische Phase-III-Studie, in der Pemigatinib in der Erstlinie (auch an österreichischen Zentren) getestet wird.

BRAF-V600E-Mutation: Ein weiteres, bereits von anderen Karzinomen (z. B. Kolorektalkarzinom) bekanntes Target ist das Proto-Onko-Gen BRAF, welches insbesondere im Falle von bestimmten Mutationen (V600E) mit aggressiveren Verläufen und Chemotherapie-Resistenz assoziiert ist. In einer Basket-Studie für verschiedene Karzinome mit BRAF-V600E-Mutationen erhielten Patienten eine Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib. Für die BTC-Kohorte wurde rezente eine beachtliche Responderate von 42% und ein medianes OS von 11,7 Monaten berichtet.

NTRK-Fusion: Patienten mit NTRK-Fusionmutation scheinen von einer Therapie mit Larotrectinib zu profitieren. Diese Substanz wurde ebenfalls rezente von der FDA in dieser speziellen Indikation zugelassen.

IDH-1-Mutation: Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat bereits Ivosidenib für die Behandlung von Erwachsenen mit einem vorbehandelten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom (CCC) mit Isocitratdehydrogenase-1 (IDH1)-Mutation zugelassen. Die Zulassung basiert auf Daten der Phase-3-Studie ClarIDHy. Das mediane OS betrug 10,3 Monate in der Ivosidenibgruppe gegenüber 7,5 Monaten in der Placebogruppe. Allerdings wechselten 57% der Patienten in der Placebogruppe zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zu Ivosidenib, wie es das Studienprotokoll

zuließ. Bei Patienten, die randomisiert Ivosidenib zugewiesen wurden, verbesserte sich das PFS signifikant (HR 0,37; $p < 0,0001$). Eine präspezifizierte adjustierte Berechnung ergab für den Placeboarm ein medianes OS von 5,1 Monaten versus 10,3 Monaten im Verumarm (HR 0,49; 95%-KI 0,34-0,70; $p < 0,0001$).

Her-2: Am Jahreskongress des ASCO 2022 wurden spannende Daten einer Phase-II-Studie mit Trastuzumab-Deruxtecan vorgestellt (*Abstrakt Nr 4006*).

BRCA-Mutationen: Kommen vor allem im perihilären bzw. distalen CCC vor – hier gibt es leider noch keine genaue Vorgangsweise – aber zu überlegen wäre hier, die Patienten analog zum Pankreaskarzinom zu behandeln (eine genetische Vorstellung zur Prüfung einer Keimbahnmutation ist natürlich obligat).

Fazit

Das Cholangiokarzinom gilt als zweithäufigstes Karzinom im Bereich der Leber und hat eine schlechte Prognose. Aufgrund seiner niedrigen Inzidenz gab es bis dato nur wenige randomisierte Phase-III-Therapiestudien. Nach chirurgischer Resektion ist eine adjuvante Therapie obligat. Im palliativen Setting zeigte vor kurzem die Zugabe von Durvalumab einen marginalen Benefit in der ersten Linie. Es sollte bereits frühzeitig – am besten bereits bei Diagnosestellung – eine molekulare Aufarbeitung des Tumorgewebes erfolgen, um den Patienten den Einsatz von zielgerichteten Therapien im Verlauf zu ermöglichen.

Literatur beim Verfasser

Interessenkonflikte: JP – Keine
AD – Medical Ad. Boards für AstraZeneca,
PI einer laufenden Studie bei Insight, Berater bei Servier

Dr. Johanna Piater
OÄ Dr. Angela Djanani

Leiterin der GI – Onkologischen
Sprechstunde der Universitätsklinik
für Innere Medizin I
Medizinische Universität Innsbruck
angela.djanani@i-med.ac.at

Künstliche Intelligenz geht durch den Magen

Endoscopists' diagnostic accuracy in detecting upper gastrointestinal neoplasia in the framework of artificial intelligence studies.

Frazzoni L, Arribas J, Antonelli G, Libanio D, Ebigbo A, van der Sommen F, de Groof AJ, et al.

Endoscopy 2022; 54:403-411

BACKGROUND: Estimates on miss rates for upper gastrointestinal neoplasia (UGIN) rely on registry data or old studies. Quality assurance programs for upper GI endoscopy are not fully established owing to the lack of infrastructure to measure endoscopists' competence. We aimed to assess endoscopists' accuracy for the recognition of UGIN exploiting the framework of artificial intelligence (AI) validation studies.

METHODS: Literature searches of databases (PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus) up to August 2020 were performed to identify articles evaluating the accuracy of individual endoscopists for the recognition of UGIN within studies validating AI against a histologically verified expert-annotated ground-truth. The main outcomes were endoscopists' pooled sensitivity, specificity, positive and negative predictive value (PPV/NPV), and area under the curve (AUC) for all UGIN, for esophageal squamous cell neoplasia (ESCN), Barrett Esophagus-

related neoplasia (BERN), and gastric adenocarcinoma (GAC).

RESULTS: Seven studies (2 ESCN, 3 BERN, 1 GAC, 1 UGIN overall) with 122 endoscopists were included. The pooled endoscopists' sensitivity and specificity for UGIN were 82 % (95 % confidence interval [CI] 80 %-84 %) and 79 % (95 %CI 76 %-81 %), respectively. Endoscopists' accuracy was higher for GAC detection (AUC 0.95 [95 %CI 0.93-0.98]) than for ESCN (AUC 0.90 [95 %CI 0.88-0.92]) and BERN detection (AUC 0.86 [95 %CI 0.84-0.88]). Sensitivity was higher for Eastern vs. Western endoscopists (87 % [95 %CI 84 %-89 %] vs. 75 % [95 %CI 72 %-78 %]), and for expert vs. non-expert endoscopists (85 % [95 %CI 83 %-87 %] vs. 71 % [95 %CI 67 %-75 %]).

CONCLUSION: We show suboptimal accuracy of endoscopists for the recognition of UGIN even within a framework that included a higher prevalence and disease awareness. Future AI validation studies represent a framework to assess endoscopist competence.

Evaluation of the effects of an artificial intelligence system on endoscopy quality and preliminary testing of its performance in detecting early gastric cancer: A randomized controlled trial.

Wu L, He X, Liu M, Xie H, An P, Zhang J, Zhang H, Ai Y, Tong Q, Guo M, Huang M, et al.

Endoscopy 2021; 53:1199-1207

BACKGROUND: Esophagogastroduodenoscopy (EGD) is a prerequisite for detecting upper gastrointestinal lesions especially early gastric cancer (EGC). An artificial intelligence system has been shown to monitor blind spots during EGD. In this study, we updated the system (ENDOANGEL), verified its effectiveness in improving endoscopy quality, and pretested its performance in detecting EGC in a multicenter randomized controlled trial.

METHODS: ENDOANGEL was developed using deep convolutional neural networks and deep reinforcement learning. Patients undergoing EGD in five hospitals were randomly assigned to the ENDOANGEL-assisted group or to a control group without use of ENDOANGEL. The primary outcome was the number of blind spots. Secondary outcomes included performance of ENDOANGEL in predicting EGC in a clinical setting.

RESULTS: 1050 patients were randomized, and 498 and 504 patients in the ENDOANGEL and control groups, respectively, were analyzed. Compared with the control group, the ENDOANGEL group had fewer blind spots (mean 5.38 [standard deviation (SD) 4.32] vs. 9.82 [SD 4.98]; $P < 0.001$) and longer inspection time (5.40 [SD 3.82] vs. 4.38 [SD 3.91] minutes; $P < 0.001$). In the ENDOANGEL group, 196 gastric lesions with pathological results were identified. ENDOANGEL correctly predicted all three EGCs (one mucosal carcinoma and two high grade neoplasias) and two advanced gastric cancers, with a per-lesion accuracy of 84.7%, sensitivity of 100%, and specificity of 84.3% for detecting gastric cancer.

CONCLUSIONS: In this multicenter study, ENDOANGEL was an effective and robust system to improve the quality of EGD and has the potential to detect EGC in real time.

Wir übersehen in Europa während der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) frühe Magenkarzinome.

Dafür sprechen jedenfalls Studien, die bei Patienten, die mit einem Magenkarzinom diagnostiziert werden, in den Monaten vorher knapp 10% negative ÖGDs fanden (*Pimenta-Melo AR; Eur J Gastroenterol Hepatol 2016; 28:1041; System. Review und Metaanalyse*). Als wichtige negative Einflussfaktoren fand man Lokalisation im Corpus, Jugend, weibliches Geschlecht, andere Pathologien (Atrophie, Adenom, Ulkus) und wenig Biopsien.

Warum passiert das?

Da es für die ÖGD bei uns keine verpflichtende Qualitätskontrolle gibt und die Bilddokumentations-Richtlinien der ESGE kaum eingehalten werden, ist das schwer zu sagen. Es hat möglicherweise auch mit unzureichender Säuberung der Magenschleimhaut, mit zu kurzer Inspektionszeit des Magens wegen Eile des Personals oder Unruhe des Patienten, mit technischen Unzulänglichkeiten bei der Inversion oder mit den im vorigen Absatz erwähnten Faktoren zu tun.

Daher klingt es erstmal recht vernünftig, sich Künstliche Intelligenz (KI) zu Hilfe zu holen, sie quasi über die Schulter schauen zu lassen. Das kann in zweierlei Hinsicht hilfreich sein: Feine Anomalien des Oberflächenreliefs und des Gefäßmusters in Frühkarzinomen oder Dysplasien sind mit KI möglicherweise früher erkennbar als mit freiem Auge. Oder: Das KI-System überwacht die Performance des Endoskopikers durch Messung der Betrachtungszeit, es erkennt die Kardie und die Angulusfalte und damit die Inversion, es erfasst, wieviel Prozent der Oberfläche eingesehen wurden, ob die Linse klar war etc. Die Abschätzung der Invasionstiefe kann am Magen in ähnlicher Weise wie im Barrett-Ösophagus erfolgen. Auch die Assistenz bei ESD kann in derselben Weise wie an der Speiseröhre



Abb. 1: Magenfrühkarzinom

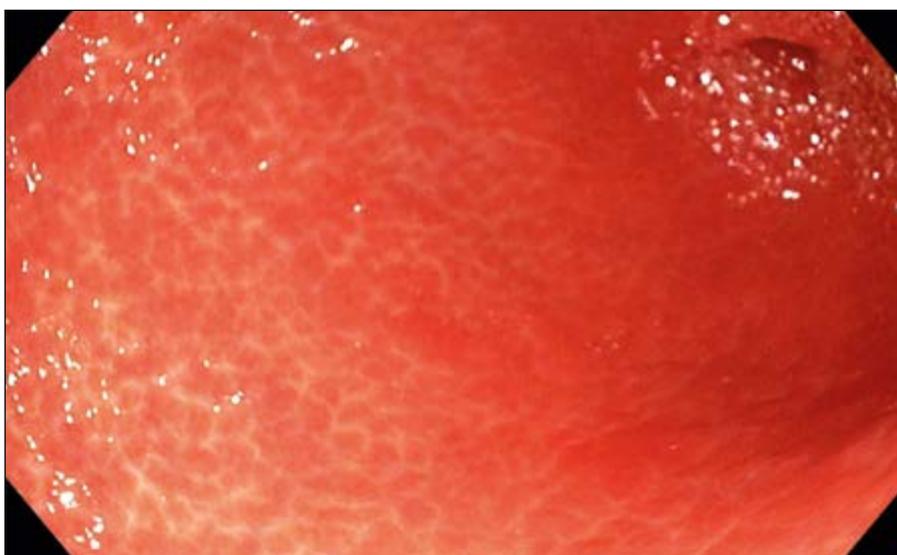


Abb. 2: Chronisch-atrophe Gastritis

erfolgen (vgl. *GHN 1/22: „Barrett goes virtual“*). Darüber hinaus gibt es KI-Anwendungen, die die *Helicobacter pylori*-Gastritis erkennen (*Mohan BP; Ann Gastroenterol 2021; 34:20*) oder Atrophie und intestinale Metaplasie graduieren und damit Risikomägen für Überwachungsprogramme definieren können (*Guimarães P; Gut 2020; 69:4*).

Offensichtlich führen schon die Installation und verpflichtende Verwendung einer Endoskopie-KI zu langsamerem Rückzug und mehr Biopsien. Das würde bedeuten, dass nicht mangelnde Information das Problem ist, sondern Überwachung der Schlüssel zu mehr Compliance wäre. Der breite Einzug der KI in die diagnostische und therapeuti-

sche Endoskopie (Anwendungen auch bei Endosonographie, Kapselendoskopie und Pathohistologie publiziert) ist nicht mehr aufzuhalten. Am wichtigsten wäre, sie dort, wo die höchsten Untersuchungszahlen, die meisten Azubis oder die geringste Kompetenz zuhause sind, zu platzieren.

Interessenkonflikte: Leider keine

Prim. Prof. Dr. Rainer Schöfl

4. Interne Abteilung,
Gastroenterologie & Hepatologie,
Stoffwechsel & Ernährungsmedizin,
Endokrinologie
Ordensklinikum Linz
rainer.schoefl@ordensklinikum.at

Some Like it Cold! „Cold Snare“ Polypektomie bei Polypen ≥ 10 mm

Efficacy and safety of cold snare polypectomy for sessile serrated polyps ≥ 10 mm: A systematic review and meta-analysis

Li DF, Van Overbeke L, Ohata K, Wang LS, Yao J.

Dig Liver Dis 2022; S1590-8658(22)00143-8

BACKGROUND: Cold snare polypectomy (CSP) is a promising technique for the removal of sessile serrated polyps (SSPs) ≥ 10 mm. However, the efficacy and safety of this technique remain undetermined.

AIMS: We aimed to comprehensively evaluate the efficacy and safety of CSP for SSPs ≥ 10 mm.

METHODS: PubMed, EMBASE, Web of Science and Cochrane Library were searched up to January 2021.

RESULTS: A total of 10 studies consisting of 1727 SSPs (range, 10-40 mm) from 1021 patients were included. The overall rates of technical success, adverse events (AEs) and residual SSPs were 100%, 0.7% and 2.9%, respectively. Subgroup analysis showed that

the rates of technical success and AEs were comparable between CSP and cold endoscopic mucosal resection (EMR) (99.9% vs. 100% and 1.3% vs. 0.5%, respectively), between the proximal and distal colon (100% vs. 99.9% and 0.3% vs. 0, respectively), and between polyps of 10-19 mm and ≥ 20 mm (99.8% vs. 100% and 0.9% vs. 0, respectively). However, subgroup analysis showed that the rate of residual SSPs was slightly lower in CSP compared with cold EMR (1.3% vs. 3.9%), as well as in polyps of 10-19 mm compared with those ≥ 20 mm (3.1% vs. 4.7%).

CONCLUSION: CSP was an effective and safe technique for removing SSPs ≥ 10 mm.

Das Colonkarzinom ist in Österreich einer der drei häufigsten malignen Tumore, sodass die Vorsorgecolonoskopie eine mittlerweile gut etablierte Methode zur Detektion und Resektion von benignen Polypen und damit den Vorstufen zum Karzinom darstellt.

Während früher die „heiße“ Schlinge für größere Polypen und die Zange für diminutive Veränderungen die üblichen Methoden der Polypektomie darstellten, so hat sich international in den letzten Jahren die „kalte“ Schlinge als einfache, effiziente und sichere Alternative etabliert. Die „Cold Snare“ kam bisher vor allem bei der Resektion winziger und kleiner Polypen bis zu einem Durchmesser von 10 mm zum Einsatz. Im Vergleich zur Zangenabtragung ist einer der wesentlichen Vorteile die weitaus höhere Rate an kompletten Resektionen, Polypenreste bleiben weitaus weniger häufig zurück. Für Polypen mit einem Durchmesser von 10–20 mm stellten die herkömmli-

che Schlinge mit Strom sowie die Mukosaresektion (EMR) nach Unterspritzen, gegebenenfalls in „piece-meal“ Technik, die Standardmethoden dar. Bei besonders großen Läsionen und an spezialisierten Zentren kommt die endoskopische Submukosadisektion (ESD) zur Anwendung.

Nachteile der Mukosaresektion bei großen Polypen sind das Nachblutungsrisiko, die Gefahr der (thermischen) Schädigung tieferer Wandschichten und natürlich das Auftreten von Rezidiven nach Abtragungen in „piece-meal“ Technik. Die Lernkurve bis zum Beherrschen der ESD ist flach, der (nicht nur zeitliche) Aufwand ist hoch, sodass diese Methode nicht flächendeckend verfügbar ist. Erste Studien konnten für die „Cold Snare“ Polypektomie (CSP) bzw. Mukosaresektion bei der Resektion von sessil serratierten Polypen (SSP) mit der EMR vergleichbare technische Erfolgs- bzw. Rezidivraten zeigen. Signifikant

niedriger ist allerdings das Auftreten von Nachblutungen bei der „Cold Snare“ im Vergleich zur EMR (0% vs. 5,1%) (*van Hattem WA; Gut 2021; 70:1691*).

In einer weiteren Arbeit zeigte sich beim Vergleich von „Cold Snare“ Polypektomie mit der herkömmlichen Mukosaresektion ebenfalls ein selteneres Auftreten von Nachblutungen (0% vs. 2,3%) bzw. von Rezidiven (0,9% vs. 5%) (*Thoguluwa Chandrasekar V; Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18:2448*).

Die Abtragung mit der kalten Schlinge scheint also eine interessante Alternative zur Resektion größerer serratierten Polypen darzustellen, weil es durch den Verzicht auf die Elektrochirurgie zu seltenerem Auftreten von Postpolypektomieblutungen bzw. Schädigung tieferer Wandschichten kommt.

Eine neue Metaanalyse von De-Feng et al. untersucht daher den Stellenwert der „Cold Snare“ Polypektomie zur Resektion sessil serratierten Polypen mit ei-

nem Durchmesser ≥ 10 mm. Es wurden 10 Studien mit insgesamt 1.729 SSPs bei 1.021 Patienten ausgewertet. In dieser Metaanalyse lag die technische Erfolgsrate bei der „Cold Snare“ Polypektomie mit der der EMR gleichauf (99% vs. 100%), ebenso wie das Auftreten von Komplikationen (1,3% vs. 0,5%). In der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass die Rate an Polypenresten bei der CSP etwas geringer war als bei der Mukosaresektion (1,3% vs. 3,9%).

Nicht ganz überraschend war der Anteil an inkomplett resezierten SSPs bei Polypen ≥ 20 mm größer als in der Gruppe der Läsionen zwischen 10 mm und 19 mm (4,7% vs. 3,1%).

Während sich in der Metaanalyse die „Cold Snare“ Polypektomie bei Polypen ≥ 10 mm Durchmesser der herkömmlichen Mukosaresektion nicht überlegen zeigt, so sind die Schlussfolgerungen daraus ganz wesentlich und für die Praxis relevant: Mit der kalten Schlinge können sessil serratierte Polypen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm einfach, sicher und effektiv reseziert werden. Nicht nur kann der Aufwand zur Polypektomie reduziert werden (kein Anlegen der Neutralelektrode, Verbinden der Schlinge mit dem Elektroschirurgiegenerator etc.), es gibt auch Evidenz, dass die CSP sogar sicherer und zumindest gleichwertig, wenn nicht besser ist.

Technisch ist die „Cold Snare“ Polypektomie ganz einfach – siehe folgendes How-To: Kleine Polypen werden zuerst angesaugt und dann mit der Schlinge abgetragen. Bei größeren Läsionen mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm empfiehlt es sich, zuerst mit Kochsalz und etwas Farbstoff wie zum Beispiel Indigokarmin zu unterspritzen (Abb. 1). Anschließend wird die Schlinge geschlossen (Abb. 2). Etwas gewöhnungsbedürftig ist für die Assistenz zu Beginn der Widerstand des Gewebes. Anders als bei der herkömmlichen Schlinge schneidet die „Cold Snare“ nicht wie Butter durch das Gewebe, sondern muss bei größeren Polypen mit etwas Nachdruck geschlossen werden (Abb. 3). Auch darf man sich nicht beim Anblick des recht häufig auftretenden „Muscularis Zipfels“



Abbildung 1

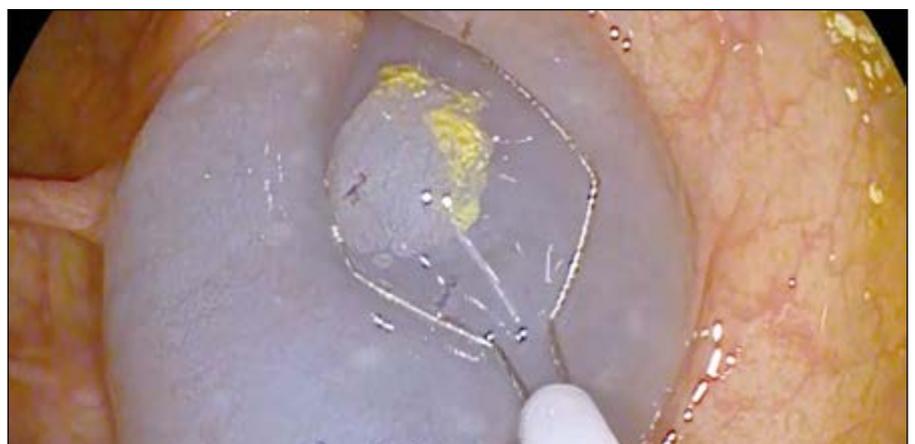


Abbildung 2



Abbildung 3

schrecken, Perforationen sind bei der CSP eine extreme Rarität. Im Vergleich zur herkömmlichen Polypektomie bzw. Mukosaresektion geht die CSP rascher, Nachblutungen treten seltener auf, ein durch thermischen Schaden hervorgerufenes Postpolypektomiesyndrom gibt es nicht und Polypenreste treten seltener auf. Darauf, dass die Zangenpolypektomie bei jeder Po-

lypengröße obsolet ist, braucht hier gar nicht eingegangen zu werden, geht es doch um die Resektion von SSP ≥ 10 mm Durchmesser... I like it cold!

Interessenkonflikte: Keine

Dr. Michael Häfner, FESGE
1080 Wien
michael.haefner@me.com

HOW-TO: Cold Snare Polypektomie und Mukosaresektion

Dr. Michael Häfner, FESGE, 1080 Wien, michael.haefner@me.com

Die Cold Snare Polypektomie bzw. Mukosaresektion sind derzeit die Methoden der Wahl für die flachen, serratierten Polypen kleiner als 10 mm (Polypektomie) bzw. größer als 10 mm (Mukosaresektion).

Cold Snare Polypektomie:

Schritt 1: Der serratierte Polyp wird anhand seiner endoskopischen Features wie Mucus Cap („Schleimhaube“) oder Rim of Debris („Stuhtring“) identifiziert; mit hochauflösenden Endoskopen und Kontrastverstärkung lässt sich oft auch das typische Pit Pattern II-o darstellen (Abb. 1).



Abbildung 1

Schritt 2: Zur leichteren Polypektomie empfiehlt es sich, den Polypen in den Arbeitskanal einzusaugen („Knutschfleck“) (Abb. 2).



Abbildung 2

Schritt 3: Der jetzt nicht mehr ganz so flache Polyp wird mit der Cold Snare reseziert (Abb. 3).

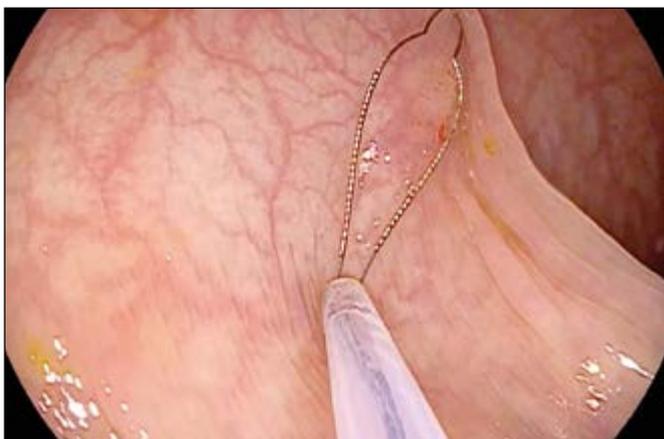


Abbildung 3

Schritt 4: Die Abtragungsstelle; relevante Blutungen treten sehr selten auf (Abb. 4).



Abbildung 4

Cold Snare Mukosaresektion:

Bei serratierten Polypen >10 mm empfiehlt es sich, vor der Resektion mit physiologischer Kochsalzlösung und einigen Tropfen Indigokarmin zu unterspritzen.

Schritt 1: Es werden wieder der serratierte Polyp und seine Ränder dargestellt (Abb. 5).

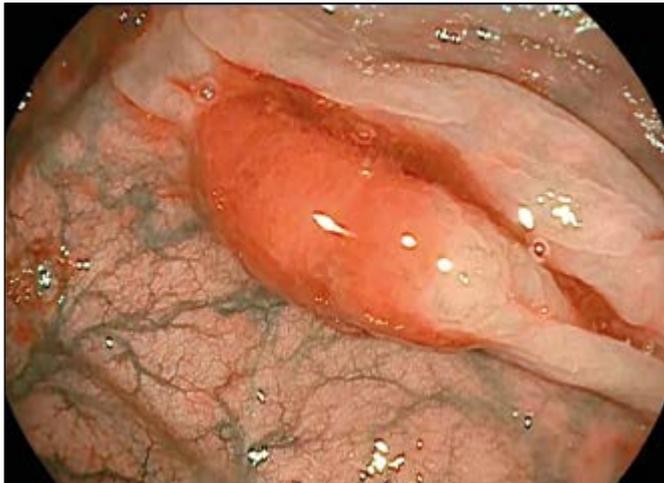


Abbildung 5

Schritt 2: Mit einer üblichen 25G Nadel und der eingefärbten physiologischen Kochsalzlösung wird die Läsion unterspritzt, entweder zuerst oral oder direkt in den Polypen (Abb. 6).



Abbildung 6

Schritt 3: Anschließend wird der Polyp mit der kalten Schlinge mukosektomiert (Abb. 7).



Abbildung 7

Schritt 4: Das typische Bild nach Cold Snare EMR, häufig ist ein „Zipfel“ der Muscularis zu sehen (Abb. 8).

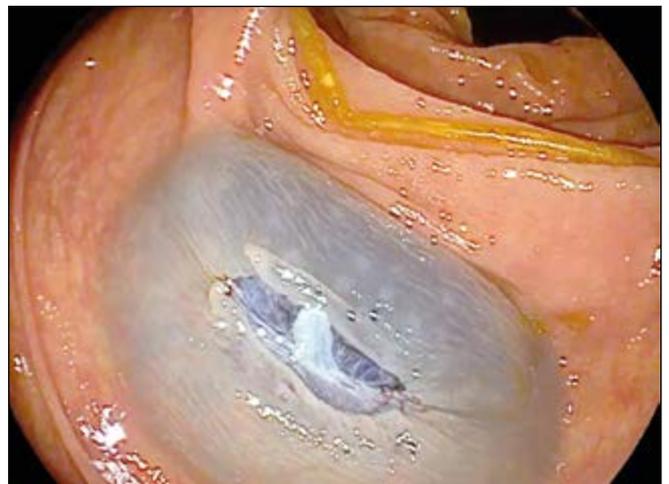


Abbildung 8

Jyseleca 100 mg Filmtabletten

Jyseleca 200 mg Filmtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA45

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält Filgotinibmaleat, entsprechend 100 mg bzw. 200 mg Filgotinib.

Sonstige Bestandteile: *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* Jede 100 mg Filmtablette enthält 76 mg Lactose (als Monohydrat). Jede 200 mg Filmtablette enthält 152 mg Lactose (als Monohydrat).

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Fumarsäure, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172)

Anwendungsgebiete:

Rheumatoide Arthritis: Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination

mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Colitis ulcerosa: Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwere Infektionen. Schwangerschaft.

Inhaber der Zulassung: Galapagos NV, Generaal De Wittelaan L11 A3, 2800 Mechelen, Belgien

Rezept- und apothekenpflichtig, NR. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu Jyseleca ist zu melden an Galapagos Biopharma Austria GmbH, E-Mail: DrugSafety.Austria@gjpg.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gov.at
AT-JYS-0001

ORALE THERAPIE für
Colitis ulcerosa

XELJANZ®
DER ERSTE UND EINZIGE
ORALE JAK-INHIBITOR FÜR
COLITIS ULCEROSA¹

BEI UNZUREICHENDEM ANSPRECHEN
AUF KONVENTIONELLE THERAPIEN^{#1}

**XELJANZ® - ORALE THERAPIE
MIT RASCHER UND ANHALTENDER
WIRKSAMKEIT^{2,3}**

Erste Symptomverbesserung
schon nach 3 Tagen²

Anhaltende Remission* und
steroidfreie Remission**^{3,4}

Verträglichkeitsdaten aus
über 5 Jahren Anwendung
bei Colitis ulcerosa⁵

HELLGELBE
BOX^S
RE2

Zugelassen für RA, PsA und CU

* Signifikant mehr Patient*innen in Remission ohne rektale Blutungen nach 8 und 52 Wochen.
Woche 8: nach Induktion mit XELJANZ 10 mg 2 x täglich vs. Placebo: Remission 17,6 % vs. 6 %.

Woche 52: Signifikant mehr Patient*innen mit XELJANZ 5 mg 2 x täglich vs. Placebo erreichten eine Remission in Woche 52 (34,3 % vs 11,1 %; p<0.0001).

** Signifikant mehr Patient*innen mit XELJANZ 5 mg 2 x täglich, die bei Eintritt in die OCTAVE Sustain Studie in Remission waren, hatten in Woche 24 und 52 eine anhaltende steroidfreie Remission vs. Placebo (35,4 % vs. 5,1 %; p<0.0001). Bei Patient*innen mit XELJANZ 10 mg 2 x täglich vs. Placebo: Remission 40,6 % vs. 11,1 %; Steroidfreie Remission 47,3 % vs. 5,1 %.

XELJANZ ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.¹

S Nähere Informationen finden Sie im Erstattungskodex. JAK = Januskinase, RA = rheumatoide Arthritis, PsA = Psoriasis Arthritis, CU = Colitis ulcerosa

1. Aktuelle Fachinformation XELJANZ, 2. Hanauer S et al. P418, World Congress of Gastroenterology, American College of Gastroenterology, October 13-18, 2017, Orlando, FL, USA;

3. Sandborn WJ et al. N Engl J Med 2017; 376(18): 1723-1736; 4. Dubinsky MC et al. P449, World Congress of Gastroenterology, American College of Gastroenterology, October 13-18, 2017, Orlando, FL, USA;

5. Sandborn WJ et al. P466, Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), March 6-9, 2019, Copenhagen, Denmark.

PP-XEL-AUT-0571/07.2020 © Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H., Wien www.pfizer.at www.pfizermed.at



XELJANZ®
[Tofacitinibcitrat]
5 mg und 10 mg Tabletten

Fachkurzinformation

XELJANZ 5 mg Filmtabletten

XELJANZ 10 mg Filmtabletten

XELJANZ 11 mg Retardtabletten

XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 5 mg bzw. 10 mg Tofacitinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 59,44 mg bzw. 118,88 mg Lactose. *XELJANZ 11 mg Retardtabletten:* Jede Retardtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 11 mg Tofacitinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 152,23 mg Sorbitol. *XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:* Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 1 mg Tofacitinib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 2,39 mg Propylenglycol und 0,9 mg Natriumbenzoat.

Liste der sonstigen Bestandteile:

XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten: Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose 6cP (E 464), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (nur 10-mg-Stärke), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) (nur 10-mg-Stärke). *XELJANZ 11 mg Retardtabletten:* Tablettenkern: Sorbitol (E 420), Hyetellose, Copovidon, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Celluloseacetat, Hypromellose (E 463), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin, Eisen(III)-oxid (E 172). Drucktinte: Schellack (E 904), Ammoniumhydroxid (E 527), Propylenglycol (E 1520), Eisen(II,III)-oxid (E 172). *XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:* Traubenaroma (enthält Propylenglycol [E 1520], Glycerin [E 422] und natürliche Aromen), Salzsäure, Milchsäure (E 270), Gereinigtes Wasser, Natriumbenzoat (E 211), Sucralose (E 955), Xylitol (E 967).

Anwendungsgebiete:

XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten: **Rheumatoide Arthritis:** Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). **Psoriasis-Arthritis:** Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Ankylosierende Spondylitis:** Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. **Colitis ulcerosa:** Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine

konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Juvenile idiopathische Arthritis (JIA):** Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist. *XELJANZ 11 mg Retardtabletten:* **Rheumatoide Arthritis:** Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). **Psoriasis-Arthritis:** Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). *XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen:* **Juvenile idiopathische Arthritis (JIA):** Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierte antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, aktive Tuberkulose (TB), schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA29.

Inhaber der Zulassung: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien.

Stand der Information: 02/2022.

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Frühe Gewichtsveränderung beeinflusst das Überleben bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom

Early weight loss is an independent risk factor for shorter survival and increased side effects in patients with metastatic colorectal cancer undergoing first-line treatment within the randomized Phase III trial FIRE-3 (AIO KRK-0306).

Liu L, Erickson NT, Ricard I, von Weikersthal LF, Lerch MM, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Heintges T, Kahl C, et al.

Int J Cancer 2022; 150:112-123

Gewichtsabnahme korreliert negativ mit dem Überleben für verschiedene Krebsarten

Oft wird ein Gewichtsverlust vor und während einer antineoplastischen Behandlung bei Patienten mit malignen Erkrankungen beobachtet. Diese Gewichtsabnahme korreliert wiederum negativ mit dem Überleben und kann auch zu vermehrten Therapienebenwirkungen führen (*Dewys WD; Am J Med 1980; 69:491, Hendifar AE; Oncologist 2019; 24:691*).

Solche Ergebnisse wurden für verschiedene Krebsarten dokumentiert (*Ross PJ; Br J Cancer 2004; 90:1905, Andreyev HJ; Eur J Cancer 1998; 34:503, Bargetzi L; Ann Oncol 2021; 32:1025*). Insbesondere bei Krebsarten im Magen-Darm-Trakt können deutliche Gewichtsverluste aufgrund der Krebserkrankung selbst und/oder wegen therapiebedingten Nebenwirkungen auftreten.

Die Gewichtsabnahme geht mit dynamischen Veränderungen des Muskel- und Fettgewebes einher. Es wird allgemein vermutet, dass etwa ein Viertel des Gewichtsverlustes auf einen Muskelverlust zurückzuführen ist (*Torricelli P; Amino Acids 2020; 52:445*). Der Muskelverlust wiederum ist ein Merkmal der Krebskachexie, die mit einer geringeren Überle-

bensrate und einer größeren Anzahl und Schwere von Nebenwirkungen einhergeht (*Ryan AM; Nutrition 2019; 67, Pasmoukdjian F; Clin Nutr 2018; 37:1101*). Eine Gewichtsabnahme beeinträchtigt auch die körperliche Leistungsfähigkeit und führt zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des Gesamtzustandes des Patienten. Deswegen wird Krebspatienten empfohlen, ihr Gewicht ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Krebsdiagnose zu erfassen und die Entwicklung des Körpergewichts im Verlauf aller Behandlungsaspekte zu verfolgen.

Veränderung des Körpergewichts im Rahmen der FIRE-3-Studie

In einer neuen retrospektiven Analyse bewerteten wir das Körpergewicht während der ersten sechs Behandlungsmonate im Rahmen der FIRE-3-Studie (*Liu L; Int J Cancer 2022; 150:112*). Die randomisierte Phase-III-Studie untersuchte die Standard-Erstlinien-Chemotherapie FOLFIRI (Folinsäure, Fluorouracil und Irinotecan) zusammen mit Cetuximab oder Bevacizumab bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit RAS-Wildtyp-Tumoren (d. h. Wildtyp in KRAS- und NRAS-Exons 2-4) (*Heinemann V; Lancet Oncol 2014; 15:1065*). Gemessen vom Aus-

gangswert haben die Patienten nach einem Monat durchschnittlich 0,7 kg ihres Körpergewichts verloren. Allerdings haben wir eine linear durchschnittliche Zunahme von 0,38 kg pro Monat zwischen Monat 1 und Monat 6 beobachtet. Deshalb wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 bestand aus Patienten mit einem klinisch signifikanten, frühen Gewichtsverlust (EWL), definiert als $\geq 5\%$ in Monat 3 und Gruppe 2 bestand aus Patienten mit EWL $< 5\%$ in Monat 3. Zwischen Studienbeginn und Monat 3 nahmen Patienten mit EWL $< 5\%$ im Vergleich zum Ausgangswert durchschnittlich 1,3 kg des anfänglichen Körpergewichts zu. Da die Daten retrospektiv ausgewertet wurden, war es nicht möglich zu beurteilen, ob diese Gewichtszunahme auf Wassereinsparungen zurückzuführen war.

Patienten mit EWL $\geq 5\%$ verloren durchschnittlich 7,8 kg (95% KI = 6,8-8,7, $p < 0,001$). Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre verloren durchschnittlich 1,51% des anfänglichen Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert (95% KI = 0,66 bis 2,37), während Patienten < 65 Jahre durchschnittlich 1,92% des ursprünglichen Körpergewichts zunahm (95% KI = -2,76 bis 1,09).

Zusätzlich konnten wir einen linearen Effekt auf das Log-Odds-Verhältnis in

Bezug auf Patientenalter und das Auftreten von EWL beobachten ($p=0,016$). Darüber hinaus zeigte eine multivariate Analyse, dass EWL ein unabhängiger negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (OS) (32,4 vs. 21,1 Monate, $p=0,0032$) und das progressionsfreie Überleben (PFS) (11,8 vs. 9,0 Monate, $p=0,003$) ist (Abbildung). Da es nicht möglich war, die Höhe der Dosierung als potentiellen Störfaktor auszuschließen, sind weitere prospektive Studien erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

Alter ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Auftreten von EWL

Univariate und multivariate Regressionsberechnungen wurden angewendet, um die prognostische Relevanz für EWL zu bewerten. Ein Patientenalter ≥ 65 ergab sich als ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Auftreten von EWL (Odds Ratio [OR] = 2,37; 95% Konfidenzintervall [CI] = 1,16–5,04; $p=0,021$).

EWL korreliert mit Nebenwirkungen

Darüber hinaus korrelierte EWL signifikant mit der Auftretenshäufigkeit von Durchfall, Ödemen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Diese Ergebnisse bestätigen frühere Studienergebnisse, die zeigen, dass Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen und einem Gewichtsverlust bestehen (Sánchez-Lara K; *Br J Nutr* 2013; 109:894, Fukahori M; *Support Care Cancer* 2021; 29:341) und dass diese Symptome auf die Ätiologie eines solchen Gewichtsverlusts hinweisen können. Daher sollten Magen-Darm-Symptome, Müdigkeit und Ödeme in die frühen Ernährungsscreenings und Anamnesen mit einbezogen werden. Alle Gewichtsveränderungen sollten dokumentiert und überwacht werden. Hierfür eignet sich ein validiertes Screening-Tool, welches solche Parameter beinhaltet, wie das *Patient Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA). Dieses könnte zur Vorbeugung von

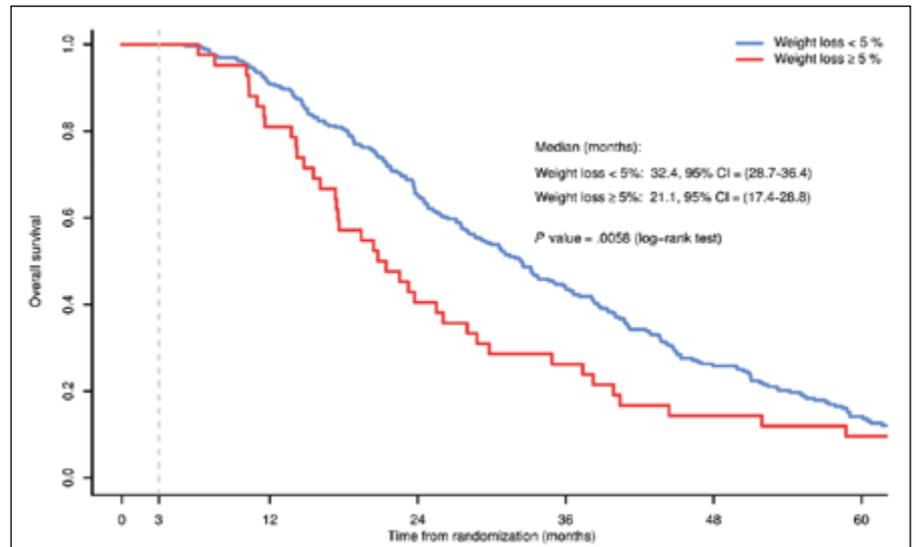


Abb.: Kaplan-Meier-Diagramm zum Einfluss der Gewichtsabnahme auf das Gesamtüberleben nach 3 Monaten (Zweitveröffentlichung n. Creative Commons Attribution License: Liu L; *Int J Cancer* 2022; 150:112)

EWL in der Routine-Versorgung eingesetzt werden (Hettiarachchi J; *Nutr Cancer* 2018; 70:1275, Kosters CM; *Nutrition* 2020; 72:110643, Zhang Z; *Nutrition* 2021; 83:111072, Castillo-Martínez L; *Rev Invest Clin* 2018; 70:121, Cao J; *Curr Probl Cancer* 2021; 45:100638).

Empfehlungen von Ernährungsleitlinien

Diese Ergebnisse zeigen, dass vom Zeitpunkt der Diagnose an und während der Behandlung eine Gewichtsstabilisation priorisiert und in die Krebsbehandlung integriert werden sollte, um einen EWL zu vermeiden. Ein multidisziplinäres Team, bestehend aus Ärzten, Krankenschwestern und spezialisierten Diätassistenten, stellt die ideale minimale Voraussetzung dar.

Darüber hinaus sollten alle Krebspatienten während der Behandlung idealerweise Zugang zu einer frühzeitigen und ätiologiebasierten Ernährungsintervention durch speziell geschulte und qualifizierte klinische Diätassistenten haben (Arends J; *Clin Nut* 2017; 36:1187, de Man F; *Clin Nutr* 2020; 39:1309).

In der erfolgten Ernährungs- und Diätberatung sollten Strategien zur Erhaltung des Körpergewichts individuell abgestimmt werden und dessen Bedeutung hervorgehoben werden. Weiterhin sollten Onkologen sich der Bedeutung des Gewichtsmanagements insbesondere

bei älteren Patienten bewusster werden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den aktuellen ESPEN-Leitlinien. In diesen wird empfohlen, dass Patienten ihr Körpergewicht im Verlauf ihrer Krebsbehandlung beibehalten und ein gesundes Körpergewicht während des gesamten Krebsverlaufs anstreben sollten (Arends J; *Clin Nut* 2017; 36:1187).

Zusammenfassung

Zusammengefasst stellt EWL klinisch betrachtet einen prognostischen Faktor für den Behandlungserfolg dar, insbesondere bei älteren Patienten. Daher sollten nach „best practice“ Empfehlungen für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ein routinemäßiges Ernährungs- und Gewichts-Screening, gefolgt von einer geeigneten patientenzentrierten Ernährungsintervention, ein fester Bestandteil der Behandlung werden.

Interessenkonflikte: Siehe Original-Publikation

Dr. rer. biol. hum. Nicole Tonya Erickson
Dr. med. Lian Liu
PD Dr. med. Julian Holch
Prof. Dr. med. Volker Heinemann
Comprehensive Cancer Center,
Ludwig-Maximilian
Universitätsklinik, München
nicole.erickson@med.uni-muenchen.de

Probiotika als Anti-Stresstherapie: Zweifel sind begründet

Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota.

Ma T, Jin H, Kwok LY, Sun Z, Liong MT, Zhang H.

Neurobiol Stress 2021; 14:100294

Stress has been shown to disturb the balance of human intestinal microbiota and subsequently causes mental health problems like anxiety and depression. Our previous study showed that ingesting the probiotic strain, *Lactobacillus (L.) plantarum* P-8, for 12 weeks could alleviate stress and anxiety of stressed adults. The current study was a follow-up work aiming to investigate the functional role of the gut metagenomes in the observed beneficial effects. The fecal metagenomes of the probiotic (n = 43) and placebo (n = 36) receivers were analyzed in depth. The gut microbiomes of the placebo group at weeks 0 and 12 showed a significantly greater Aitchison distance (P < 0.001) compared with the probiotic group. Meanwhile, the Shannon diversity index of the placebo group (P < 0.05), but not the probiotic group, decreased significantly at week 12. Additionally, significantly more species-level genome bins (SGBs) of *Bifidobacterium adolescentis*, *Bi-*

fidobacterium longum, and *Fecalibacterium prausnitzii* (P < 0.01) were identified in the fecal metagenomes of the probiotic group, while the abundances of SGBs representing the species *Roseburia faecis* and *Fusicatenibacter saccharivorans* decreased significantly (P < 0.05). Furthermore, the 12-week probiotic supplementation enhanced the diversity of neurotransmitter-synthesizing/consuming SGBs and the levels of some predicted microbial neuroactive metabolites (e.g., short-chain fatty acids, gamma-aminobutyric acid, arachidonic acid, and sphingomyelin). Our results showed a potential link between probiotic-induced gut microbiota modulation and stress/anxiety alleviation in stressed adults, supporting that the gut-brain axis was involved in relieving stress-related symptoms. The beneficial effect relied not only on microbial diversity changes but more importantly gut metagenome modulations at the SGB and functional gene levels.

Stress ist in unserem Alltag inzwischen allgegenwärtig. Neben „Eu-Stress“, der positiv empfunden wird, ist dabei vor allem der belastende „Dis-Stress“ viel diskutiert.

Diese Form von Stress kann Angst auslösen und bei dauernder Stressbelastung auch Depressionen oder eine Burn-Out-Symptomatik. Weltweit sind mehr als 300 Millionen Menschen von Depressionen betroffen. Die Ursachen für Depressionen sind unvollständig verstanden, die Therapie ist nach wie vor in vielen Fällen eine Herausforderung. Die Zusammensetzung der Darmmikrobiota wurde mit einer Reihe von chronischen Erkrankungen assoziiert. Aktuelle Studien zeigen nun, dass das Risiko an Angsterkrankungen und Depressio-

nen zu leiden, mit Veränderungen der normalen Darmmikrobiota einhergeht (Abbildung). Auch das Ausmass des Stress-Empfindens ist mit der Struktur der Darmmikrobiota assoziiert (*Bear T; Microorganisms 2021; 9:723, Hantsoo L; Behav Brain Res 2021; 414:113474, Wu W; Nature 2021; 595:409, Mohajeri MH; Nutr Rev 2018; 76:481*).

Die gemeinsame Evolution des menschlichen Genoms und des Darmmikrobioms führte zu komplexen bidirektionalen Wechselwirkungen zwischen Darm, Darmnervensystem und Zentralnervensystem (*Mohajeri MH; Nutr Rev 2018; 76:481, Gheorghe CE; Cell Host Microbe 2022; 30:281*) (Abbildung). So trägt die Mikrobiota des Darms zur Synthese verschiedener Hormone und Neurotransmitter bei, die in

die Zirkulation aufgenommen werden und Hirnfunktionen sowie das Verhalten modulieren können (*Mohajeri MH; Nutr Rev 2018; 76:481, Strandwitz P; Brain Res 2018; 1693:128*). Störungen der Mikrobiota können daher die Psyche beeinflussen und so Stress, Angst und Depressionen modulieren (*Pellegrini C; Acta Neuropathol 2018; 136:345*). (Abbildung).

Stress, Angst und Depressionen werden auch durch Schlafgewohnheiten mitbeeinflusst. Wir konnten kürzlich auch einen Zusammenhang zwischen Schlafgewohnheiten und der Darmmikrobiota beschreiben (*Schoch SF; Prog Neurobiol 2022; 209:102208*). Der Tagesschlaf war mit der Bakteriendiversität assoziiert; die Fragmentierung und Variabilität des Nachtschlafs waren mit dem

sion Scale (HADS), den *Perceived Stress Questionnaire*, die *36-Item Short Form Survey* und den *IBD QoL Questionnaire* aus. Das Mikrobiom wurde aus Darmbiopsien sequenziert.

Wie in anderen Studien beschrieben, hatten Patienten mit höherem wahrgenommenem Stress eine signifikant geringere Alpha-Diversität der Mikrobiota (Humbel F; *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:2019 e2011). Angst und depressive Symptome waren signifikant mit einer Abnahme der Beta-Diversität assoziiert. Wir fanden zudem eine negative Korrelation zwischen psychischer Belastung und der Häufigkeit von Bakterien der Stämme *Clostridiales*, *Bacillus*, *Bacteroidetes* sowie *Beta-* und *Gamma-Proteobacteria*.

Insoweit bestätigten unsere Daten die Befunde der oben genannten Studien. Im Gegensatz zur häufig beschriebenen positiven Assoziation von *Bifidobakterien* und *Lactobacilli* mit psychischer Gesundheit und Stress- und Angstreduktion fanden wir, dass die relative

Häufigkeit von *Bifidobacteriae* bei Patienten mit Morbus Crohn positiv mit dem HADS Depressions-Score korrelierte (Humbel F; *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:2019). Dies war bei Patienten mit Colitis ulcerosa nicht nachweisbar.

Was lässt sich aus diesen partiell widersprüchlichen Befunden lernen?

Zum einen bestätigt sich mehr und mehr ein Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Darmmikrobiota und der Stress- und Angstwahrnehmung sowie von Depressionen. Dabei sind jedoch die funktionellen und kausalen Zusammenhänge weitgehend unklar. Das liegt nicht zuletzt daran, dass wir die metabolischen Funktionen der spezifischen Bakterienstämme im Ökosystem der individuellen Darmmikrobiota nur unzureichend verstehen.

Längerfristig könnte es vielversprechender sein, die jeweils fehlenden oder veränderten Metaboliten und potentiellen

Neurotransmitter zu charakterisieren. Zudem können wir auf der Basis unserer Daten bei Patienten mit Morbus Crohn nicht mehr davon ausgehen, dass bestimmte Probiotika bei allen Betroffenen mit Angststörungen oder Depressionen gleich wirken.

Es zeichnet sich ab, dass es Krankheits-spezifische Veränderungen der Mikrobiota gibt, die spezifisch angegangen werden sollten. Das Ziel, eine „verminderte Diversität“ zu bessern, ist vermutlich viel zu kurz gegriffen. Deshalb ist das „one fits all“ Probiotikum auch keine realistische Option.

Interessenkonflikte: Mitgründer und Leiter des Scientific Advisory Boards von PharmaBiome

Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
UniversitätsSpital Zürich
Zürich, Schweiz
gerhard.rogler@usz.ch

IMPRESSUM

Herausgeber:

Medicom VerlagsgmbH, A-8600 Bruck/Mur

Erscheinungsort: Wien; **Verbreitung:** Österreich / Deutschland / Schweiz

Für den Inhalt verantwortlich:

Prim. Prof. Dr. Christian Madl (christian.madl@gesundheitsverbund.at), Prim. Dr. Michael Häfner (michael.haefner@me.com), Prim. Prof. Dr. Rainer Schoefl (rainer.schoefl@ordensklinikum.at), Univ. Prof. Dr. Michael Trauner (michael.trauner@meduniwien.ac.at), Gerlinde Weilguny, DGKS (gerlinde.weilguny@gmx.at)

Wissenschaftlicher Beirat: Prof. Dr. Peter Bauerfeind, Zürich; Prim. Univ. Doz. Dr. Christian Datz, Oberndorf; Univ. Prof. Dr. Peter Ferenci, Wien; Univ. Prof. Dr. Peter Fickert, Graz; Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Függer, Linz; Univ. Prof. Dr. Michael Gnant, Wien; ao. Univ. Prof. Dr. Ivo Graziadei, Hall in Tirol; Prim. Univ. Doz. Dr. Michael Gschwantler, Wien; ao. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer, Graz; Univ. Prof. Dr. Harald Hofer, Wels;

PD Dr. Christine Kapral, Linz; Prim. Univ. Prof. Dr. Friedrich Längle, Wr. Neustadt; ao. Univ. Prof. Dr. Gabriele Moser, Wien; ao. Univ. Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Klagenfurt; Prof. Dr. Dr. Gerhard Rogler, Zürich; ao. Univ. Prof. Dr. Wolfgang Schima, Wien; ao. Univ. Prof. Dr. Florian Schreiber, Graz; Prof. Dr. Werner Schwizer, Zürich; ao. Univ. Prof. Dr. Rudolf Stauber, Graz;

Prim. Univ. Prof. Dr. Herbert Tilg, Innsbruck; ao. Univ. Prof. Dr. Barbara Trübl, Wien; ao. Univ. Prof. Dr. Harald Vogelsang, Wien
Der Inhalt namentlich gekennzeichnete Beiträge spiegelt die Meinung der Verfasser wider und muss nicht mit jener der ÖGGH bzw. der Redaktion und dem Verlag übereinstimmen. Bei Beiträgen mit der Kennzeichnung Pharma- bzw. Med. Tech.-Forum haftet für den Inhalt der Auftraggeber (Wirtschaft).

Ziele der Gastro & Hepa News:

Information und Diskussionsforum zu aktuellen Themen der Gastroenterologie und Hepatologie.

Kommentare und Zuschriften erbeten an:

Prim. Prof. Dr. Christian Madl: christian.madl@gesundheitsverbund.at

Heftpreis: EUR 15,-, **Jahresabonnement:** EUR 60,-

Copyright & allgemeine Hinweise:

Mit der Annahme eines Beitrags zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Nutzungsrechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung und Verbreitung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren sowie im Internet. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird mitunter auf eine gender-neutrale Ausdrucksweise mit gleichzeitiger Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

Druck/Hersteller: Samson Druck GmbH, A-5581 St. Margarethen Nr. 171, www.samsondruck.at

Verleger/Anzeigen: Medicom VerlagsgmbH, Koloman-Wallisch-Platz 12, Postfach 1, A-8600 Bruck/Mur, Tel.: +43/3862/56 400-0,

Fax: +43/3862/56 400-16, E-Mail: office@medicom.cc

Gastro & Hepa News Archiv unter: www.gastro-news.cc

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird mitunter auf eine gender-neutrale Ausdrucksweise mit gleichzeitiger Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

Ambu[®] aScope[™] Duodeno + aBox[™]

Steril - Einweg - Problem gelöst

- **Steril und sofort einsatzbereit**
- **Keine Aufbereitung oder Reparatur**
- **Benutzerfreundliche Endoskopielösung**



Ambu[®] aScope[™] Gastro + aBox[™] 2

Think fast. Think clean. Think single-use.

- **Jederzeit und in jeder Umgebung einsatzbereit**
- **Ein neues, steriles Endoskop für jeden Patienten**
- **Gleichbleibende Qualität, Haptik und Leistung**



Nähere Informationen zu den Produkten finden Sie unter www.ambu.de bzw. www.chemomedica.at

Medizinprodukte, bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung!

CHEMOMEDICA

Medizintechnik u. Arzneimittel Vertriebsges.m.b.H.
1010 Wien, Wipplingerstraße 19
Tel.: +43 (1) 533 26 66-0
Fax: +43 (1) 533 26 66-58
office@chemomedica.at
www.chemomedica.at

Ambu

Infektionen durch Endoskopie

Gastrointestinal endoscopy-associated infections: Update on an emerging issue

Deb A, Perisetti A, Goyal H, Aloysius MM, Sachdeva S, Dahiya D, Sharma N, Thosani N.

Dig Dis Sci 2022; 67:1718-32

Over 17.7 million gastrointestinal (GI) endoscopic procedures are performed annually, contributing to 68% of all endoscopic procedures in the United States. Usually, endoscopic procedures are low risk, but adverse events may occur, including cardiopulmonary complications, bleeding, perforation, pancreatitis, cholangitis, and infection. Infections after the GI endoscopies most commonly result from the patient's endogenous gut flora. Although many studies have reported infection after GI endoscopic procedures, a true estimate of the incidence rate of post-endoscopy infection is lacking.

In addition, the infection profile and causative organisms have evolved over time. In recent times, multi-drug-resistant microorganisms have emerged as a cause of outbreaks of endoscope-associated infections (EAI). In addition, lapses in endoscope reprocessing have been reported, with some but not all outbreaks in recent times. This systematic review summarizes the demographical, clinical, and man-

agement data of EAI events reported in the literature. A total of 117 articles were included in the systematic review, with the majority reported from North America and Western Europe. The composite infection rate was calculated to be 0.2% following GI endoscopic procedures, 0.8% following ERCP, 0.123% following non-ERCP upper GI endoscopic procedures, and 0.073% following lower GI endoscopic procedures. *Pseudomonas aeruginosa* was the most common culprit organism, followed by other Enterobacteriaceae groups of organisms and Gram-positive cocci. We have also elaborated different prevention methods such as antimicrobial prophylaxis, adequate sterilization methods for reprocessing endoscopes, periodic surveillance, and current evidence supporting their utilization. Finally, we discuss disposable endoscopes, which could be an alternative to reprocessing to minimize the chances of EAIs with their effects on the environmental and financial situation.

Endoskopie führt in wenigen Fällen zu Infektionen. Diese Infektionen können durch verkeimte Endoskope oder Zubehör entstehen oder es werden Keime aus dem Intestinum ins Gewebe, in Gänge oder in Zysten verschleppt.

Durch Endoskope übertragene Infektionen nach gastrointestinalen (GI) Endoskopien sind nicht so rasch und eindeutig erkennbar wie andere Komplikationen (z. B. Perforation oder Blutung) bei oder nach Endoskopien. In der Literatur gab es bisher keine klaren Angaben zur Inzidenz von GI-Endoskopie-assoziierten Infektionen (EAI).

Im vorliegenden Review von Deb et al. wurde eine systematische Literatursuche zu EAIs durchgeführt, die Inzidenz von Keimübertragung bei GI Endoskopien dargestellt sowie die häufigsten Keime, die zu einer Infektion führten, herausgearbeitet. Strategien zur Eindämmung

der Infektionen wurden evaluiert. Aus über 1.500 Artikel wurden 118 Studien für das Review herangezogen. Die meisten der selektierten Studien stammen aus Nordamerika und Europa.

Die Infektionsrate bei gastrointestinalen Endoskopien wird mit 0,2% angegeben (5.600 Infektionen von 2.800.000 Endoskopien), bei ERCPs mit 0,8%, bei Gastroskopien mit 0,12% und bei Endoskopien im unteren GI Trakt mit 0,07%.

Alleine in den USA werden mehr als 17 Millionen GI Endoskopien pro Jahr durchgeführt. Nur für Coloskopien wurden 2012 jährlich 19,3 Milliarden US\$ ausgegeben. 2015 entsprachen die Kosten der Coloskopien inklusive des Managements von Komplikationen in den USA 1% des Budgets der Krankenversicherungen.

Die meisten Infektionen entstehen durch die endogene Darmflora, selte-

ner exogen durch verkeimte Endoskope und Zubehör. Außerdem stieg in den letzten Jahren die Zahl der EAIs durch multiresistente Keime wie Betalaktamase-Bildner (ESBL) oder Carbapenemresistente Keime. Fehler im Aufbereitungsprozess und im Design der Endoskope werden als weitere Ursachen für Infektionen angeführt. Die am häufigsten genannten Keime sind *Pseudomonas aeruginosa* (6,2% aller EAIs), gefolgt von *Enterobakterien* und *grampositiven Kokken*. Selten wird über EAIs durch *H. pylori* und *Clostridium difficile* berichtet. Die meisten Daten zu Endoskopie-assoziierten Infektionen beziehen sich auf Duodenoskope und im Speziellen auf den Albarran-Hebel-Bereich.

Die geografische Verteilung der publizierten Infektionen (Abbildung 3) verdeutlicht, dass kaum Daten aus Schwellenländern oder Ländern, die Entwicklungszusammenarbeit in Anspruch

nehmen, stammen. Den entwickelten Ländern stehen strikte Qualitätskontrollen, Geldmittel und sonstige Ressourcen zur Verfügung, um das Infektionsproblem in der Endoskopie aufzuzeigen und gegenzulenken.

Keime können sowohl über das Endoskop als auch über das Endoskopiezubehör übertragen werden. In Zusammenhang von ERCP und EAIs werden in den Studien als Folge der Keimübertragung am häufigsten Sepsis und Cholangitis beschrieben. Die Blutkulturen von septischen Patienten nach Endoskopie sind meist monomikrobial, während die Kultur von Pankreas- oder Galle-Aspirat häufig polymikrobial ist. Verkeimtes Pankreas- und Galle-Sekret endet häufig in Cholangitis, Cholezystitis, Pankreatitis und Sepsis. Die Tatsache, dass die Albarranhebel-Konstruktion bei einigen Herstellern nicht adäquat zu reinigen war, führte zu Rückholaktionen der diversen Firmen und Modifizierung des Albarran-Bereichs. Außerdem wurden von Endoskopie- und Hygiene-Fachgesellschaften die Guidelines zur Aufbereitung von Endoskopen überarbeitet.

Infektionen nach Endoskopien des oberen GI Traktes (ohne ERCP) reichen in den diversen Studien von positiven Blutkulturen ohne zusätzliche Infektions-Zeichen bis zu Gastroenteritiden. Zudem gibt es seltene Berichte zu Hepatitis B Infektionen, jedoch keine Berichte zur Übertragung von HIV durch eine Endoskopie.

Bei EAIs im unteren GI Trakt werden in der Literatur Fälle von Gastroenteritis, Septikämie und Hepatitis C angeführt.

Wenn Keime eine Matrix bilden, bezeichnet man das als Biofilm. Dabei haften die Mikroben an den Instrumenten oder Endoskopen, wachsen dauerhaft an und stellen einen Herd für Infektionsgeschehen dar. Die Biofilmbildung schützt die Keime vor der mikroziden Wirkung der Desinfektionsmittel. Biofilme, die über mehrere Desinfektionszyklen in Endoskopen haften, bezeichnet man als angehäu-



Abb. 1: Probenentnahme für periodische mikrobiologische Überprüfung



Abb. 2: Distale Einweg-Aufsatzkappe für ein Duodenoskop – mit Albarranteil

te Biofilme (build up); diese sind Ursache für dauerhaft verkeimte Endoskope und haften meist in schwer zu reinigenden dünnen Kanälen oder in kleinen Nischen. Biofilme bilden sich häufig trotz Desinfektion in nicht vollständig ausgetrockneten Endoskopen. In Studien konnten Biofilme auf Grund von unvollständiger Trocknung in neuen Endoskopen bereits nach 30 bis 60 Tagen Einsatz nachgewiesen werden.

Die Autor*innen der vorliegenden Arbeit beschreiben verschiedene Präventionsstrategien. Eine **Antibiotika Prophylaxe** zum Schutz vor EAIs bei ERCPs wurde in einer Metaanalyse als irrelevant definiert. Lediglich nach Lebertransplantation wird eine AB Gabe

vor ERCPs empfohlen. Für Mukosektomien und ESDs wird die AB Prophylaxe in einigen Studien empfohlen. Für Coloskopie und EUS gibt es zu wenig Daten. Die von der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie definierten Empfehlungen zur AB Prophylaxe sind nachzulesen unter www.oeggh.at.

In Österreich müssen Endoskope in einem Endo Thermo Desinfektor (ETD) aufbereitet werden und nur in Ausnahmefällen (z. B. Ausfall von mehreren Maschinen gleichzeitig oder Reparatur einer Maschine in Ordinationen) darf eine manuelle Aufbereitung durchgeführt werden. Diese Verpflichtung besteht in vielen Ländern (z. B. Schweiz,


Abb.3: Weltweite Verbreitung von EAIs bis 2020

rot - oberer GI Trakt, grün - Duodenoskopie und ERCP, schwarz - Coloskopie und Sigmoidoskopie

USA) nicht. Deshalb ist gefordert, dass die einzelnen Prozess-Schritte bei der Endoskop-Aufbereitung strikt eingehalten werden. Auch bei Desinfektion der Endoskope im ETD müssen die Kanäle vorgereinigt und gebürstet werden, vor allem, um eine Biofilmbildung zu verhindern. Gassterilisation der Endoskope mit Ethylenoxid könnte die Keimübertragung stark reduzieren, ist jedoch in der Praxis nicht einsetzbar (Materialabnutzung, Zeitbedarf). Das Endoskopie-Zubehör muss sterilisiert oder Einmalinstrumente müssen eingesetzt werden, da es zu einer Kontamination des Endoskop-Arbeitskanals kommen kann, wenn unzureichend gereinigtes und/oder desinfiziertes Zubehör über den Instrumentierkanal eingeführt wird.

Periodische **mikrobiologische Tests** aller Endoskope und ETDs sowie die technische Wartung der ETDs helfen, das Risiko von Endoskopie-assoziierten Infektionen zu minimieren. Dazu gibt es Empfehlungen von nationalen und internationalen Gesellschaften, z. B. von der *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE). Zwischen den mikrobiologischen Tests soll die Reinigungsleistung der ETDs überprüft und die Arbeitskanäle auf Eiweiß-

rückstände kontrolliert werden. Dazu gibt es mittlerweile zahlreiche Prüf-Kits im Handel.

Die Endoskop-Hersteller und diverse andere Firmen haben mit der Entwicklung von **Einmalendoskopen** begonnen. Diese Endoskope sind im Handling und in der Bildauflösung gut einsetzbar. Große Diskussionen gibt es rund um die Kosten und die Abfallsorgung. Das Problem der EAIs wäre damit weitgehend gelöst, sofern dazu nur Einmalzubehör eingesetzt würde. Hier ist es spannend, in welche Richtung sich dieser Trend entwickeln wird. Die Daten zur Inzidenz von Endoskopie-assoziierten Infektionen (EAIs) sind noch immer unzureichend, es gibt insgesamt zu wenig Studien und Berichte zu bestätigten Infektionen in entwickelten Ländern, geschweige denn aus Schwellenländern. In der Literatur gibt es zudem kaum Daten aus asiatischen Ländern.

Interessenkonflikte: Keine

Gerlinde Weilguny-Schöfl BSc

 Leitung der Weiterbildung
 Endoskopie, Sophos Akademie
 Wien
gerlinde.weilguny@gmx.at

- MED-Plattform am Tablet + Smartphone

GASTRO & HEPA NEWS



Foto: Shutterstock

APP jetzt kostenlos laden


www.medicom.cc

HINWEIS DER REDAKTION:

Aufgrund der aktuellen Lage zum Corona-Virus finden viele Veranstaltungen NICHT statt. Wir bitten Sie, sich auf der entsprechenden Veranstalterseite zu informieren bzw. direkt mit dem Veranstalter Kontakt aufzunehmen.

■ Endosonographie, Klinikum Klagenfurt

2. - 3. September 2022

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

KLAGENFURT, Österreich

Information & Anmeldung: <http://endoskopie.oeggh.at>
<https://registration.maw.co.at/argeendoskopie>

■ SUMMERSCHOOL der ÖGGH

3. - 6. September 2022

Hotel Haberl – Attersee

ATTERSEE, Österreich

Anmeldung/Bewerbungsprozess: Ordensklinikum Linz
Sekretariat Interne IV – Gastroenterologie:
kornelia.soellinger@ordensklinikum.at
www.oeggh.at

■ 55. Jahrestagung und 32. Fortbildungskurs der ÖGGH

7. - 9. September 2022

Hofburg Wien

WIEN, Österreich

Information: oeggh.jahrestagung@media.co.at
www.oeggh.at

■ Viszeralmedizin 2022 Gemeinsame Jahrestagung der DGVS und DGA ERST ONLINE - DANN HAMBURG

12. - 17. September 2022

HAMBURG, Deutschland

Information: www.viszeralmedizin.com

■ EASIE-ERCP-Kurs, Graz

15. - 16. September 2022

LKH-Univ.-Klinikum Graz, Endoskopie

GRAZ, Österreich

Information & Anmeldung: <http://endoskopie.oeggh.at>
<https://registration.maw.co.at/argeendoskopie>

■ SGGSSG – Jahreskongress 2022

15. - 16. September 2022

Casino Kursaal Interlaken

INTERLAKEN, Schweiz

Information: www.sggssg.ch

■ EASIE-Blutungen, Innsbruck

29. - 30. September 2022 (Tageskurs)

Endoskopie der Universitätsklinik für Innere Medizin I

INNSBRUCK, Österreich

Information & Anmeldung: <http://endoskopie.oeggh.at>
<https://registration.maw.co.at/argeendoskopie>

■ 7. Österreichisches Crohn Colitis Symposium – ÖCCO

30. September - 1. Oktober 2022

Kongresshaus Bad Ischl

BAD ISCHL, Österreich

Information: <http://www.oecco-ced.at>

■ Sedoanalgesie und Notfallmanagement in der gastrointestinalen Endoskopie

8. Oktober 2022

Klinik Landstraße

WIEN, Österreich

Information & Anmeldung: <http://endoskopie.oeggh.at>
<https://registration.maw.co.at/argeendoskopie>

■ UEGW

30th United European Gastroenterology Week

8. - 11. Oktober 2022

Hybridveranstaltung

Vienna und Online

WIEN, Österreich

Information: <https://ueg.eu/week#ueg-week-2022>

■ Update Gastroenterologie-Stoffwechsel

10. - 12. November 2022

Congress Innsbruck

INNSBRUCK, Österreich

Information: azmedinfo@media.co.at

■ Sedoanalgesie und Notfallmanagement in der gastrointestinalen Endoskopie, Wien

12. November 2022

Klinik Landstraße

WIEN, Österreich

Information & Anmeldung: <http://endoskopie.oeggh.at>
<https://registration.maw.co.at/argeendoskopie>

■ Endoskopie Postgraduiertenkurs

18. - 19. November 2022

Vienna Marriott Hotel

WIEN, Österreich

Information: postgraduiertenkurs@media.co.at

■ EASIE-ERCP-Kurs, St. Pölten

24. - 25. November 2022

Universitätsklinik St. Pölten, Innere Medizin 2

ST. PÖLTEN, Österreich

Information & Anmeldung: <http://endoskopie.oeggh.at>
<https://registration.maw.co.at/argeendoskopie>

■ Gastro-Highlights

10. Dezember 2022

Vienna Marriott Hotel

WIEN, Österreich

Information: www.gastrohighlights.at



Welcome

Dear Colleagues,

On behalf of the Scientific Committee and our Societies, it is our privilege to invite you to the Annual Meeting of the Swiss Society of Gastroenterology (SGG-SSG), the Swiss Society of Visceral Surgery (SGVC-SSCV), the Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) and the Swiss Society of Endoscopy Nurses and Associates (SVELP/ASPE). We are looking forward to welcoming you to Interlaken.

Abstracts

Abstract submission

Submit

Prizes & Grants

Application for prizes

Apply

Register Now

Registration is now open

Register

Program

Our outstanding international and national speakers will enrich the program.

Explore

Sponsors

View sponsors

Erster präferenzzieller JAK1-Inhibitor für CU¹

Gemeinsam den Weg für Colitis ulcerosa Patient*innen erleichtern



1st LINE
nach
konventionellen
Therapien^{#1}



 **Jyseleca**[®]
filgotinib

Rasch

Rasche Linderung der Symptome in Woche 2^{1,2,a}

Anhaltend

Klinische- und Kortikosteroid-freie Remission sowie mukosale Heilung über 58 Wochen^{2,3,b}

Einfach

1x täglich, 1 Tablette, mit überzeugendem Sicherheitsprofil^{1,3}

Geringe Raten an mit JAK-Inhibitoren assoziierten Nebenwirkungen durch eine präferenzzielle JAK1-Hemmung*

CU: Colitis ulcerosa

Ab 1. Mai 2022 aus dem hellgelben Bereich (RE2) des Erstattungskodex des Dachverbands der österreichischen Sozialversicherungen verschreibbar. (<http://www.erstattungskodex.at>)

a Anzahl der blutigen Stühle und Stuhlfrequenz

b Mukosale Heilung definiert als endoskopische Verbesserung (ES≤1) nach dem Mayo Clinic Score und histologische Remission bei denselben Patient*innen. Die histologische Remission nach Geboes war definiert als keine oder leichte Zunahme des chronischen entzündlichen Infiltrats in der Lamina propria, keine Neutrophilen in der Lamina propria oder im Epithel, keine Krypta-Zerstörung, Erosion, Ulzeration oder Granulationsgewebe.

* Schwerwiegende Infektionen, Herpes Zoster, venöse Thromboembolien (VTE)

Referenzen

1 JYSELECA[®] Fachinformation. Stand Dezember 2021.

2 Danese S, et al. Rapidity of symptom improvements during filgotinib induction therapy in patients with ulcerative colitis: post hoc analysis of the Phase 2b/3 SELECTION study. Präsentation OP37. ECCO 2021.

3 Feagan BG et al. Lancet 2021; 397 (10292):2372-2384. Appendix. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00666-8

Galapagos Biopharma Austria GmbH • Herrengasse 1-3 • 1010 Wien

Fachkurzinformation siehe Seite 11

Galapagos
Pioneering for patients