

DGVS Digital: BEST OF DGVS

Datum:
16.–19. August 2020

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. med. Christian Trautwein
Dr. med. Ulrich Rosien

109 BEST Abstracts: Präsentationen

- 109 BEST Abstracts: Hepatologie - klinisch I
Mittwoch, 16. September 2020, 14:30 - 15:50
- 112 BEST Abstracts: Hepatologie - klinisch II
Mittwoch, 16. September 2020, 16:00 - 17:10
- 115 BEST Abstracts: CED - klinisch
Mittwoch, 16. September 2020, 16:00 - 17:30
- 119 BEST Abstracts Endoskopie: Mehr Sicherheit, mehr Sehen
Donnerstag, 17. September 2020, 14:00 - 15:20
- 122 BEST Abstracts: Pankreas
Donnerstag, 17. September 2020, 15:30 - 16:50
- 125 BEST Abstracts: Ernährung und Stoffwechsel
Donnerstag, 17. September 2020, 15:00 - 16:30
- 129 BEST Abstracts: Gastrointestinale Onkologie
Donnerstag, 17. September 2020, 16:40 - 18:10
- 133 BEST Abstracts: Hepatitis und Leberfibrose – Grundlagen
Freitag, 18. September 2020, 14:00 - 15:20
- 136 BEST Abstracts: Komplikationen der Leberzirrhose
Freitag, 18. September 2020, 15:30 - 17:00

140 BEST Abstracts Endoskopie: Tool und Tricks bei Interventionen
Freitag, 18. September 2020, 15:30 - 16:50

143 BEST Abstracts: Dünn- und Dickdarm – Grundlagen
Freitag, 18. September 2020, 17:00 - 18:20

146 BEST Abstracts DGVS: Publikationen

193 BEST Abstracts DGAV: Publikationen

212 Namensverzeichnis / Authors' Index

BEST Abstracts 2020

BEST Abstracts: Hepatologie - klinisch I

Mittwoch, 16. September 2020, 14:30 - 15:50

PKV 01 Jenseits von „Hyper-Hypo“ - CEUS-Muster bei HCC, iCCA und Nicht-HCC-Nicht-iCCA-Läsionen bei Hochrisikopatienten für das hepatozelluläre Karzinom - Ergebnisse der prospektiven DEGUM-Multizenter-Studie

Autoren Schellhaas B¹, Dietrich CF², Jung EM³, Ziesch M⁴, Chang J⁵, Link A⁶, Klinger C⁷, Schultheiß M⁸, von Herbay A⁹, Strobel D¹ DEGUM CEUS HCC Study Group

Institut 1 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Deutschland; 2 Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland; 4 Diakonissenkrankenhaus Dresden, Dresden, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; 7 Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Deutschland; 8 Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; 9 Evangelisches Krankenhaus Hamm, Hamm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716031

Einleitung Neuere Studien zeigen, dass die Definition des „Hyperenhancement mit nachfolgendem Hypoenhancement“ als „typisches“ Kontrastmittelmuster des hepatozellulären Karzinoms (HCC) in der Kontrastmittelsonographie (CEUS) unzureichend ist.

Ziele Diese prospektive multizentrische DEGUM-Studie untersucht die Spektren der CEUS-Muster in histologisch gesicherten HCCs, intrazellulären intrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen (iCCAs) und Nicht-HCC-Nicht-iCCA-Läsionen bei Hochrisikopatienten.

Methodik 395 HCC-Risikopatienten mit histologisch gesicherter Leberläsion wurden mittels standardisierter Kontrastmittelsonographie untersucht. Die CEUS-Muster für HCC, iCCA und Nicht-HCC-Nicht-iCCA-Läsionen wurden im direkten Vergleich analysiert.

Ergebnisse Unter den 395 Leberläsionen fanden sich 316 HCCs und 26 iCCAs. 85,5% der HCCs zeigten ein Hyperenhancement in der arteriellen Phase. Das charakteristische „Hyper-Hypo-Muster“ fand sich bei 72,8% der HCCs und 50% der iCCAs ($p < 0,05$). Frühes und starkes Kontrastmittel-Auswaschen fand sich vor allem bei iCCAs, während HCCs meist ein spätes und mildes Auswaschen zeigten. Details der Ergebnisse werden im Rahmen der Tagung präsentiert werden.

Schlussfolgerungen Das arterielle Hyperenhancement ist das Schlüsselkriterium für die nicht-invasive HCC-Diagnostik in der Kontrastmittelsonographie. Sowohl das „Hyper-Hypo“-Muster als auch das „Hyper-Iso“-Muster besitzen einen hohen positiv prädiktiven Wert sowohl für das HCC als auch für Malignität an sich. Frühes Kontrastmittel-Auswaschen findet sich oft bei iCCAs, kommt aber auch bei HCCs vor. Die Beurteilung der Washout-Intensität ist in hohem Maße subjektiv und unspezifisch. Ein standardisierter CEUS-Ablauf mit einem zusätzlichen Untersuchungszeitpunkt nach 4-6 Minuten (mit einem diagnostischen Zusatznutzen von >10% der HCCs mit spätem Washout) und die großzügige Applikation eines zweiten Kontrastmittelbolus bei Bedarf sind essenziell.

PKV 02 Serum keratin 19 (CYFRA21-1) links ductular reaction with portal hypertension and outcome of various advanced liver diseases

Autoren Hamesch K¹, Guldiken N¹, Aly M¹, Hueser N², Hartmann D², Rufat P³, Ziol M⁴, Lurje G⁵, Trautwein C¹, Mandorfer M⁶, Scheiner B⁶, Reiberger T⁶, Mueller S⁷, Bruns T^{1,8}, Nahon P⁹, Strnad P¹

Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; 2 Klinikum rechts der Isar, Chirurgie, München, Deutschland; 3 AP-HP, Service d'Biostatistic Hopital Jean Verdier, Bondy, Frankreich; 4 Université Paris 13, Unité de Formation et de Recherche Santé Médecine et Biologie Humaine, Paris, Frankreich; 5 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Chirurgie, Berlin, Deutschland; 6 Medical University Vienna, Division of Gastroenterology und Hepatology, Wien, Österreich; 7 Uniklinik Heidelberg, Salem Medical Center and Center for Alcohol Research, Heidelberg, Deutschland; 8 Uniklinik Jena, Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Jena, Deutschland; 9 AP-HP, Service d'Hépatologie, Bondy, Frankreich
DOI 10.1055/s-0040-1716032

Background Keratins (Ks) are tissue-specific proteins. K18 is produced in hepatocytes while K19, the most widely used ductular reaction (DR) marker, is found in cholangiocytes and hepatic progenitor cells. K18-based serum fragments are commonly used liver disease predictors, while K19 fragments detected through CYFRA21-1 are established tumor but not liver disease markers yet. Since DR reflects the severity of underlying liver disease, we systematically evaluated the usefulness of CYFRA21-1 in different liver disease severities and etiologies.

Methods Hepatic expression of ductular keratins (K7/K19/K23) was analyzed in 57 patients with chronic liver disease (cohort i). Serum CYFRA21-1 levels were measured in 333 Austrians with advanced chronic liver disease (ACLD) of various etiologies undergoing hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement (cohort ii), 231 French patients with alcoholic cirrhosis (cohort iii), and 280 hospitalized Germans with decompensated cirrhosis of various etiologies (cohort iv).

Results (i) Hepatic K19 levels were comparable among F0-F3 fibrosis stages, but increased in cirrhosis. Hepatic K19 mRNA strongly correlated with expression levels of other DR-specific keratins.

(ii) In ACLD, CYFRA21-1 associated with the presence of clinically significant portal hypertension (CSPH; HVPG ≥ 10 mmHg) (OR=5.87 [2.95-11.68]) and mortality (HR=3.02 [1.78-5.13]; median follow-up 22 months).

(iii) In alcoholic cirrhosis, elevated serum CYFRA21-1 indicated increased risk of death/liver transplantation (HR=2.59 [1.64-4.09]) and of HCC (HR=1.74 [1.02-2.96]) over the long term (median follow-up 73 months).

(iv) In decompensated cirrhosis, higher serum CYFRA21-1 predicted 90-day mortality (HR=2.97 [1.92-4.60]) and its diagnostic accuracy was independent of the composite scores MELD and ACLF grade.

Conclusions Hepatic K19 mRNA and serum CYFRA21-1 levels rise in cirrhosis. Increased CYFRA21-1 levels associate with the presence of CSPH and reliably indicate mortality in the short- and long-term independently of conventional liver biochemistry markers or scoring systems. Hence, the widely available serum CYFRA21-1 is a novel, DR-related marker with prognostic implications in patients with different liver disease settings.

PKV 03 Geschlechtsabhängige Assoziation von genetischen Varianten von Interleukin 10 und 12 mit dem Verlauf der Hepatitis-B-Virus-Infektion bei kaukasischen Patienten

Autoren Fischer J¹, Long S², Koukouloti E^{2,3}, Müller T⁴, Fueleop B⁵, Heyne R⁶, Eslam M⁷, George J⁷, Finkelmeier F⁸, Waidmann O⁸, Berg T², van Bömmel F²

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig - AöR, Klinik für Gastroenterologie/ Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland; **2** Sektion Hepatologie, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; **3** Research Institute and Diabetes Center, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 'Attikon' University General Hospital, Hepatogastroenterology Unit, Second Department of Internal Medicine - Propaedeutic, Athen, Griechenland; **4** Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum (CVK), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; **5** Klinik für Allgemeine, Innere Medizin und Gastroenterologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland; **6** Leberzentrum Checkpoint, Berlin, Deutschland; **7** Storr Liver Unit, Westmead Hospital and Westmead Millenium Institute, Universität Sydney, Sydney, Australien; **8** Medizinische Klinik 1 - Gastroenterologie und Hepatologie, Pneumologie und Allergologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716033

Einleitung Die Interleukine (IL) 10 und 12 sind wichtige immunregulatorische Zytokine der Immunantwort während einer Hepatitis-B-Virus-(HBV)-Infektion. Polymorphismen (SNPs) in den Interleukin-Genen können die Produktion dieser Zytokine beeinflussen und somit zum variablen Verlauf der HBV-Infektion beitragen. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss von insgesamt vier SNPs im *IL-10*- und *IL-12*-Gen auf die Entwicklung der HBV-Infektion und der Lebererkrankung zu erfassen.

Methoden 636 kaukasische Patienten mit chronischer Hepatitis-B (CHB), 239 Probanden mit spontaner HBs-Antigen-(Ag)-Serokonversion (SC) und 254 gesunde Kontrollen wurden retrospektiv eingeschlossen. Die CHB-Gruppe bestand aus 226 Patienten mit HBeAg-negativer, 102 Patienten mit HBeAg-positiver CHB und 308 inaktive Träger. Bei 104 Patienten hatten eine Leberzirrhose (LZ) und 63 ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Genomische DNA wurde aus Vollblut isoliert und die *IL-10* SNPs rs1800896 und rs3024490 und *IL-12* SNPs rs568408 und rs2243115 bestimmt.

Ergebnisse Die Genotypenverteilung von *IL-10* rs1800896 war signifikant verschieden zwischen Frauen mit CHB und jenen mit spontaner HBsAg SC ($p=0.040$), sowie zwischen Frauen mit CHB und inaktiven Trägerinnen ($p=0.025$). In der multivariaten Analyse waren die *IL-10* rs1800896 AG/GG-Genotypen bei Frauen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der spontanen HBsAg SC (OR=1.75 [95% CI: 1.04-2.94], $p=0.034$) und der Entwicklung eines inaktiven Träger-Stadiums (OR=2.62 [95% CI: 1.30-5.30], $p=0.007$) assoziiert. Im Gegensatz dazu waren die *IL-12* rs568408 AG/AA-Genotypen häufiger bei chronisch infizierten Männern mit LZ gegenüber denen ohne LZ ($p=0.016$). In der multivariaten Analyse waren die AG/AA-Genotypen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer LZ bei Männern (OR=2.42 [95% CI: 1.31-4.44] $p=0.005$) assoziiert.

Schlussfolgerung Wir konnten eine geschlechtsabhängige Assoziation von SNPs im *IL-10*- und *IL-12*-Gen mit dem klinischen Verlauf der HBV-Infektion und der Progression der Lebererkrankung aufzeigen. Möglicherweise tragen die genetischen Varianten zur geschlechtsabhängigen Variabilität der Immunantwort gegenüber HBV und bei inflammatorischen Prozessen bei. Unsere Ergebnisse müssen in funktionellen Analysen validiert werden.

PKV 04 Durability of biochemical improvements through six years of open label treatment with obeticholic acid in patients with PBC who did not achieve the POISE criteria

Autoren Kremer A¹, Hirschfield G.², Carbone M^{3,4}, Jones D.E.⁵, Hansen B⁶, Trauner M.⁷, Liberman A.⁸, Smoot Malecha E.⁸, Mac Conell L.⁸

Institut 1 Medizinische Klinik I, Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Deutschland; **2** Toronto Centre for Liver Disease, Toronto General Hospital, Toronto, Kanada; **3** University of Cambridge, Academic Department of Medical Genetics, Cambridge, Vereinigtes Königreich; **4** Center for Autoimmune Liver

Disease, University of Milan Bicocca, Mailand, Italien; **5** Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Vereinigtes Königreich; **6** IHPME, University of Toronto, Toronto, Kanada; **7** Medical University of Vienna, Wien, Österreich; **8** Intercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika
DOI 10.1055/s-0040-1716034

Background In various clinical studies and in daily clinical practice, response to primary biliary cholangitis (PBC) treatment has been assessed using dichotomous biochemical response criteria. The objective of this analysis was to assess the extent and durability of obeticholic acid (OCA) in patients with PBC who did not achieve the dichotomous primary endpoint criteria in the phase 3 POISE study through 72 months of OCA treatment.

Methods Key inclusion criteria included PBC diagnosis, alkaline phosphatase (ALP) $\geq 1.67 \times$ upper limit of normal (ULN) and/or total bilirubin $>ULN$ to $< 2 \times$ ULN, and on a stable dose of—or intolerant of—UDCA. During the 12 month double-blind phase, 216 patients were randomized to daily placebo, OCA 5-10, or OCA 10 mg. This analysis pooled double-blind placebo (OCA baseline was OLE day 0) and double-blind OCA patients to evaluate the efficacy and safety of up to 72 months of OCA treatment. This analysis excludes subjects who achieved the POISE primary endpoint (ALP $< 1.67 \times$ ULN, with a reduction of $\geq 15\%$ from baseline, and total bilirubin $\leq ULN$) at 12 months. Values shown are mean (SD) unless otherwise specified. P-values were based on paired t-tests.

Results One hundred and ninety-three patients enrolled in the OLE of which 107 patients (55%) did not achieve the POISE criteria after 12 months of OCA treatment. Patients were 93% female, 91% Caucasian, 56 (10) years of age at baseline and 91% received UDCA (15 [4] mg/kg/day). At baseline, ALP was 356 (138) U/L and total bilirubin was 13 (8) $\mu\text{mol/L}$ (elevated above ULN in 18 patients [17%]). Despite not achieving the POISE criteria after 12 months of OCA, a significant and durable reduction was observed in ALP ($p < 0.01$ at all time points) through the duration of 72 months of treatment. Total bilirubin levels remained stable and near baseline values within the normal range through the duration of treatment. Through the 6-year study period, the most commonly occurring adverse events were pruritus (92 patients [86%]) and fatigue (33 patients [31%]) consistent with previous reports from POISE and expected PBC symptoms.

Conclusions Despite the fact that these patients did not achieve the POISE primary endpoint, significant and sustained biochemical improvements were observed.

PKV 05 Hepatitis C therapy with grazoprevir/elbasvir and glecaprevir/pibrentasvir in patients with advanced chronic kidney disease - Data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R)

Autoren Stein K¹, Böhlig A², Stoehr A³, Klinker H⁴, Teuber G⁵, Naumann U⁶, John C⁷, Heyne R⁸, Serfert Y⁹, Niederau C¹⁰, Zeuzem S¹¹, Berg T², Wiegand J², Hepatitis C-Register D⁹

Institut 1 Hepatologie Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; **2** Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, Infektiologie, Leipzig, Deutschland; **3** ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; **4** Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; **5** Praxis Dr. med. Teuber, Frankfurt, Deutschland; **6** UBN/Praxis, Berlin, Deutschland; **7** Internistische Arztpraxis, Berlin, Deutschland; **8** Leberzentrum am Checkpoint, Berlin, Deutschland; **9** Leberstiftungs-GmbH Deutschland, Hannover, Deutschland; **10** St. Josef-Hospital, Oberhausen, Deutschland; **11** Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716035

Background and aims Grazoprevir/elbasvir (GZR/EBR) and glecaprevir/pibrentasvir (G/P) are two treatment options for patients with chronic hepatitis C and a baseline glomerular filtration rate (GFR) < 30 ml/min. Real world data in this

special patient population is sparse so far. Thus, we analyzed safety and effectiveness data within the German Hepatitis C-Registry (DHC-R).

Method The DHC-R is a real-world registry including about 17,300 patients. Data were analyzed as of Jun 30, 2019. The analysis is based on 2,773 patients with documented GFR at baseline treated with GZR/EBR (N = 1,041), GZR/EBR + RBV (N = 53) and G/P (N = 1,679), respectively. For the per protocol analysis, non-adherent patients, patients with missing data and patients lost to follow-up were excluded.

Results The baseline characteristics of the total study cohort were as follows: 70%/4%/21%/5% HCV-genotype 1/2/3/4; 64.7% male; age 50 ± 14 years, 96% Caucasian, 83% treatment-naïve, 12% cirrhosis. 94 (3.4%) patients with baseline GFR < 30 ml/min initiated antiviral therapy with GZR/EBR (N = 57), GZR/EBR + RBV (N = 4), or G/P (N = 33). They suffered significantly more frequent from diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease than individuals with GFR > 30 ml/min and showed the following baseline characteristics: 78%/3%/13%/5% HCV-genotype 1/2/3/4; 13% cirrhosis; 81% treatment-naïve. Antiviral therapy was associated with a GFR improvement in 30/2,063 (1.5%) individuals, a deterioration to GFR < 30 ml/min occurred in 3/2,063 (0.1%) patients. Adverse events (AE) occurred in 32.3% of patients with GFR < 30 ml/min vs. 30% of cases with GFR > 30 ml/min. Serious AE were significantly more frequent in individuals with GFR < 30 ml/min (7.5% vs. 1.4%), but unrelated to antiviral therapy in six of seven cases. One patient suffered from a cholestatic hepatitis possibly related to GZR/EBR. Treatment discontinuation due to (serious) AE occurred in no patient with GFR < 30 and in 0.1% of patients with GFR > 30 ml/min. Per-Protocol overall SVR rates did not differ significantly between cases with GFR < 30 vs. > 30 ml/min (99% vs. 99%).

Conclusion GZR/EBR and G/P show a favorable safety profile and high antiviral effectiveness in patients with chronic hepatitis C and a GFR < 30 ml/min.

PKV 06 EUS-gestützte Therapie einer Cholangiolithiasis bei chirurgisch veränderter Anatomie

Autoren [Fueledner F¹](#), [Will U¹](#), [Meyer F²](#)

Institut 1 SRH Waldklinikum Gera, Medizinische Klinik 3, Gera, Deutschland; 2 Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716036

Ziel Für die Behandlung einer Cholangiolithiasis stellt die ERCP den Goldstandard dar. In Fälle chirurgisch veränderter Anatomie verläuft die ERCP häufig frustan. Therapiealternativen sind die ERCP mittels eines Ballon-Enteroskops, die PTCD sowie die operative Therapie. Aufgrund unserer langjährigen Erfahrungen in EUS-geführten Drainagetechniken am Gallenwegssystem beschreiben wir die Möglichkeit einer EUS-gestützten antegraden bzw. retrograden Steinextraktion über einen transhepatischen Zugang.

Material und Methoden Alle Patienten mit Cholangiolithiasis und operativ veränderter Anatomie wurden in diese monozentrische Fallstudie eingeschlossen und bzgl. technischen und klinisch Erfolg charakterisiert.

Ergebnisse Von 2004 bis 03/2020 wurden bei 449 Pat. EUS-geführte Gallenwegsdrainagen in unserem Zentrum durchgeführt. Darunter waren 37 Patienten mit Cholangiolithiasis. Bei 8 der 37 Patienten erfolgte die Steinextraktion in EUS-ERCP-Rendezvous-Technik und sind nicht Bestandteil dieser Studie. Eingang in die Studie fanden die übrigen 29 Patienten. Die EUS-geführte FNP und Cholangioskopie gelang bei allen 29 Patienten. Die Steinextraktion erfolgte bei 26 Pat. (90%) in antegrader Technik nach vorheriger Ballondilatation. Bei 11 dieser Patienten (42%) erfolgte zur Schienung der Papille/biliodigestiven Anastomose die Einlage eines Doppelpigittails. Bei 2 Patienten (7%) erfolgte die Steinextraktion retrograd über den transhepatischen Zugang, bei 1 Patienten (3%) wurde die Steinextraktion kombiniert in antegrader und retrograder Technik vorgenommen. Bei 2 Patienten (7%) kamen eine Cholangioskopie mit EHL zum Einsatz. Die technische und klinische Erfolgsrate der Steinextraktion lag

bei 100%. Re-Interventionen erfolgten bei 6 Patienten (21%), Komplikationen traten bei 6 Patienten (21%) auf.

Schlussfolgerung Die EUS-geführte Steinextraktion in antegrader oder retrograder Technik bei Patienten mit operativ veränderter Anatomie ist eine sichere, wenn auch technisch anspruchsvolle Methode. Sie hat eine hohe technische und klinische Erfolgs- und niedrige Komplikationsrate. Sie hat das Potential, die zeitaufwendige ERCP mit Ballonenteroskopen und v. a. auch die PTCD zu ersetzen bzw. zu sekundären und tertiären Therapiealternativen zu verdrängen.

PKV 07 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) mit geringgradig erhöhtem Serum-IgG4 - bizenrische Charakterisierung und Langzeitverlaufsanalyse

Autoren [Zhou T¹](#), [Lenzen H²](#), [Dold L¹](#), [Manns MP²](#), [Strassburg CP¹](#), [Weismüller TJ¹](#)

Institut 1 Universitätsklinik Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716037

Einleitung Die Immunglobulin (Ig)-G4-assoziierte Cholangitis (IAC) geht mit deutlich erhöhtem IgG4-Serumspiegel einher und spricht gut auf eine Kortikosteroidtherapie an. Ein Teil der Patienten mit Primär sklerosierender Cholangitis (PSC) hat leicht erhöhte IgG4-Serumspiegel ohne Kriterien einer IAC zu erfüllen.

Ziele Retrospektive Analyse und Charakterisierung einer Subgruppe von PSC-Patienten mit erhöhtem Serum-IgG4 aus zwei Zentren hinsichtlich klinischem Phänotyp und Erkrankungsverlauf.

Methodik Es wurden 254 PSC-Patienten mit mindestens einer IgG4-Messung im frühen Krankheitsverlauf eingeschlossen. Patienten mit normwertigem IgG4 (PSC-N) wurden gegenüber denen mit erhöhtem Serum-IgG4 (PSC-IgG4) hinsichtlich klinischer Parameter, Histologie, Malignominzidenz und transplantationsfreiem Überleben verglichen.

Ergebnis Erhöhte IgG4-Serumkonzentrationen von durchschnittlich 132,9% gegenüber dem oberen Grenzwert der Norm lagen bei 15,4% der PSC-Gesamtkohorte vor. PSC-IgG4-Patienten zeigten in der Gallengangshistologie in 28,6% ebenfalls eine Vermehrung IgG4-positiver Plasmazellen, während sich bei PSC-N-Patienten nur in 16,4% IgG4-positive Plasmazellinfiltrate zeigten (p=0,362). Die IgG4-Serumlevel unterschieden sich nicht hinsichtlich Geschlecht, begleitender chronisch entzündlicher Darmerkrankung oder des Vorliegens eines smallduct-Phänotyps. Patienten mit einem AIH-Phänotyp wiesen signifikant seltener pathologische IgG4-Werte auf (p=0,014). Patienten mit AIH erhielten signifikant häufiger Budesonid (p < 0,01). Erhöhte IgG4-Level waren nicht mit der Häufigkeit hepatobiliärer oder kolorektaler Tumore assoziiert. Patienten mit erhöhtem IgG4-Level wiesen ein hochsignifikant schlechteres transplantationsfreies Überleben nach Erstdiagnose PSC auf (kum. 5- und 10-Jahres-Überleben 95% vs 82% und 88% vs. 73%, p=0,006). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit den Faktoren AIH-Phänotyp und Budesonid erwies sich IgG4 als unabhängiger Risikofaktor. Eine Vermehrung von IgG4-Plasmazellen in den Gallengangbiopsien war hingegen nicht mit schlechterem Überleben assoziiert.

Schlussfolgerung PSC-Patienten mit pathologischen IgG4-Werten stellen eine eigene Subgruppe dar, mit unterschiedlicher klinischer Präsentation, Verlauf sowie Prognose.

PKV 08 Response to discontinuation of nucleos(t)ide analogue treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B: results from the Stop-NUC trial

Autoren [van Bömmel F¹](#), [Stein K²](#), [Heyne R³](#), [Möller H³](#), [Peterson J⁴](#), [Buggisch P⁴](#), [Berg C⁵](#), [Werner C⁵](#), [Zeuzem S⁶](#), [Stallmach A⁷](#), [Herrmann A⁷](#), [Sprinzl M⁸](#), [Grambihler A⁸](#), [Schott E⁹](#), [Benckert J¹⁰](#), [Pathil-Warh A¹¹](#),

von Arnim U¹², Keitel V¹³, Trauth J¹⁴, Simon KG¹⁵, Trautwein C¹⁶, Trein A¹⁷, Hüppe D¹⁸, Cornberg M¹⁹, Lammert F²⁰, Ingiliz P²¹, Zchoval R²², Hinrichsen H²³, Zipprich A²⁴, Klinker H²⁵, Schulze zur Wiesch J²⁶, Brosteanu O²⁷, Schmiedeknecht A²⁷, Berg T¹

Institut 1 Universitätsklinik Leipzig, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Leipzig, Deutschland; **2** Praxis für Hepatologie, Magdeburg, Deutschland; **3** Praxis am Checkpoint, Berlin, Deutschland; **4** ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; **5** Universitätsklinik Tübingen, Innere Medizin I, Deutschland; **6** Universitätsklinikum Frankfurt Medizinische Klinik, I, Frankfurt, Deutschland; **7** Universitätsklinikum Jena, Medizinische Klinik IV, Jena, Deutschland; **8** Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland; **9** Helios, Klinik für Innere Medizin II, Helios Klinikum Emil von Behring, Deutschland; **10** Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; **11** Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; **12** Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland; **13** Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland; **14** Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland; **15** Praxis Gastroenterologie-Leverkusen, Leverkusen, Deutschland; **16** Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin, Aachen, Deutschland; **17** Praxismgemeinschaft Schwabenstrasse, Stuttgart, Deutschland; **18** Praxis Herne, Herne, Deutschland; **19** Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; **20** Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin II, Deutschland; **21** Zentrum für Infektiologie, Berlin, Deutschland; **22** LMU Klinikum, München, Deutschland; **23** Praxis für Gastroenterologie, Kiel, Deutschland; **24** Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle, Deutschland; **25** Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Würzburg, Deutschland; **26** Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; **27** Zentrum für Klinische Studien (ZKS) Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716038

Background and aims Discontinuation of long-term suppression of HBV replication with nucleos(t)ide analogues (NUCs) can result in durable immune control of hepatitis B virus (HBV) replication in HBeAg negative patients. We have assessed the effect of NUC discontinuation in HBeAg negative patients in a prospective, multicenter, randomized trial (the Stop-NUC study).

Method HBeAg-negative patients without cirrhosis who had achieved suppressed HBV DNA for ≥ 4 years during NUC therapy were randomly assigned to either stop (Arm A) or continue (Arm B) treatment. The primary endpoint was sustained HBsAg loss at week 96. Secondary end points included HBsAg seroconversion, virologic response (HBV DNA ≤ 20 IU/mL), biochemical response, (alanine aminotransferase (ALT) $<$ upper level normal (ULN)) number of ALT flares (ALT > 3 ULN) and time to re-therapy in the non-treatment arm. All patients were observed for 96 weeks. In each arm 83 patients were randomized. The full analysis set comprised 158 patients (79 vs 79).

Results At week 96 after NUC discontinuation, HBsAg loss or seroconversion were found in 8/79 (10%) and 6/79 (8%) patients in Arm A and in no patient in Arm B, respectively ($p=0.006$ and $p=0.028$). After NUC discontinuation, all patients in Arm A and no patient in Arm B experienced an HBV DNA flare, however, at week 96 HBV DNA were levels ≤ 20 IU/mL in 24/79 (31%) patients in Arm A and in all patients in Arm B ($p < 0.001$). ALT flare occurred in 28/79 (35%) patients in Arm A and in no patient in Arm B, and ALT levels were within normal ranges in 69/79 (88%) patients in Arm A and in 77/79 (97%) patients in Arm B at week 96 ($p=0.032$). Re-treatment with NUCs due to severe ALT flares had to be reinstated in 11/79 (14%) of patients in Arm A. At week 96, 8/79 (10%) patients had HBsAg loss, and in addition 54/79 (68%) patients had no indication for treatment according to current EASL recommendations. No

patient in Arm A suffered any serious adverse event possibly related to discontinuation of NUC therapy.

Conclusion This first large-scale randomized study demonstrates the potential of discontinuation of long-term NUC treatment for induction of durable immune control and functional cure in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B (EudraCT-Nr.: 2013-004882-15).

BEST Abstracts: Hepatologie - klinisch II

Mittwoch, 16. September 2020, 16:00 - 17:10

PKV 10 Serum levels of CXCL13 are an independent predictor of survival following resection of biliary tract cancer

Autoren Loosen SH¹, Roeth AA², Alizai PH², Bednarsch J², Vucur M¹, Ulmer TF², Trautwein C², Roderburg C², Neumann UP², Luedde T²
Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; **2** Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716039

Background The prognosis of biliary tract cancer (BTC) has remained poor. Although tumor resection represents a potentially curative therapy for selected patients, disease recurrence is common and 5-year survival rates remain below 50%. As stratification algorithms comprising parameters of the individual tumor biology are missing, the identification of the ideal patients for extensive liver surgery is often challenging. The CXC chemokine family exerts decisive functions in cell-cell interactions and has only recently been associated with cancer. However, only very little is known on their role in BTC. Here, we aim at evaluating a potential role of circulating CXCL1, CXCL10 and CXCL13 in patients with resectable BTC.

Methods Serum levels of CXCL1, CXCL10 and CXCL13 were measured by multiplex immunoassay in a cohort of 119 BTC undergoing tumor resection as well as 50 healthy control samples.

Results Circulating levels CXCL1, CXCL10 and CXCL13 were all significantly elevated in BTC patients compared to healthy controls and increased the diagnostic power of established tumor markers when used in combination. Importantly, elevated levels of CXCL13 both before and after tumor resection identified a subgroup of patients with a significantly impaired outcome following tumor resection. As such, BTC patients with initial CXCL13 levels above the ideal prognostic cut-off value (25.01 pg/ml) had a median OS of 290 days compared to 969 days for patients with low initial CXCL13 levels. The prognostic value of circulating CXCL13 was further confirmed by uni- and multivariate Cox-regression analyses. Finally, the individual kinetic of CXCL13 before and after tumor resection was also indicative for patients' outcome.

Conclusion Our data suggest a fundamental role of the CXC chemokine family in BTC and identified circulating levels of CXCL13 as a previously unrecognized parameter for the prediction of outcome following resection of BTC.

PKV 11 Lohnt sich die Asservierung von Gallekultur bei der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatographie (ERCP)? Mikrobiologische Analyse der entnommenen Gallekulturen und ihre klinischen Implikationen

Autoren Stathopoulos P¹, Lerner P², Astheimer P², Breitling LP¹, Lohoff M³, Gress TM¹, Denzer UW¹

Institut 1 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Marburg, Deutschland; **2** Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin, Marburg, Deutschland; **3** Universitätsklinik Marburg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Marburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716040

Einleitung Die Cholangitis als Folge einer malignen Stenose oder einer Chole-
dochololithiasis stellt eine häufige Indikation zur ERCP dar. Die Asservierung von
Galle bei der ERCP ist theoretisch essenziell für die Identifikation der ursächli-
chen Pathogenen und die Steuerung der klinischen Entscheidung, in Anbe-
tracht der größtenteils bei Cholangitis negativ ausfallenden Blutkulturen.

Ziele und Methodik Unizentrische, retrospektive Analyse aller in der ERCP bei
Cholangitis entnommenen Gallekulturen und Blutkulturen sowie ihres Einflus-
ses auf den Wechsel der empirischen Antibiotikatherapie und den klinischen
Verlauf.

Ergebnis Von 01/2017 - 12/2019 wurden 1538 ERCP mit einer biliären Indika-
tion (791 Frauen, mittleres Alter 68,1) in unserer interdisziplinären Endoskopie
durchgeführt (708 Cholechololithiasis, 356 maligne und 127 benigne Steno-
sen, 38 Galleleckagen, 308 andere Indikationen). Galle wurde bei 412 Patien-
ten mit Cholangitis (26,8%) asserviert, diese war in 357 Fällen (86,7%) positiv.
Bei 30,5% der Gallekulturen wurde ein Erreger isoliert, wohingegen die ande-
ren Gallekulturen ein polymikrobielles Wachstum (2-6 Erreger) ergaben. Von
den 819 in Gallekultur isolierten Keimen, traten am häufigsten Enterokokken
(62,7%), Candida (33,9%), E. coli (31,1%), Klebsiellen (18,2%), Streptokokken
(16%), Staphylokokken (14%), und E. cloacae (9,8%) auf. 160 Bakterien
(19,5%) zeigten eine auffällige Resistenzlage, darunter 39 Vancomycin-resis-
tente Enterokokken, 1 MRSA, 45 Enterokokken sensibel nur auf Glykopeptide,
22 Gram negative Erreger resistent auf Penicilline/Cephalosporine, 19 3-MRGN
und 1 4-MRGN. Anhand der Gallekultur wurde die empirische Antibiotikathera-
pie in 92 Fällen (22,3%) umgestellt, davon 71 Patienten (77,2%) mit einer klini-
schen Ansprache. Blutkulturen wurden bei 198 von 412 Patienten (48,1%)
entnommen, diese waren in 69 Fällen (34,8%) positiv mit häufigsten Erregern
E. coli (42%), Enterokokken (17,4%), und E. cloacae (8,7%).

Schlussfolgerung Bei fast einem Viertel der Patienten mit Cholangitis musste
die empirische Antibiotikatherapie anhand der in Gallekultur isolierten Erreger
umgestellt werden. Unsere Studie zeigte, dass die asservierte Gallekultur eine
effektivere Maßnahme bei der Steuerung der Antibiotikatherapie ist, als die
entnommene Blutkultur.

PKV 12 Vorsorge statt Nachsorge - Strukturierte Früherkennung von Leberfibrose und Leberzirrhose durch Screening der Allgemeinbevölkerung mit Hilfe des SEAL Programmes

Autoren Nagel M¹, Arslanow A^{1,2}, Nguyen-Tat M^{1,3}, Wörns MA¹,
Reichert M², Beyer A⁴, Heil F⁴, Mainz D⁴, Zimper C⁵, Römer B⁶, Zwerenz B⁶,
Volz-Schmitt S⁷, Jäger J⁷, Engelmann T⁸, Binder H⁹, Bogatyreva L⁹, Farin-
Glattacker E⁹, Fichtner U⁹, Graf E⁹, Stelzer D⁹, van Ewijk R¹⁰, Ortner J¹¹,
Velthuis L¹¹, Lammert F², Galle PR¹

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Mainz, Deutschland; 2 Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere
Medizin II, Homburg, Deutschland; 3 Klinikum Osnabrück, Innere Medizin II,
Osnabrück, Deutschland; 4 Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen, Ulm, Deutschland; 5 Saarländischer Hausärzterverband,
Kirkel, Deutschland; 6 Hausärzterverband Rheinland-Pfalz, Prüm,
Deutschland; 7 Universität des Saarlandes, Zentrum Allgemeinmedizin,
Homburg, Deutschland; 8 Universitätsmedizin Mainz, Interdisziplinäres
Zentrum Klinische Studien, Mainz, Deutschland; 9 Universitätsklinikum
Freiburg, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg,
Deutschland; 10 Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Lehrstuhl für Statistik
und Ökonometrie, Mainz, Deutschland; 11 Johannes Gutenberg-Universität
Mainz, Lehrstuhl für Controlling, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716041

Einleitung Die Diagnose Leberzirrhose wird selbst in Deutschland bei 75% der
Patienten erst mit dem Auftreten von Komplikationen gestellt. Patienten mit
dekompensierter Leberzirrhose haben ein hohes Risiko für die Entwicklung wei-
terer Komplikationen. Dabei sind die meisten chronischen Lebererkrankungen,

die zu Leberfibrose führen, einer ursächlichen Behandlungsintervention
zugänglich.

Ziele Bisher ist in der Regelversorgung keine Leber-Früherkennung etabliert.
Das vom Innovationsfonds des G-BA geförderte Lebervorsorge-Programm SEAL
untersucht die Umsetzbarkeit, Effektivität und Kosten-Nutzen-Bewertung eines
allgemeinen Screenings auf Leberfibrose im deutschen Gesundheitssystem.

Methodik Im Rahmen des SEAL-Programms wird in Rheinland-Pfalz und im
Saarland bei ca. 16.000 Versicherten der AOK im Rahmen des hausärztlichen
Check-Up-35 ein Screening auf erhöhte Leberwerte durchgeführt. Endpunkte
sind neben der Leberfibrose-Diagnoserate Daten zur Epidemiologie von Leber-
erwerterhöhungen sowie zur Kosten-Effektivität.

Ergebnis Bislang wurden über 9.200 Patienten mit einem Durchschnittsalter
von 62 Jahren rekrutiert. Von den untersuchten Patienten zeigten 13% eine
erhöhte ALT- oder AST-Aktivität. Ungeachtet dessen, dass bei 621 Patienten
bereits bei der Aufnahme eine Lebererkrankung bekannt war, zeigten weitere
17% der Patienten ohne bekannte Lebererkrankung erhöhte Aminotransfera-
sen. Insgesamt konnte bei 392 Patienten eine erhöhte ALT oder AST mit einem
auffälligen APRI-Score $\geq 0,5$ festgestellt werden, von denen 77% bisher keine
chronische Lebererkrankungen diagnostiziert worden war.

Schlussfolgerung Die Etablierung einer Früherkennung von Lebererkrankun-
gen wird von Fachgesellschaften und in der Literatur kontrovers diskutiert.
Diese ersten Daten zeigen bereits, dass ein relevanter Anteil der Bevölkerung
unter einer Erhöhung der Transaminasen bei nicht bekannten Lebererkrankung
leidet. Das SEAL-Programm wird weitere Daten zu Umsetzbarkeit, Effektivität
und Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland liefern und wesentliche Evidenz
zur Sinnhaftigkeit einer solchen Maßnahme beitragen.

PKV 13 Europäische Multicenter-Studie: Leberphänotyp bei Erwachsenen mit compound- heterozygotem Alpha1-Antitrypsin-Mangel (Genotyp Pi*SZ)

Autoren Fromme M¹, Schneider CV¹, Hamesch K^{1,2}, Ellis P³, Pereira V⁴,
Pons M⁵, Genesca J⁵, Miravittles M⁶, Nuñez A⁶, Reichert M⁷, Benini F⁸,
Burbaum B¹, Woditsch V¹, Schäfer B⁹, Zoller H⁹, Hurst J¹⁰, Lomas D¹⁰,
Verbeek J¹¹, Nevens F¹¹, Janciauskiene S¹², Lammert F⁷, Griffiths WJ¹³,
Turner A³, Trautwein C^{1,2}, Strnad P^{1,2}

Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen,
Deutschland; 2 Coordinating Center for Alpha1 - Antitrypsin Deficiency-
Related Liver Disease of the European Reference Network (ERN) 'Rare Liver' and
the European Association for the Study of the Liver (EASL) Registry Group
'Alpha1-Liver', Aachen, Deutschland; 3 University of Birmingham, Institute of
Applied Health Research, Birmingham, Vereinigtes Königreich; 4 Centro
Hospitalar do Funchal, Department of Gastroenterology, Madeira,
Portugal; 5 Vall d'Hebron Hospital, Clinic for Gastroenterology und
Hepatology, Barcelona, Spanien; 6 Vall d'Hebron Hospital, Clinic for
Pneumology, Barcelona, Spanien; 7 Universitätsklinikum Saarland, Klinik für
Innere Medizin II, Homburg, Deutschland; 8 Spedali Civili and University,
Gastroenterology Unit, Department of Medicine, Brescia,
Italien; 9 Medizinische Universität Innsbruck, Klinik für Innere Medizin I,
Innsbruck, Österreich; 10 University College London, UCL Respiratory, Division
of Medicine, London, Vereinigtes Königreich; 11 University Hospitals KU
Leuven, Department of Gastroenterology and Hepatology, Leuven,
Belgien; 12 MHH Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover,
Deutschland; 13 Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust,
Department of Hepatology, Cambridge, Vereinigtes Königreich

DOI 10.1055/s-0040-1716042

Hintergrund Bei der klassischen Form des Alpha1-Antitrypsin-Mangels (Geno-
typ Pi*ZZ) ist die Prädisposition zur Entwicklung einer Lungen- und Leberer-
krankung gut charakterisiert. Das Ausmaß der Leberbeteiligung bei dem noch
häufiger vorkommenden compound-heterozygoten Genotyp Pi*SZ ist dagegen

unklar. Daher untersuchten wir den Phänotyp von Pi*SZ- und Pi*ZZ-Individuen in einer europäischen Kohorte.

Methodik Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurden 151 Pi*SZ-Individuen, 586 Pi*ZZ-Subjekte und 279 Kontrollen (Genotyp Pi*MM) aus acht europäischen Ländern (Deutschland, Österreich, Belgien, Dänemark, Großbritannien, Italien, Spanien, Portugal) prospektiv rekrutiert. Alle Teilnehmer erhielten eine standardisierte klinische sowie laborchemische Untersuchung, inklusive einer Lebersteifigkeits-Messung (LSM) mittels transientser Elastographie. Leber-Komorbiditäten und pathologischer Alkoholkonsum wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse

Quantitative Werte wurde erfasst als Mittelwert \pm Standardabweichung und relative Häufigkeiten (%). # Serumspiegel bei nicht-augmentierten Individuen. Verglichen mit der Populationsfrequenz (Pi*SZ 1:500, Pi*ZZ 1:2000) waren Pi*SZ-Individuen in unserer Kohorte deutlich unterrepräsentiert. Es zeigte sich bei Pi*SZ-Trägern ein mittlerer Serumspiegel von AAT. Außerdem präsentierten sich Pi*SZ-Individuen mit signifikant erhöhter Lebersteifigkeit im Vergleich zu Kontrollen, jedoch mit niedrigeren Werten als Pi*ZZ-Probanden.

Bei den Leberwerten zeigte sich eine signifikante Erhöhung der GGT und der AP im Vergleich zu Pi*MM-Individuen.

Fazit Verglichen mit Pi*ZZ-Individuen und Pi*MM-Kontrollen zeigen erwachsene Pi*SZ-Probanden einen intermediären Leberphänotypen, der deutlich milder ist als bei Pi*ZZ-Subjekten.

► **Tab. 1** Charakteristika von Pi*SZ-Probanden im Vergleich zu Pi*ZZ- und Pi*MM-Individuen.

	Pi*MM n=279	Pi*SZ n=151	Pi*ZZ n=586	P-Wert Pi*SZ vs. Pi*MM	P-Wert Pi*SZ vs. Pi*ZZ
Alter (Jahre)	52.4 \pm 14.6	51.2 \pm 15.2	54.2 \pm 13.2	0.433	0.031
Geschlecht (% weiblich)	49	54	46	0.369	0.105
BMI (kg/m ²)	25.6 \pm 4.5	26.2 \pm 5.3	25.0 \pm 4.4	0.208	0.010
AAT Serumspiegel (mg/dl)#	139.5 \pm 25.1	63.2 \pm 22.9	28.3 \pm 16.0	<0.0001	<0.0001
Lebersteifigkeit (kPa)	4.6 \pm 1.6	5.3 \pm 2.6	6.6 \pm 5.2	0.003	<0.0001
ALT (% ULN)	65.9 \pm 29.8	71.6 \pm 48.6	78.8 \pm 47.6	0.192	0.108
AST (% ULN)	62.5 \pm 22.5	69.7 \pm 39.4	74.1 \pm 31.1	0.052	0.169
GGT (% ULN)	57.7 \pm 45.7	95.2 \pm 151.7	96.7 \pm 122.4	0.012	0.906
AP (% ULN)	58.5 \pm 18.5	72.4 \pm 39.5	66.1 \pm 23.6	<0.0001	0.089

PKV 14 Versehentliche “Off-label” DAA-Behandlung und virologisches Ansprechen - Daten aus dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R)

Autoren Schmitt A¹, Buggisch P², Mauss S³, Böker KH⁴, Klinker H⁵, Stoehr A², Heyne R⁶, Cornberg M⁷, Sarrazin C^{1,8}, Hepatitis C-Register D⁹

Institut 1 St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Medizinische Klinik II, Wiesbaden, Deutschland; 2 ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 3 Center for HIV and Hepatogastroenterology, Düsseldorf, Deutschland; 4 Hepatologische Praxis, Hannover, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; 6 Leberzentrum am Checkpoint, Berlin, Deutschland; 7 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 8 Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; 9 Leberstiftungs-GmbH Deutschland, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716043

Hintergrund und Ziele Die korrekte Wahl des DAA-Regimes und der Therapie-dauer bei Patienten mit chronischer Hepatitis C hängt von klinischen und virologischen Bedingungen ab. Über die Häufigkeit und potentiell reduzierte SVR-Raten bei “off-label” Gebrauch ist wenig bekannt.

Methoden Das DHC-R (Deutsches Hepatitis C-Register) ist ein real-world Register, welches mehr als 17.300 Patienten umfasst. Alle Patienten, die Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P), Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF), Velpatasvir/Sofosbuvir alleine (VEL/SOF) oder mit Voxilaprevir (V/V/S) oder Grazoprevir/Elbasvir (GZR/EBR) bis 20.01.2019 erhalten haben, wurden eingeschlossen und hinsichtlich des “in-label” oder “off-label” Gebrauchs des verwendeten DAA-Regimes gemäß Packungsbeilage und Leitlinie analysiert.

Ergebnisse Bei pangenotypischen Regimen (G/P, VEL/SOF, V/V/S) wurde “off-label” Gebrauch selten beobachtet (4.1-5.2%), während dies mit LDV/SOF und GZR/EBR häufig war (27.3-36.3%). Die häufigste Abweichung bei G/P und VEL/SOF waren eine kürzere oder längere Behandlungsdauer und nicht zugelassene Vortherapien. Eine nicht notwendige Gabe von RBV zu G/P bzw. VEL/SOF kam nicht vor, war aber die einzige Abweichung bei V/V/S.

Die “off-label” SVR-Raten für G/P, VEL/SOF und V/V/S lagen bei 97%, 100% und 100%.

Bei LDV/SOF wurde häufig eine nicht notwendige Verlängerung der Therapie vorgenommen. Die SVR-Raten waren beim HCV GT 1, 4-6 dennoch mit 96-97% im Vergleich zu 96-99% bei “in-label” Patienten, sehr hoch. Beim “off-label” Einsatz von LDV/SOF beim HCV GT 2 oder 3 und einer verkürzten Therapie-dauer waren die SVR-Raten niedrig (88% bzw. 76%).

Bei GZR/EBR war die häufigste Abweichung eine unerlaubte Vortherapie. Dennoch waren die SVR-Raten vergleichbar mit in-label Patienten (97% versus 98%). Hinsichtlich der Gründe des off-label Gebrauchs, wie HCV Subtyp 1a versus 1b, Ausgangs-Viruslast und Ausgangs-RASs, ergaben sich keine Unterschiede.

Schlussfolgerung Off-label Anwendungen von pangenotypischen DAA-Regimen wie G/P, VEL/SOF und V/V/S sind vermutlich aufgrund der einfachen Anwendung selten und nicht mit geringeren SVR-Raten assoziiert. Trotz häufiger off-label Anwendungen von LDV/SOF und GZR/EBR sind keine reduzierten SVR-Raten zu beobachten. Ausnahme ist der Gebrauch von LDV/SOF bei HCV GT 2 und 3.

PKV 15 Obeticholic acid treatment in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a secondary analysis of the REGENERATE study across fibrosis stages

Autoren Geier A¹, Sanyal AJ², Ratziu V³, Loomba R⁴, Rinella M⁵, Anstee QM⁶, Goodman Z⁷, Bedossa P⁸, Khalili M⁹, Boursier J¹⁰, Stinton L¹¹, Marchesini G¹², Allison M¹³, George J¹⁴, Arkkila P¹⁵, Zaru L¹⁶, Mac Conell L¹⁶, Shringarpure R¹⁶, Younossi ZY⁷

Institut 1 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; 2 Virginia Commonwealth University, Richmond, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Sorbonne Université, Hôpital Pitié - Salpêtrière, Paris, Frankreich; 4 University of California, San Diego, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika; 5 Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; 6 Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Vereinigtes Königreich; 7 Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, Vereinigte Staaten von Amerika; 8 Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, Frankreich; 9 University of California, San Francisco, San Francisco, Vereinigte Staaten von Amerika; 10 Angers University Hospital, Angers, Frankreich; 11 University of Calgary, Calgary, Kanada; 12 University of Bologna, Bologna, Italien; 13 Addenbrookes Hospital, Cambridge, Vereinigtes Königreich; 14 Westmead Hospital, Sydney, Australien; 15 Meilahti Tower Hospital, Meilahti Tower Hospital, Helsinki, Finnland; 16 Intercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika

Background Previous studies have shown that diabetes, hypertension and elevated transaminases are drivers of fibrosis progression in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). F1 patients with comorbidities are at a higher risk of rapid progression to advanced fibrosis. In REGENERATE, an ongoing, double-blind, placebo (PBO)-controlled outcomes study, results of the 18-month interim analysis based on surrogate endpoints showed that obeticholic acid (OCA) improved liver fibrosis in F2/F3 patients.¹ The objective of this secondary analysis was to assess the effect of OCA in patients with fibrosis due to NASH including those with early fibrosis but at risk of disease progression.

Methods The full efficacy (FE) population included patients with NASH and fibrosis stages F2/F3, and F1 with at least one risk factor (BMI \geq 30 kg/m², type 2 diabetes, ALT >1.5x ULN), who were randomized 1:1:1 to placebo (PBO), OCA 10 mg, or OCA 25 mg QD. Primary endpoints were fibrosis improvement (\geq 1 stage) with no worsening of NASH, or NASH resolution with no worsening of fibrosis per liver biopsy. The safety population included all randomized patients who received at least one dose of study treatment (F1-3, N = 1968).

Results The FE population included 1218 patients (PBO [n=407], OCA 10 mg [n=407] or OCA 25 mg [n=404]), comprised of approximately 24% F1 and 76% F2/F3 patients. Baseline characteristics were well-balanced across groups. Overall, in the FE population nearly twice as many patients treated with OCA 25 mg met the primary fibrosis and NASH endpoints compared to PBO (table). In addition, dose-dependent reductions in ALT, AST and GGT were observed. Overall, pruritus was the most common adverse event (AE) (19% PBO, 28% OCA 10 mg, 51% OCA 25 mg) and was predominantly mild to moderate in severity. Serious AEs occurred in 11% PBO, 11% OCA 10 mg and 14% OCA 25 mg patients.

Conclusion After 18 months of treatment, OCA improved liver fibrosis, steatohepatitis and liver biochemistry in F1-F3 patients, demonstrating consistent efficacy with an overall similar safety profile to that previously reported in the REGENERATE primary efficacy analysis population (F2/F3 intention-to-treat).

PKV 16 Populations-basierte Erfassung des Leberphänotyps bei Alpha-1-Antitrypsinmangel

Autoren Schneider CV, Fromme M, Strnad P

Institute 1 Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716044

Hintergrund Der Alpha-1-Antitrypsin Mangel (AATM) stellt eine der häufigsten, potentiell tödlichen genetischen Erkrankungen dar und betrifft vorwiegend die Leber und die Lunge. Doch die meisten Fälle bleiben unerkannt. Dies erschwert die Analyse. Daher haben wir die populationsbasierte UK Biobank mit fast 500.000 verfügbaren Genotypisierungen für die wichtigsten AATM-Allele "Pi*Z" und "Pi*S" analysiert.

Methoden Der Leberphänotyp von Pi*SS, Pi*MZ, Pi*SZ, Pi*ZZ und Pi*S/Pi*Z-Nicht-Trägern wurde in 444.642 Teilnehmern der UK Biobank untersucht. Serumparameter und ICD10codes wurden ausgewertet. Alle Analysen wurden auf Alter, Geschlecht, BMI, Alkoholkonsum und Diabetes mellitus korrigiert.

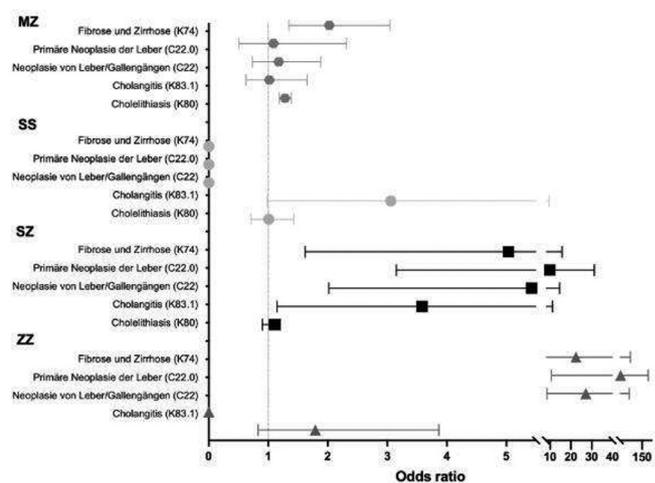
Ergebnis In der Kohorte wurden 138 Pi*ZZ (Frequenz 1:3499), 866 Pi*SZ (1:558), 1014 Pi*SS (1:476) und 17017 Pi*MZ Probanden (1:28) identifiziert. ALT- und AST-Werte waren in allen analysierten AATM-Genotypen signifikant höher als bei Nicht-Trägern, Pi*ZZ-Personen wiesen die höchsten AST-Werte auf. ALP war bei Pi*MZ- und Pi*SZ-Teilnehmern im Vergleich zu Nicht-Trägern signifikant erhöht.

Die ICD10-Diagnose „Leberfibrose/Zirrhose“ trat bei Pi*ZZ-Personen fast 20-fach häufiger als bei Nicht-Trägern, aber war auch deutlich angereichert in Pi*SZ- und mäßig bei Pi*MZ-Probanden. Sowohl Pi*SZ- als auch Pi*ZZ-Patienten, aber keiner der anderen AATM-Genotypen, besaßen ein deutlich erhöhtes Risiko für primärem Leberkrebs und Neoplasien von Leber/Gallengängen.

Fazit Diese populationsbasierte Analyse definiert den Leberphänotyp bei den wichtigsten AATM Genotypen. Diese Daten sollten das evidenzbasierte Management dieser Patientengruppen verbessern.

	Nicht-Träger n=422 973	Pi*MZ n=17.017	Pi*SS n=1014	Pi*SZ n=866	Pi*ZZ n=138
ALT (% ULN)	56.2±33.9 ^{1,2,3,4}	58.8±31.6 ¹	59.3±32.4 ²	60.0±32.4 ³	62.5±25.3 ⁴
ALT \geq ULN (%)	7 ^{5,6,7,8}	8 ⁵	9 ^{6,8}	9 ⁷	12 ^{8,9}
AST (% ULN)	63.6±26.2 ^{15,11,12}	65.2±23.9 ^{16,13}	64.8±24.5 ^{14,16}	66.1±23.1 ^{11,15,16}	77.0±29.0 ^{12,13,14,15}
AST \geq ULN (%)	4.6 ^{17,18}	5.3 ^{17,18}	5.5 ²⁰	5.5 ²¹	15.5 ^{18,19,20,21}
GGT (% ULN)	73.3±81.5	75.7±76.7	77.1±73.4	76.5±62.5	83.1±75.2
GGT \geq ULN (%)	17 ²²	17 ²³	19	19	23 ^{22,23}
ALP (% ULN)	72.7±24.8 ^{24,25}	75.3±25.7 ^{24,27}	73.3±24.4 ^{26,27}	76.1±24.4 ^{25,28}	72.2±21.2
ALP \geq ULN (%)	11 ^{28,29}	14 ²⁸	11 ³⁰	15 ^{29,30}	11
Bilirubin (mg/dl)	0.53±0.26	0.54±0.26	0.54±0.27	0.54±0.28	0.56±0.26
Bilirubin \geq ULN (%)	3	3	3	3	5

Tab. 1



► Abbildung 1 Odds-ratio wichtiger ICD10-Diagnosen für AATM.]

BEST Abstracts: CED - klinisch

Mittwoch, 16. September 2020, 16:00 - 17:30

PKV 17 Apha-1-Antitrypsin (A1AT) im Stuhl als Prädiktor - für das Nichtansprechen einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern (mAk) bei Patienten mit Colitis ulcerosa

Autoren Farrag K¹, Schröder O¹, Dignass A², Stein J¹

Institut 1 DGD Kliniken Frankfurt-Sachsenhausen, Gastroenterologie, Frankfurt, Deutschland; 2 Markus Krankenhaus, Gastroenterologie, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716046 Mehrere klinische Studien konnten zeigen, dass ein gastrointestinaler Verlust von Immunglobulinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von mAb hat, was kürzlich durch den Nachweis von Infiximab im Stuhl auch bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (CU), die nicht oder nur unzureichend ansprechen, bestätigt wurde (1). Die Messung der fäkalen mAb-Konzentration in einer Routineuntersuchung ist jedoch umständlich und kostspielig. Da fäkales A1AT in großem Umfang als diagnostischer Biomarker zur Bewertung eines intestinalen Eisweißverlustes verwendet wird, stellten wir die Hypothese auf, dass ein erhöhtes fäkales A1AT

ein nützliches diagnostisches Mittel sein kann, um eine erhöhte mAb-Clearance aus einem "leaky gut" vorherzusagen

Methoden Bis April 2020 wurden in den der ersten 6 Wochen der mAB-Therapie ((Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Ustekinumab)) Stuhlproben von 50 Patienten mit mittelschwerer bis schwer aktiver CU entnommen. Serum-mAb-Talspiegel, fäkales Calprotectin und A1AT-Konzentrationen wurden unter Verwendung von enzymgebundenen Immunosorbens-Assays (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland) gemessen. Die klinischen und endoskopischen Verläufe wurden 6 und 12 Wochen nach Beginn der Behandlung beurteilt.

Ergebnisse Patienten, die in Woche 6 klinisch nicht auf die Therapie angesprochen hatten, zeigten zu Studienbeginn und in Woche 6 signifikant höhere A1AT-Kotkonzentrationen und unzureichende mAb-Talspiegel als Patienten mit klinischem Ansprechen (mittlere Konzentration > 1760 µg/g bei Therapieversager gegenüber 240 µg/g bei Respondern; $p = 0,0047$). Es fand sich keine Korrelation zwischen fäkalem Calprotectin und A1AT.

Fazit Der intestinale Verlust von mAb bei mittelschwerer bis stark aktiver CU ist mit einem verminderten Therapie Ansprechen von mAb verbunden. Patienten mit schwerer Erkrankung profitieren dann von einem intensiveren Dosierungsschemata. Wir berichten hier zum ersten Mal, dass bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem CU und erhöhten Verlust von A1AT über den Darm unabhängig von der verwendeten mAb-Klasse mit einem Behandlungsversagen von mAb verbunden ist.

[1] Brandse JF et al. *Gastroenterology* 2015; 149:350–355

PKV 18 Daumenlutschen und Nägelkauen in Kindheit und Jugend erhöhen das Risiko für Morbus Crohn: Ergebnisse einer retrospektiven Fallkontrollstudie

Autoren Teich N¹, Mohl W², Primas C³, Novacek G³, Gauss A⁴, Walldorf J⁵, Felten G⁶, Atreya R⁷, Kruis W⁸, Bettenworth D⁹, Roznowski AB¹⁰, Langhorst J¹¹, Schmidt K¹², Bruns T¹³, Stallmach A¹⁴ German IBD Study Group
Institut 1 Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Leipzig, Deutschland; 2 Zentrum für Gastroenterologie Saar MVZ GmbH, Saarbrücken, Deutschland; 3 Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; 4 Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Halle, Halle, Deutschland; 6 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne, Herne, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; 8 Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; 9 Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; 10 Klinik am See, Rüdersdorf, Deutschland; 11 Universitätsklinikum Duisburg, Duisburg, Deutschland; 12 Kompetenznetz Darmerkrankungen e.V., Kiel, Deutschland; 13 Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland; 14 Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0040-1716047

Einleitung Die Hygienehypothese besagt, dass eine Verringerung der mikrobiellen Exposition zu einer beeinträchtigten Immunantwort im späteren Leben beiträgt und die Inzidenz von immunvermittelten Krankheiten wie entzündlichen Darmerkrankungen (CED) erhöht. Daumenlutschen (DL) und Nagelbeißen (NB) sind zwei frühe Gewohnheiten, die die orale Mikrobiota-Zusammensetzung und die Antigenbelastung modulieren. DL und NK reduzieren das Risiko für atopische Sensibilisierung, Asthma und Heuschnupfen.

Ziele Wir untersuchten nun, ob diese Verhaltensweisen auch zu einem veränderten Risiko für Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) führen.

Methodik 918 CED-Patienten und ihre 918 Geschwister ohne CED wurden gebeten, einen Fragebogen zu Umweltfaktoren im Kindes- und frühen Erwachsenenalter auszufüllen. Die Prävalenz von DL und/oder NK zu den üblicherweise gut erinnerbaren Zeitpunkten

- (1) Einschulung und
- (2) religiösen und nicht-religiösen Festen zu Beginn des Erwachsenenalters wurde als zusammengesetzter primärer Endpunkt definiert.

Ergebnis 65% der Patienten waren weiblich und 57% hatten einen MC. 49% der CED-Patienten, aber nur 44% ihrer Geschwister gaben zum Zeitpunkt der

Einschulung oder der Adoleszenz gelegentlich oder häufig DL/NB an ($p = 0,007$). Die Sensitivitätsanalyse ergab, dass dieser Unterschied bei Patienten mit MC (50% vs. 41%; RR = 1,22; 95% CI 1,09 - 1,37, $p = 0,001$), jedoch nicht bei Patienten mit CU (49% vs. 48%; RR) beobachtet wurde = 1,02; 95% CI 0,90 - 1,17; $p = 0,83$).

Schlussfolgerungen Entgegen der Hygienehypothese konnten wir zeigen, dass Daumenlutschen und Nägelkauen bei Schulanfängern und jungen Erwachsenen keinen Schutz gegen eine spätere CED bieten. Darüber hinaus stellte in unserer Kohorte das Nägelkauen bei Einschulung und zu Beginn des Erwachsenenalters einen relevanten Risikofaktor für Morbus Crohn dar.

PKV 19 Etrolizumab induction therapy improves patient-reported outcomes, endoscopic activity and histologic severity in patients with moderate-severe Ulcerative colitis after failure of anti-TNF therapy: results from the HICKORY open label induction trial

Autoren Hasselblatt P¹, Peyrin-Biroulet L², Rubin DT³, Feagan B⁴, Oh YS⁵, Tyrrell H⁶, Pai RK⁷, Boruvka A⁸, Scherl A⁵, Williams S⁶, Tole S⁵, Thommes J⁵
Institut 1 Universitätsklinik Freiburg, Innere Medizin II/Gastroenterologie, Freiburg, Deutschland; 2 Universite de Lorraine, Vanoeuvre-les-Nancy, Frankreich; 3 University of Chicago Medicine, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 University of Western Ontario, London, Kanada; 5 Genentech, Inc., South San Francisco, Vereinigte Staaten von Amerika; 6 Roche Products Limited, Welwyn Garden City, Vereinigtes Königreich; 7 Mayo Clinic, Scottsdale, Vereinigte Staaten von Amerika; 8 F. Hoffmann La-Roche, Mississauga, Kanada
 DOI 10.1055/s-0040-1716048

Introduction Ulcerative colitis (UC) patients intolerant/refractory (IR) to anti-TNFs are difficult to treat. Several objective markers for clinical, endoscopic and histological response are currently being assessed in clinical trials The HICKORY open label induction (OLI) trial evaluated the safety and efficacy of etrolizumab in patients I/R to anti-TNF. Here we assessed patient reported outcomes (PRO), centrally read endoscopy and histology in this population.

Methods All patients (n=130) received Etrolizumab (ETRO) 105 mg s.c. every 4 weeks (wk) for 14 wk. Mayo Scores (MCS, incl. Subscores for endoscopy [ES], rectal bleeding [RB] and stool frequency [SF]) were assessed at baseline and wk 14. Established criteria of clinical response and remission according to the Mayo score were used. Sigmoid biopsies were taken at baseline and wk 14 (n=98) and assessed by 4 central readers using the validated Robarts (RHI) and Nancy (NHI) histology indices.

Results Median MCS at baseline was 9.4 (n=130). After 14 wk of ETRO therapy clinical response and remission were observed in 51% and 12% of patients, respectively. Endoscopic remission ($ES \leq 1$) occurred in 24%; and 44% of pts had a ≥ 1 -point improvement in ES. Improved ES was also associated with increased remission rates in RB and SF. All patients with $ES = 0$ reported $RB \leq 1$ while 90% reported $SF \leq 1$. Histology at 14 wk revealed a decrease in NHI/RHI scores by a mean of 0.7/6.3. A ≥ 2 -point improvement in NHI was achieved in 36% of all pts, 48% of clinical responders, and 85% of clinical remitters. A NHI score ≤ 1 was achieved in 20%, 33%, and 69%, respectively. A $\geq 50\%$ decrease in RHI was achieved in 43% (all pts), 54% (responders) and 85% (remitters). A RHI score ≤ 3 was achieved in 22%, 37%, and 77%, respectively.

Conclusions aTNF-I/R patients with moderate-severe UC and high disease burden treated with open label ETRO for 14 wk achieved clinically meaningful response and remission rates as well as endoscopic and histological improvement. These results demonstrate that centrally read histological analysis using RHI or NHI correlated with MCS-based clinical outcomes.

PKV 20 Langzeit-Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etrasimod bei Colitis ulcerosa: Ergebnisse und Analyse der open-label Extension der OASIS-Studie

Autoren Kühbacher T¹, Vermeire S², Yarur A³, Zhang J⁴, Lazin K⁵, Naik SU⁴, Sandborn WJ⁶

Institut 1 Medius Clinic Nürtingen, Nürtingen, Deutschland; 2 University Hospitals Leuven, Department of Gastroenterology, Leuven, Belgien; 3 Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 Arena Pharmaceuticals, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika; 5 Arena Pharmaceuticals, Zug, Schweiz; 6 University of California San Diego, La Jolla, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0040-1716049

Einleitung Etrasimod ist ein selektiver, einmal täglich oral einzunehmender Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulator, der in einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie bei Erwachsenen mit moderat bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU) untersucht wurde (OASIS; NCT02447302).

Ziele Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etrasimod bei Patienten mit CU und Post-hoc-Analyse der Korrelation zwischen fäkalem Calprotectin (FC) mit klinischen und endoskopischen Parametern.

Methodik Patienten konnten nach Abschluss der OASIS-Studie an einer open-label Studie (OLE; NCT02536404) von bis zu 46 Wochen mit einmal täglich 2 mg Etrasimod teilnehmen. Beurteilt wurden klinisches Ansprechen, klinische Remission, endoskopische Verbesserung sowie Biomarker. Die OLE-Statistiken waren deskriptiv. Die Korrelation zwischen Variablen wurde mithilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten analysiert.

Ergebnis Es wurden 118 Patienten (84 %) in die OLE aufgenommen. 112 Patienten erhielten mindestens einmal 2 mg Etrasimod. Am Ende der Behandlung (EOT) hatten von 105 auswertbaren Patienten 70 % (66/94) ein klinisches Ansprechen, 35 % (33/94) eine klinische Remission und 45 % (43/96) eine endoskopische Verbesserung erreicht. Bei Teilnehmern, die zu OASIS-Woche 12 Ansprechen, Remission oder endoskopische Verbesserung erreicht hatten, war dies am Ende der OLE bei 92 % (33/36), 67 % (12/18) bzw. 74 % (17/23) der Patienten erhalten geblieben. Bei den durchgehend behandelten Patienten (n = 22; die sowohl in OASIS als auch in der OLE 2 mg Etrasimod erhielten) waren es 93 % (13/14), 75 % (9/12), bzw. 77 % (10/13) der Patienten. Die FC-Konzentrationen korrelierten signifikant mit der klinischen und endoskopischen Krankheitsaktivität (P < 0,0001). Treatment-emergent adverse events traten bei 60 % (67/112) der Patienten unter 2 mg Etrasimod auf. Davon 94 % leicht/mittelschwer, 9 % (10/112) brachen die Behandlung ab.

Schlussfolgerung Etrasimod 2 mg zeichnete sich durch anhaltende Wirksamkeit und ein günstiges Verträglichkeitsprofil aus. Im Verlauf der Langzeitbehandlung mit Etrasimod korrelierte das FC mit dem klinischen und endoskopischen Verlauf.

PKV 21 Nutzung von Cannabis bei Patienten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Deutschland

Autoren Neufeld T^{1,2}, Kairey L¹, Bauer N^{1,2}, Häuser W³, Langhorst J^{1,2}

Institut 1 Klinik für Naturheilkunde und integrative Medizin Bamberg, Bamberg, Deutschland; 2 Stiftungslehrstuhl für Integrative Medizin der Universität Duisburg-Essen, Duisburg-Essen, Deutschland; 3 Klinik für Innere Medizin 1, Klinikum Saarbrücken, Saarbrücken, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716050

Einleitung Die Legalisierung von medizinischem Cannabis eröffnet auch im Bereich der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) neue Anwendungsfelder. Bisher liegen für Deutschland keine Daten vor, inwieweit Cannabis bei CED genutzt wird.

Ziel Ziel war es, aktuelle Zahlen zur Nutzung von und Erfahrungen mit Cannabis von Patienten mit CED zu erheben.

Methoden Im Jahr 2019 wurde in Kooperation mit der DCCV e.V. ein Fragebogen an 1000 CED Patienten in Deutschland verschickt. Es wurden 71 Items (soziodemographische Merkmale, Symptome, Lebensqualität, Krankheitsgeschichte, Nutzung CAM-Therapien sowie die validierten Fragebögen SIBDQ, HADS und PHQ4) erhoben.

Ergebnisse Von 1000 angeschriebenen Patienten nahmen 417 an der Studie teil (Alter 49,1±17,0, weiblich (55,8%); Colitis Ulcerosa (43,8%); Morbus Crohn (54,3%); Raucher (10,4%); Alkoholtrinker (38,9%)). 62,9% der Befragten befürworteten eine Legalisierung für med. Zwecke. 8,3% der Befragten gaben an, Cannabis derzeit oder bisher wegen CED benutzt zu haben. Hiervon wurde bei 16,7% Cannabis vom Arzt empfohlen, woraufhin 5,6% eine med. Nutzung beantragten. 82,4% bezogen die Pflanze vom Schwarzmarkt. 20% der Befragten haben Cannabis für ihren Freizeitgebrauch verwendet (p < 0,001; 95%CI .7-.11; X²=46,08). Die Cannabiskonsumenten gaben eine geringere Lebensqualität (SIBDQ, HADS und PHQ4; p < 0,05) an. Sie (75%) berichteten häufiger über Durchfall (p < 0,01; 95% CI .45-.85; X²=6,449;). Die häufigsten Nebenwirkungen (n=18) waren High-Gefühle (74%), Schläfrigkeit (53%) und trockener Mund (53%). Gründe für den Behandlungsstopp waren fehlende Möglichkeiten des (legalen) Erwerbs (43,8%), sowie fehlende Symptome (25%). Nach subjektiver Patienteneinschätzung konnten 40% ihre Biologika durch Cannabis reduzieren, bei 6,7% war ein absetzen möglich (OR 1,56; 95% CI .93-2.58; p=.088). 76,5% der Patienten unterrichtete ihre behandelnden Ärzte nicht über die Cannabis Einnahme. Insgesamt gaben 53,6% an, weiter an Cannabisforschung interessiert zu sein.

Schlussfolgerung Der Einsatz von Cannabis bei CED ist aktuell (noch) nicht verbreitet. Er wird großteils nicht mit den behandelnden Ärzten besprochen. Bedenklich ist der hohe Bezug vom Schwarzmarkt. Klinische Forschung zu Cannabis bei CED in kontrollierten Studien ist notwendig.

PKV 22 Sicherheitsprofil verschiedener intravenöser Eisenpräparate in der Therapie der Eisenmangelanämie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmkrankheiten

Autoren Aksan A^{1,2}, Farrag K^{2,3}, Aksan S^{2,3}, Stein J^{2,3}, Schröder O^{2,3}

Institut 1 Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland; 2 Interdisziplinäres Crohn Colitis Centrum Rhein-Main, Frankfurt, Deutschland; 3 Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716051

Einleitung Aktuelle nationale und internationale Leitlinien propagieren den Einsatz intravenöser Eisenpräparate in der Therapie der Eisenmangelanämie bei chronisch entzündlichen Darmkrankheiten (CED) bei Unverträglichkeit oder Nichtansprechen auf eine orale Eisensubstitution, schwerer Anämie (Hämoglobin < 10g/dl), Notwendigkeit zum Einsatz von Erythropoetin sowie aktiver Erkrankung.

Ziele Unklar ist, ob die unterschiedlichen Eisenpräparate relevante Unterschiede in ihrem Sicherheitsprofil aufweisen.

Methodik Durchführung einer systematischen Übersicht sowie einer Netzwerk-Metaanalyse unter Einbezug von PUBMED, SCOPUS, WoS sowie der Cochrane Library bis zum 31.06.2019 mit der Bestimmung Medikamentenbezogener (schwerer) Nebenwirkungen im Vergleich zur Normalpopulation als primären Endpunkt. Als sekundärer Endpunkt war das Ausmaß der häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen definiert.

Ergebnis Unter 8086 Publikationen wurden 171 relevante Volltextartikel, darunter 5 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herausgefiltert. Die Nebenwirkungsraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen IV-Eisenpräparaten Eisen(III)-Carboxymaltose (FCM), Eisen-Sucrose (IS), Eisen-Isomaltosid (IIM) und oralem Eisen (OI). Vergleich mit OI; OR=0.69, 95% CrI [0.29;1.7] für FCM, OR=0.52, 95% CrI [0.22;1.2] für IS, OR=1.5, 95%CrI [0.80;3.1] für IIM. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (1,8%) und vorübergehende Hyperferritinämie (1,8%) bei FCM; Kopfschmerz (1,5%), Hyperferritinämie und Muskelspasmen (jeweils 1,2%) bei

IS; Flush (2,7%), Überempfindlichkeit und Transaminasenanstieg (jeweils 1,8%) bei IIM; Durchfall (8,0%) und Bauchschmerzen (7,7%) bei oralem Eisen. Das Auftreten einer transienten, klinisch asymptomatischen Hypophosphatämie in Zusammenhang mit der Anwendung von FCM wurde in einem RCT berichtet. Schwere Nebenwirkungen wurden beobachtet für FCM in 1/381, IIM in 1/223 und OI in 5/238.

Schlussfolgerung Die untersuchten IV-Eisenpräparate wiesen vergleichbare niedrige Nebenwirkungsraten auf ohne Hinweise für ein erhöhtes Sicherheitsrisiko gegenüber oralem Eisen.

PKV 23 Erster deutschsprachiger evaluierter Fatigue-Fragebogen für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Autoren Scholz KAM¹, Thomann AK², Teich N³, Baumann H⁴, Walldorf J⁵, Büning C⁶, Rosania R¹, Canbay A⁷, von Arnim U¹

Institut 1 Universitätsklinikum Magdeburg, Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Mannheim, II. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; 3 Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen Leipzig/Schkeuditz, Leipzig, Deutschland; 4 Gastroenterologische Praxis Gardelegen, Gardelegen, Deutschland; 5 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland; 6 Krankenhaus Waldfriede, Innere Medizin, Berlin, Deutschland; 7 Medizinische Universitätsklinik Bochum, Knappschafts-Krankenhaus, Bochum, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716052

Einleitung Fatigue ist ein häufiges und sehr belastendes Symptom bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Im englischsprachigen Raum wurde 2014 erstmals ein CED-spezifischer Fatigue Fragebogen entwickelt: Mit dem Inflammatory Bowel Disease Fatigue (IBD-F) Fragebogen können Schwere (Teil I) sowie Einfluss von Fatigue auf den Alltag (Teil II) erhoben werden. Für die deutschsprachige Version des IBD-F konnten bereits 2019 Inhalts- und Augenscheinvalidität bestätigt werden. Weitere Gütekriterien werden nun anhand einer größeren Stichprobe überprüft. Zudem wird erstmals die Test-Retest-Reliabilität ermittelt.

Ziele Validierung des IBD-F in deutscher Sprache.

Methodik 180 Patienten mit Fatigue ($n = 109$ M. Crohn (MC); 39 m, 70 w; Alter 43,45 ± 12,63);

$n = 71$ Colitis ulcerosa (CU; 26 m, 45 w; Alter 45,24 ± 14,01)) füllten den IBD-F und den Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-D) aus. Zudem wurde die Krankheitsaktivität mit dem Harvey Bradshaw Index (MC) bzw. dem Mayo Score (CU) erfasst. Zur Beurteilung der Reliabilität des IBD-F wurden Cronbach's α und Trennschärfen ermittelt. Eine Faktorenanalyse wurde für Teil I und Teil II durchgeführt. Die Konstruktvalidität wurde anhand der Korrelation zwischen IBD-F und IBDQ-D evaluiert. Der Retest erfolgte nach maximal 12 Wochen. Als Maß der Test-Retest-Reliabilität wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet, wobei nur Patienten mit unveränderter Krankheitsaktivität eingeschlossen wurden

($n = 41$ MC (16 m, 25 w; Alter 45,49 ± 10,51); $n = 37$ CU (10 m, 27 w; Alter 45,32 ± 12,71)).

Ergebnis Die interne Konsistenz ist für Teil I (Cronbach's $\alpha = 0,925$) und für Teil II

(Cronbach's $\alpha = 0,977$) als sehr gut einzuschätzen. Die Trennschärfekoeffizienten lagen im zufriedenstellenden Bereich ($r_{it} = 0,513 - 0,888$). Die einfaktorielle Struktur konnte für beide Teile bestätigt werden. Es zeigten sich signifikant negative Korrelationen des IBD-F mit dem IBDQ-D für Teil I ($r_s = -0,591$; $p < 0,01$) und Teil II ($r_s = -0,761$; $p < 0,01$). Die Test-Retest-Reliabilität kann für Teil I ($r_s = 0,715$; $p < 0,01$) und Teil II ($r_s = 0,804$; $p < 0,01$) als gut bewertet werden.

Schlussfolgerung Der erste deutschsprachige CED-Fatigue Fragebogen stellt ein zuverlässiges und valides Instrument zur Erfassung von Fatigue bei CED dar.

PKV 24 Identifizierung relevanter patientenberichteter Endpunkte bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen - LISTEN I

Autoren Schulze H¹, Teich N², Knop J³, Obermeier M⁴, Stallmach A⁵

Institut 1 Agaplesion Medizinisches Versorgungszentrum, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Leipzig & Schkeuditz, Deutschland; 3 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG, Berlin, Deutschland; 4 GKM Therapieforschung GmbH, München, Deutschland; 5 Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716053

Hintergrund Verschiedene patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes, PRO) sind zur Verwendung bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) etabliert. Es fehlen zum heutigen Zeitpunkt allerdings Untersuchungen, welche PRO von den betroffenen Patienten als relevant bewertet werden.

Methoden Ein Review von CED-bezogenen Krankheits-Scores führte zur Identifizierung von 16 verschiedenen PRO-Kategorien (9 Symptome und 7 Krankheitsfolgen), die die Krankheitsbelastung der Patienten charakterisieren. In einer Querschnittsstudie in drei deutschen gastroenterologischen Zentren wurde eine digitale Patientenbefragung durchgeführt, um die Relevanz dieser PRO-Kategorien jeweils durch einen paarweisen Vergleich zu ermitteln.

Resultate: 60 Patienten mit Morbus Crohn (MC; 57 % Frauen; mittleres Alter 41 Jahre; mittlere Erkrankungsdauer 12 Jahre) und 60 Patienten mit Colitis ulcerosa (CU; 52 % Frauen; mittleres Alter 37 Jahre; mittlere Erkrankungsdauer 9 Jahre) haben an der Patientenbefragung teilgenommen. Die relevantesten Symptome bei MC Patienten waren „Schmerz“ gefolgt von „Dringlichkeit“ und bei CU Patienten „Dringlichkeit“ gefolgt von „Stuhlfrequenz“ (► **Abb. 1**). „Übelkeit“ war das am wenigsten relevante Symptom. Im Gegensatz dazu ergab die Analyse der Krankheitsfolgen eine ähnliche Relevanz der verschiedenen Kategorien (► **Abb. 2**). Es gab keine Unterschiede in der Relevanz der Krankheitsfolgen zwischen MC und CU.

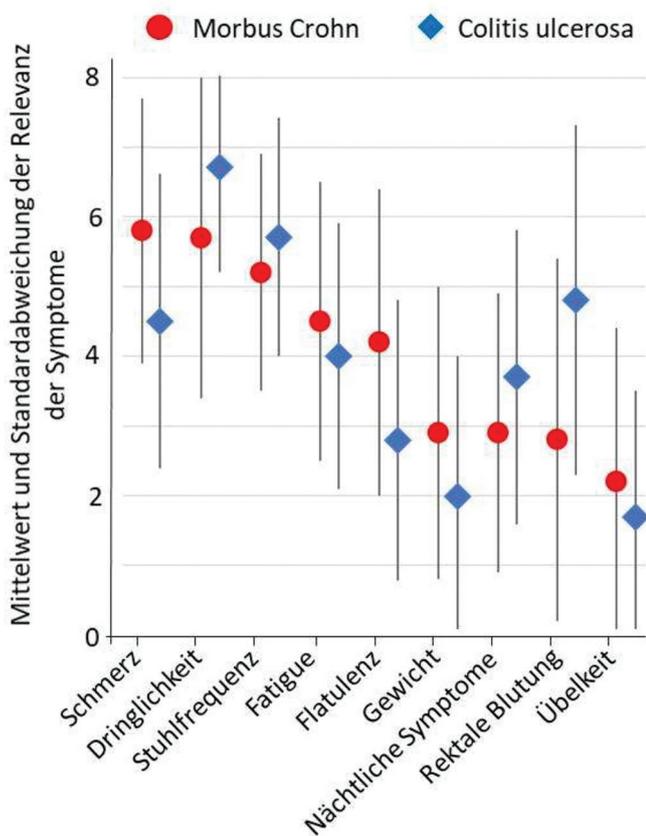
Schlussfolgerung Die Relevanz der Symptome sind für Patienten mit MC und CU jeweils unterschiedlich, während die Bedeutung der Krankheitsfolgen hingegen für beide Patientengruppen gleich ist.

PKV 25 Verbesserung von intestinalen Ultraschallparametern innerhalb von 12 Wochen nach Therapiebeginn in Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa - erste Interimsanalyse der TRUST BEYOND Studie

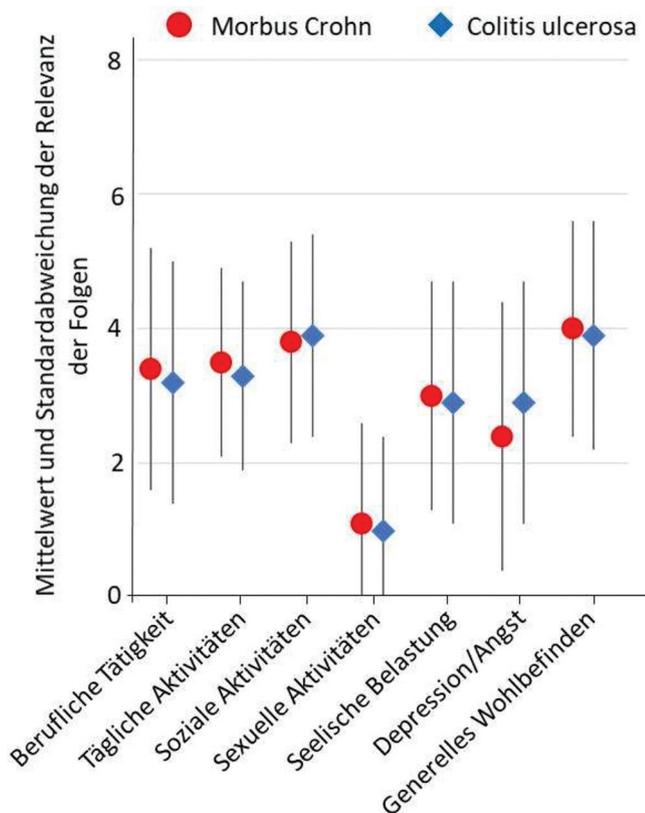
Autoren Kucharzik T¹, Helwig U², Seibold F³, Biedermann L⁴, Högenauer C⁵, Hammer L⁶, Kolterer S⁶, Rath S⁶, Maaser C⁷ TRUST&UC Studiengruppe

Institut 1 Universitätsklinikum Lüneburg, Abteilung für Innere Medizin und Gastroenterologie, Lüneburg, Deutschland; 2 Gastroenterologische Praxis, Oldenburg, Deutschland; 3 Crohn-Colitis-Zentrum, Bern, Schweiz; 4 Universitätsklinikum Zürich, Zürich, Schweiz; 5 Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; 6 AbbVie Deutschland GmbH & Co KG, Medical Unit Gastroenterology, Wiesbaden, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Lüneburg, Ambulanzzentrum Gastroenterologie, Lüneburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716054

Einleitung Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) weisen einen progressiven Verlauf auf, der eine regelmäßige, objektive Krankheitsüberwachung erfordert. Sowohl die TRUST- als auch die TRUST&UC-Studie zeigten eine gute Korrelation zwischen Veränderungen der intestinalen Ultraschall(IUS)-Parameter und objektiven Entzündungsmarkern. Bei CU-Patienten konnten wir bereits 2 Wochen nach Therapieintensivierung eine signifikante Reduktion der



► Abb 1. Relevanz der Symptome



► Abb 2. Relevanz der Krankheitsfolgen.

Darmwanddicke (BWT) nachweisen. Der prädiktive Wert von IUS für das langfristige Outcome ist noch nicht hinreichend belegt.

Ziele TRUST BEYOND ist eine laufende, prospektive, multizentrische Studie bei MC- und CU-Patienten, bei denen eine Biologika- oder JAK-Therapie initiiert ist. Ziel ist die Beurteilung des prädiktiven Wertes von IUS zu Woche 12 nach Therapieintensivierung.

Methodik Für diese Interimsanalyse wurden 50 Patienten mit insgesamt 211 analysierten Segmenten eingeschlossen. Bei jeder Visite wurden folgende Kolonsegmente untersucht: sigmoideum, descendens, transversum, ascendens (MC-Patienten zusätzlich terminales Ileum).

Ergebnisse Die Patienten (21 MC-Patienten, 29 CU-Patienten) waren überwiegend männlich (64%, n=32) mit einem medianen Alter von 35 Jahren (30,8-56,2) und einer medianen Krankheitsdauer von 8,53 Jahren (2,03-11,53). In 54,8% (121) der analysierten Kolonsegmente lag zu Studienbeginn eine pathologische BWT vor. Weitere IUS-Pathologien wurden bei 50% der Patienten dokumentiert (n=25). 54% (n=27) der Patientenpopulation waren bei T0 Biologika/JAK-Inhibitor naiv. 12 Wochen nach Induktion der Therapie war der Anteil der Segmente mit pathologischer BWT signifikant reduziert (von 54,8% bei T0 auf 24% bei T1, p < 0,001). Verbesserungen des Dopplersignals und weiterer IUS-Pathologien wurden zu T1 auch beobachtet (Dopplersignal: von 50% (n=25) zu 14% (n=7), p < 0,001). Die Verbesserung der IUS-Ergebnisse ging mit einer signifikanten Verbesserung der Krankheitsaktivität einher (SCCAI: von 8 auf 1 Punkte; HBI: von 11 auf 2 Punkte).

Zusammenfassung: In dieser Interimsanalyse konnten wir zeigen, dass nach Intensivierung der Therapie eine signifikante Verbesserung der IUS-Ergebnisse sowie der klinischen Parameter vorliegt, eine Bestätigung des enormen Wertes von IUS bei der Überwachung von CED-Patienten.

BEST Abstracts Endoskopie: Mehr Sicherheit, mehr Sehen

Donnerstag, 17. September 2020, 14:00 - 15:20

PKV 26 Wiederauffinden der Lokalisation in der Koloskopie - Einsatz von Deep Learning mit Hilfe von synthetischen Daten und Lernen ohne manuelle Annotation

Autoren Mehlhase N¹, Götze S², Walter B², Braun DA³, Hann A¹

Institut 1 Uniklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland; 2 Universitätsklinik Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 3 Universität Ulm, Institut für Neuroinformatik, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716055

Einleitung und Ziele Koloskopie ist die Standardmethode zur simultanen Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen im Kolon. Das Wiederauffinden von Resektionsstellen im Kolon gestaltet sich jedoch häufig schwierig. Deep Learning mit Hilfe von neuronalen Netzen ist geeignet Endoskopikern bei dieser Aufgabe zu unterstützen. Hierzu sind jedoch viele manuell annotierte Daten notwendig. Dies erfordert einen hohen zeitlichen Aufwand, der durch erfahrene Endoskopiker im besten Falle erfolgen sollte.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es anhand von Methoden die keine manuell annotierten Daten benötigen ein neuronales Netz zu entwickeln, welches entscheiden kann ob zwei endoskopische Bilder die gleiche Stelle im Darm zeigen.

Methodik Für das Training wurden zum einen synthetische Bilder genutzt. Hierzu wurden 8 CT-Kolonographien als 3D-Darmmodelle genommen. In diesen Modellen wurde u.a. das Kolongefäßmuster computergeneriert projiziert. Es erfolgte dann die Erstellung von 99 900 Einzelbildern virtueller Koloskopien mit unterschiedlichen Kamerapositionen in Bezug auf die verschiedenen Oberflächeneigenschaften und Änderungen der Form des Darms. Es wurden ebenfalls 64 prospektiv gesammelte Koloskopievideos als Trainingsgrundlage genutzt. Zeitlich nahe aneinander liegende Bilder ohne Bewegungsartefakte wurden dabei automatisch als korrespondierende Darmabschnitte annotiert.

Die Evaluation erfolgte anhand von 144 Bildpaaren aus Koloskopievideos, welche nicht zum Training eingesetzt wurden.

Ergebnis Die Erstellung von neuronalen Netzen mit computersimulierten Endoskopieaufnahmen und automatisch annotierten Koloskopievideos gelang und erbrachte mit den computersimulierten Bildern einen positiv prädiktiven Wert und Sensitivität von 64,3% und 37,5%. Mit den automatisch annotierten Koloskopievideos ergaben sich ein positiv prädiktiver Wert und Sensitivität von 63,3% und 79,2%. Zum Vergleich erreichte eine Methode die sich allein an den monotonen Kolonfarben im Bild orientiert Werte von 31,2% und 50,0%.

Schlussfolgerung Insgesamt zeigt diese Arbeit dass Training mit synthetischen Daten vielversprechende Ergebnisse liefert. Es gelang korrespondierende Darmabschnitte durch neuronale Netze relativ zuverlässig wieder zu erkennen.

PKV 27 Implementierung eines Blended Learning-Konzepts (ENDO-BLC) zur Optimierung der Detektion und Charakterisierung von Frühkarzinomen im Gastrointestinaltrakt

Autoren Wagner A¹, Zandanell S¹, Reinold R¹, Mittrakow A², Neureiter D³, Klieser E³, Kiesslich T^{1,4}, Mayr C⁴, Berr F¹, Holzinger J⁵, Ziachehabi A⁶
Institut 1 Paracelsus Medical University/Salzbürger Landeskliniken (SALK), Department of Medicine I, Salzburg, Österreich; 2 Nizhny Novgorod Cancer Hospital, Endoscopy Div., Department of Surgery, Nizhny Novgorod, Russische Föderation; 3 Paracelsus Medical University/Salzbürger Landeskliniken (SALK), Institute of Pathology, Salzburg, Österreich; 4 Laboratory for Tumour Biology and Experimental Therapies (TREAT), Paracelsus Medical University, Institute of Physiology and Pathophysiology, Salzburg, Österreich; 5 Paracelsus Medical University/Salzbürger Landeskliniken (SALK), Department of Surgery, Salzburg, Österreich; 6 Kepler Universitätsklinikum, Interne 2, Linz, Österreich
 DOI 10.1055/s-0040-1716056

Einleitung Frühkarzinome (FK) im Gastrointestinaltrakt (GIT) werden immer häufiger entdeckt, dennoch ist die Rate an übersehenen FK im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen weiterhin sehr hoch (Magen: bis 11% (1.), Kolon 3-10% (2)). Detektionsraten und Charakterisierung von FK bei endoskopischen Untersuchungen könnten mittels systematischem Training verbessert werden.

Ziele Implementierung und Evaluation eines neuen Weiterbildungskonzepts (Blended Learning-Konzept, ENDO-BLC), das Kompetenzen und Motivation vermitteln soll, die für eine Qualitätsverbesserung bzgl. Detektionsraten und Diagnostik von FK notwendig sind.

Methodik Vor und nach dem Kurs wurden jew. 20 zufällig ausgewählte endoskopische Bilder durch die Teilnehmer/-innen (TN) in multiple choice Manier bewertet. Das ENDO-BLC auf der Basis einer elektron. Lernplattform mit Bilddatenbank und Testfunktion, sowie praktischen Trainingskursen wurde anhand von systematischen Befragungen und der Testergebnisse retrospektiv evaluiert. Zusätzlich wurde die Möglichkeit einer Fernbefundung komplexer Befunde durch die Tutoren geschaffen.

Ergebnis Es wurden 2018 und 2020 jeweils 8-stündige Seminare mit begleitendem E-Learning, Prä- und Post-Testung durchgeführt, an denen insgesamt 3 Tutoren und 70 TN beteiligt waren. 71% der TN kamen aus dem niedergelassenen Bereich. 44% der TN setzten in der Routinediagnostik bereits Magnifikations- und Chromoendoskopie ein. 90% befanden das ENDO-BLC nachträglich als hilfreich für die tägliche Routine. Eine signifikante Verbesserung (67% vs. 79% richtige Antworten) der Testergebnisse im Rahmen des BL konnte gezeigt werden (Abb. 1).

Schlussfolgerung Durch künftige prospektive Evaluation und Weiterentwicklung in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften könnte das Weiterbildungskonzept des ENDO-BLC einen effektiven Beitrag zur Verbesserung der diagnostischen Qualität in der gastrointestinalen Endoskopie leisten.

[1] Menon, *Endosc Int Open* 2014

[2] Corley, *N Engl J Med.* 2014

PKV 28 Neues Werkzeug für die EUS gesteuerte Leberzirrhose-Diagnostik

Autoren Troya J, Weich A, Hann A, Meining A

Institute 1 Uniklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland

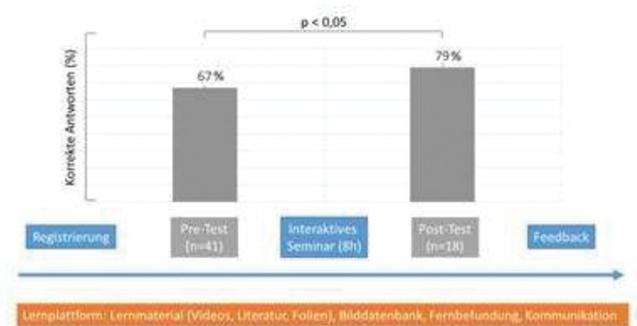
DOI 10.1055/s-0040-1716057

Hintergrund und Ziele Die endoskopische ultraschallbasierte Leberbiopsie (EUS-LB) und die Messung des Pfortaderdruckgradienten (EUS-PG) wurden kürzlich als sichere, zuverlässige und wirksame Techniken zur Diagnose des Stadiums der Leberzirrhose im Vergleich zur transjugulären hepatisch venösen Druckgradientenmessung, zur laparoskopischen oder zur transkutanen Leberbiopsie eingeführt. Nach unserem Kenntnisstand gibt es jedoch kein Werkzeug welches die Kombination beider Verfahren ermöglicht. In dieser Arbeit wollten wir ein solches Werkzeug erstellen um zukünftige Studien in diesem Bereich zu erleichtern.

Methodik Ein im Handel erhältlicher invasiver Blutdruckmessumformer (CODAN XTrans), eine maßgeschneiderte elektrische Signalverarbeitungsplatine und ein Arduino ATmega 2560 Rev3 wurden verwendet um einen Prototyp zu erstellen, mit dem der EUS-gesteuerte Ansatz im Management und in der Diagnostik von Leberzirrhose durchgeführt werden kann. Ein 3D-Drucker wurde verwendet, um die verschiedenen Teile des Geräts herzustellen und zusammenzubauen.

Ergebnisse Die Verwendung eines Drucksensors zur Verstärkung des charakteristischen Druckbereichs im Portalvenen- und Lebervenenstromgebiet ermöglicht dessen genaue Erfassung (Empfindlichkeit < 0,05 mmHg). Das Gerät ist ebenfalls in der Lage, die Signalstabilität zu analysieren und eine zuverlässige Mittelung des Drucks basierend auf einer Windows-Array-Analyse durchzuführen. Daten können mit einer Rate von 20 Hz für zukünftige Analysen zusammen mit verschiedenen EUS-PG und EUS-LB Interventionszeiten gespeichert werden.

Schlussfolgerung EUS-PG und EUS-LB haben potenzielle Vorteile gegenüber der aktuellen Standardtechnik. Mit unseren neuen Prototypen, der Druckmessungen einschließlich Datenvisualisierung und -analyse umfasst, werden zukünftige Studien auf diesem sich neu entwickelnden Gebiet unterstützt.



► **Abb 1.** Übersicht, Ablauf und Ergebnisse der Tests im Rahmen des ENDO-BLC

PKV 29 Computer-gestützte Detektion von kolorektalen Polypen anhand eines neu generierten Deep Neural Network: von der Entwicklung zur ersten klinischen Anwendung

Autoren Rath T¹, Pfeifer L¹, Seibt H², Eggert C², Huber H², Neufert C¹, Leppkes M¹, Waldner MJ¹, Häfner M³, Beyer A⁴, Hoffman A⁵, Siersema PD⁶, Neurath MF¹

Institut 1 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Ludwig Demling Endoscopy Center of Excellence, Erlangen, Deutschland; 2 Hoya

Corporation, Pentax Medical Division, Digital Endoscopy, Friedberg, Deutschland; 3 Central Hospital Bolzano, Department of Gastroenterology, Physiopathology and Endoscopy of the Gastrointestinal Tract, Bolzano, Italien; 4 Praxis für Gastroenterologie und Endoskopie, Altötting, Deutschland; 5 Klinikum Aschaffenburg, Medizinische Klinik 3, Aschaffenburg, Deutschland; 6 Radboud University Medical Center, Department of Gastroenterology and Hepatology, Nijmegen, Niederlande
DOI 10.1055/s-0040-1716058

Hintergrund Die Verwendung von Künstlicher Intelligenz (KI) stellt einen objektiven Ansatz dar, um die Adenomdetektionsrate (ADR) zu steigern und gleichzeitig die Interobservervariabilität zu reduzieren. In dieser Studie haben wir ein neues Deep Neural Network (DNN) entwickelt und dessen Fähigkeit zur computergestützten Polypendetektion während der Koloskopie ex vivo und in vivo analysiert.

Methoden Zur Generierung des DNN wurden 116.529 Koloskopiebilder von 278 Patienten mit 788 verschiedenen Polypen gesammelt. Von diesen wurden 10.467 Bilder mit 504 verschiedenen Polypen manuell annotiert und als Goldstandard für das Training des DNN herangezogen. Zur ex-vivo Testung der Performance des DNN wurden 45 unabhängige Koloskopievideos verwendet. Die Fähigkeit des DNN zur in-vivo Detektion von kolorektalen Polypen in Echtzeit wurde in 36 Patienten mit Back-to-back Koloskopie überprüft.

Ergebnisse Bei der Analyse von 15.534 Einzelbildern zeigte das DNN für die Polypendetektion und in-frame Lokalisation eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 80 %. In ROC Analysen zeigte sich eine AUC für die korrekte Polypendetektion und Lokalisation von 0,92. In der in vivo Testung an 36 Patienten lagen die baseline PDR und ADR bei 36 % und 25 %; beide Parameter waren durch die Verwendung des DNN deutlich gesteigert (PDR: 50 %; ADR: 33 %). Die Sensitivität des DNN zur Polypendetektion während der laufenden Koloskopie lag bei 100 %. In 18 Patienten zeigte das DNN mindestens eine falsch-positive Detektion mit einer mittleren Anzahl von 3 falsch-positiven Detektionen pro Patient.

Schlussfolgerung Das neu entwickelte DNN ermöglicht eine hochsensitive automatisierte Detektion von kolorektalen Polypen und kann potentiell dazu beitragen, die Effizienz der Koloskopie zu steigern.

PKV 30 Biosignale zur Detektion und Vorhersage von Unruhe des Patienten während der Koloskopie

Autoren Hann A¹, Gruss S², Goetze S³, Mehlhase N¹, Frisch S², Walter B³, Walter S²

Institut 1 Uniklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Ulm, Sektion Medizinische Psychologie, Ulm, Deutschland; 3 Universitätsklinik Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716059

Einleitung und Ziele Nurse assisted propofol sedation (NAPS) ist eine in Deutschland weit verbreitete und durch Patienten gut tolerierte Form der Sedierung während der Koloskopie. Trotz der hohen Patientenzufriedenheit ist wenig bekannt über die Akzeptanz bei den Untersuchern und im Speziellen die Faktoren die diese Akzeptanz negativ beeinflussen. Ziel dieser prospektiven Studie war es beobachtete Schmerzereignisse des Patienten während der Sedierung in Form von paralinguistischen Lauten und Körperbewegungen zum einen mit der Zufriedenheit des Untersuchers und zum anderen mit objektifizierbaren Biosignalen zu korrelieren.

Methodik Konsekutive Patienten bei denen eine Koloskopie mit NAPS durchgeführt werden sollte wurden prospektiv eingeschlossen. Während der Untersuchung wurden standardisiert paralinguistische Laute und Körperbewegungen einschließlich verschiedener Biosignale (u.a. Elektromyogramm von Gesichtsmuskeln (EMG), Hautleitfähigkeit, und EKG) erfasst. Nach der Untersuchung wurde die Zufriedenheit des Untersuchers mit der Sedierung standardisiert mit dem Clinician Satisfaction with Sedation Instrument (CSSI) erfasst. Primärer Studienendpunkt war die Korrelation von CSSI mit den erfassten Schmerzereignissen. Des Weiteren wurde die

Korrelation und Vorhersagefähigkeit von Biosignalen in Bezug auf die Schmerzereignisse ermittelt. ClinicalTrials.gov Nummer NCT03860779.

Ergebnis 112 Patienten wurden prospektiv rekrutiert. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einer höheren Anzahl an objektiv erfassten Schmerzereignissen während der Koloskopie und einer niedrigeren Zufriedenheit des Untersuchers gemessen anhand CSSI

($r = -0,318$; $p = 0,001$). Zusätzlich zeigte sich, dass das EMG von Gesichtsmuskeln am besten mit dem Auftreten von paralinguistischen Lauten korrelierte und bis zu 30 Sekunden vor deren Auftreten sich signifikant im Vergleich zur Baseline veränderte.

Schlussfolgerung Diese Studie zeigt den Einfluss der Unruhezustände des Patienten auf die Untersucherzufriedenheit und weist Wege auf diese Unruhe objektiv zu messen. Des Weiteren werden Hinweise gegeben, dass durch Biosignale eine Vorhersage von Unruhezuständen möglich sein könnte.

PKV 31 Retrograde Inspektion des gesamten Kolons versus standard forward view für die Detektion von kolorektalen Adenomen während der Koloskopie: eine randomisiert-kontrollierte back-to-back Studie

Autoren Rath T¹, Pfeifer L¹, Neufert C¹, Kremer AE¹, Leppkes M¹, Hoffman A², Zopf S³, Neurath MF¹

Institut 1 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Ludwig Demling Endoscopy Center of Excellence, Erlangen, Deutschland; 2 Klinikum Aschaffenburg, Medizinische Klinik 3, Aschaffenburg, Deutschland; 3 Klinikum Fürth, Medizinische Klinik, Gastroenterologie, Fürth, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716060

Hintergrund Die Adenomdetektionsrate (ADR) zeigt eine inverse Korrelation zum Auftreten von Intervallkarzinomen und ist daher als Benchmark Kriterium zur Beurteilung der Qualität der Vorsorgekoloskopie unumstritten. In dieser Studie haben wir überprüft, ob eine zusätzliche retrograde Inspektion des Kolons zur einer Steigerung der ADR und der Anzahl von Adenomen pro Patient führt.

Methoden Patienten, welche sich zur Routinekoloskopie in unserer Klinik vorgestellt haben wurden eingeschlossen und anhand von verschlossenen Umschlägen auf zwei Arme randomisiert. In diesen erfolgte die Koloskopie wie folgt:

(I) SFV Arm: Inspektion des gesamten Kolon mit vorwärtsgerichteter Optik (SFV), gefolgt von einer zweiten Inspektion des Kolons erneut mit SFV.

(II) RFV Arm: Inspektion des gesamten Kolons mit SFV, gefolgt von einer zweiten Inspektion in Retroflexion (retroflexed view, RFV). Die Anzahl an mit SFV und RFV detektierten Adenomen in jedem Kolonsegment sowie die Rückzugszeiten unter SFV und RFV wurden erfasst und ausgewertet.

Ergebnisse 205 Patienten wurden eingeschlossen und auf den RFV (n=101) und den SFV (n=104) Arm randomisiert. Im RFV Arm zeigte sich sowohl die Polypendetektionsrate (PDR) als auch die ADR durch eine zweite Inspektion des Kolons in Retroflexion gesteigert (PDR erste Inspektion mit SFV: 39,8 %, PDR zweite Inspektion mit RFV: 46,6 %; ADR erste Inspektion mit SFV: 35,2 %, ADR zweite Inspektion mit RFV: 42 %). Auch im SFV Arm zeigte sich eine Steigerung der ADR und PDR nach einer zweiten Inspektion des Kolons mit SFV ohne signifikante Unterschiede in der ADR und PDR zwischen dem RFV Arm und dem SFV Arm. Auch die mittlere Anzahl an Adenomen pro Patient war durch eine zweite Inspektion mit RFV oder SFV gesteigert ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Studienarmen. Die Mehrheit der Adenome, welche unter einer zweiten Inspektion in RFV oder SFV detektiert wurden, befanden sich im transversen und linksseitigen Kolon und hatten einen Durchmesser > 5mm.

Schlussfolgerung Eine zweite Inspektion des Kolons führt unabhängig von dem Inspektionsmodus (retrograd vs vorwärtsgerichtet) zu einer deutlichen Steigerung der Adenomdetektionsrate.

PKV 32 Bioinformatisch unterstützte Endoskopie (BEE) - neue Methode einer quantitativen Echtzeit-Charakterisierung gastrointestinaler Neoplasien

Autoren Wagner A¹, Zandanell S¹, Pleininger T¹, Reinold R¹, Ziachehabi A², Mitrakow A³, Neureiter D⁴, Kiesslich T^{1,5}, Mayr C⁵, Berr F¹, Holzinger J⁶

Institut 1 Paracelsus Medical University/Salzbunger Landeskliniken (SALK), Department of Medicine I, Salzburg, Österreich; **2** Kepler Universitätsklinikum, Interne 2, Linz, Österreich; **3** Nizhny Novgorod Cancer Hospital, Endoscopy Div., Department of Surgery, Nizhny Novgorod, Russische Föderation; **4** Paracelsus Medical University/Salzbunger Landeskliniken (SALK), Institute of Pathology, Salzburg, Österreich; **5** Laboratory for Tumour Biology and Experimental Therapies (TREAT), Paracelsus Medical University, Institute of Physiology and Pathophysiology, Salzburg, Österreich; **6** Paracelsus Medical University/Salzbunger Landeskliniken (SALK), Department of Surgery, Salzburg, Österreich

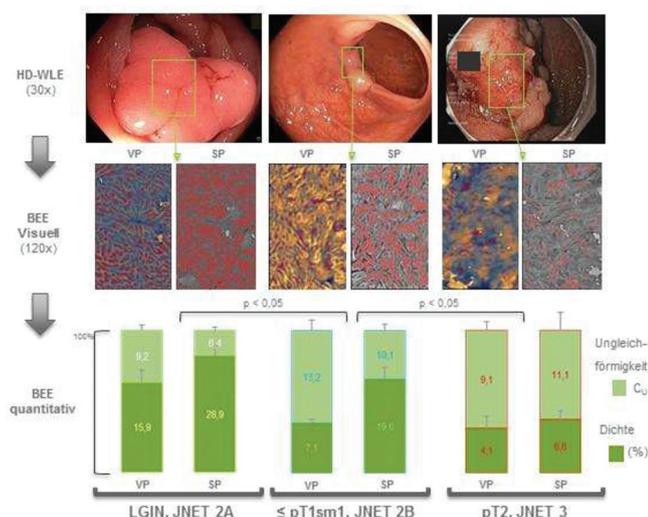
DOI 10.1055/s-0040-1716061

Einleitung Die endoskopische Bewertung gastrointestinaler Früheoplasien hat gravierende Folgen für die Therapieentscheidung. Etablierte Klassifikationen beruhen auf (Ir)regularität von Mikrooberflächen- (SP) und Gefäßmustern (VP) - sie erlauben die optische Einschätzung von Histologie und Invasionstiefe der Läsion. Jedoch stellt die Interobserver-Variabilität ein Problem dar, da sich Irregularitäten bislang nicht objektiv quantifizieren lassen und damit der subjektiven Einschätzung (Erfahrung) des/der Endoskopiker/in unterliegen. Die neue Methode BEE erlaubt bei geringen Anforderungen an Rechenleistung und Bildqualität eine in Echtzeit nachvollziehbare optische und mathematische Analyse von VP und SP am endoskopischen Weisslicht-HD-Routinebild (HD-WLE).

Ziele Am Beispiel großer kolorektaler Läsionen (gCL) wurden in einer Pilotstudie mittels BEE erhobene Parameter im direkten Vergleich zur Histologie untersucht.

Methodik HD-Bilder von 26 gCL (mittlerer Durchmesser 39 mm) wurden retrospektiv analysiert. BEE-Parameter für SP und VP wurden mit der Histologie verglichen.

Ergebnis Es wurden 9 Adenome mit low grade intraepithelialer Neoplasie (LGIN, JNET 2A¹), 10 mit high-grade intraepithelialer Neoplasie bzw. Frühkarzinome (JNET 2B), sowie 7 invasive Karzinome ($\geq T1sm2$, JNET 3) eingeschlossen. Die Dichte der VP- und SP-Strukturen, sowie die Ungleichförmigkeitszahl (C_U) der äquivalenten Kreisradien von SP bzw. von Kaliberdurchmessern des VP korrelierten signifikant mit der JNET-Klassifikation. In einer multivariaten linearen Regressionsanalyse waren Dichte und C_U von SP signifikante unabhängige Faktoren ($p < 0,01$) hinsichtlich JNET-Klassifikation.



► **Abb 1** Visuelle und quantitative BEE-Analyse von JNET 2A- (n=9), 2B- (n=10) und 3-Läsionen (n=7)

Schlussfolgerung Die BEE ermöglicht die Beurteilung und Quantifizierung von VP und SP, was bei Echtzeit-Implementierung die Beurteilung von gCL in der Routineendoskopie unterstützen und Therapieentscheidungen absichern kann. Es sind prospektive klinische Untersuchungen erforderlich.

[1] Sano Y. Dig Endosc 2016.

PKV 33 Künstliche Intelligenz zur Detektion von Kolonpolypen - eine systematische Aufarbeitung relevanter Faktoren

Autoren Brand M¹, Troya JS¹, Krenzer A², De Maria C³, Mehlhase N¹, Walter B⁴, Meining A¹, Hann A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Würzburg, Med. Klinik II, Gastroenterologie, Würzburg, Deutschland; **2** Universität Würzburg, Lehrstuhl für Künstliche Intelligenz und angewandte Informatik, Würzburg, Deutschland; **3** Policlinico San Martino, Gastroenterology, Genova, Italien; **4** Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716062

Einleitung Die Nutzung einer künstlichen Intelligenz (KI) zur endoskopischen Detektion von Kolonpolypen findet zunehmend Verbreitung. Erste Studien zeigen, dass durch die KI die Polypendetektionsrate (PDR) erhöht werden kann. Da die KI jedoch nur ein Assistenzsystem für den Endoskopiker darstellt und keine autonome Funktion besitzt, ist unklar, worauf die erhöhte PDR beruht.

Ziel Ziel der aktuellen Studie war daher, den Einfluss des KI-Systems auf die PDR in Anbetracht der richtig- oder falsch-positiven KI-basierten Markierungen zu untersuchen.

Methodik In zwei Zentren wurden Routine-Koloskopien mit oder ohne Einsatz eines kommerziell erhältlichen KI-Systems (GI-Genius, Medtronic) durchgeführt. Nach Ausschluss ungeeigneter Untersuchungen (BBPS < 5, CED, etc.) wurde in beiden Gruppen die PDR (erkannte Polypen/Anzahl der Koloskopien) berechnet. Zusätzlich wurden in einer Teilgruppe von 12 Videos die KI-Detektions-Signale in einer Einzelbild-Analyse untersucht, um die Rate an richtig- und falsch positiven KI-Markierungen zu ermitteln.

Ergebnis In der KI-Gruppe wurden 105 von 126, in der Kontrollgruppe 75 von 126 Koloskopien eingeschlossen. Die PDR betrug 0.85 in der KI-Gruppe und 0.92 in Kontrollgruppe. In der Einzelbild-Analyse wurden 8 von 9 Polypen durch die KI in mindestens einem Einzelbild erkannt. Zwischen dem ersten Auftauchen eines Polypen im Bild und der Detektion durch die KI lagen im Mittel 1.6 Sekunden (0.2-8.6 Sekunden). Es zeigten sich pro Koloskopie durchschnittlich 298 Einzelbilder (54-590 Einzelbilder) mit falsch positiver Detektion.

Schlussfolgerung Das untersuchte KI-System zeigte keinen wesentlichen Effekt auf die PDR, wenngleich es die Mehrheit aller Polypen in der detailliert ausgewerteten Teilgruppe erfasste. Die KI präsentiert jedoch sehr oft falsch-positive Befunde. Es mag daher gemutmaßt werden, dass die bisher veröffentlichten Ergebnisse zum Nutzen der KI darauf beruhen, dass durch die Vielzahl der KI-basierten Markierungen während der laufenden Untersuchung die Aufmerksamkeit des Endoskopikers gesteigert und dadurch mehr richtig-positive Polypen erkannt werden.

BEST Abstracts: Pankreas

Donnerstag, 17. September 2020, 15:30 - 16:50

PKV 35 Langzeitdaten der Rituximabtherapie bei Patienten mit Autoimmunpankreatitis Typ 1

Autoren Backhus J, Perkhofer L, Neumann C, Seufferlein T, Müller M, Klegler A

Institute 1 Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin I, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716063

Einleitung Die Autoimmunpankreatitis (AIP) beinhaltet sowohl die IgG4-assoziierten Erkrankungen (IgG4-RD) als auch die Autoimmunpankreatitis Typ 2 (AIP 2). Bis dato gilt in beiden Subtypen die Steroidtherapie als etablierte

Erstlinientherapie. Aufgrund der hohen Rezidivrate bei Patienten mit IgG4-RD wird Rituximab (RTX) als B-Lymphozyten depletierender Antikörper eingesetzt. Dieser scheint als Erhaltungstherapie sowohl sicher als auch effektiv zu sein.

Ziel Das Ziel dieser Studie war die Evaluation des Langzeiteffekts einer Rituximabtherapie bei Patienten mit IgG4-RD.

Methodik Es wurden alle Patienten unserer Klinik eingeschlossen, die zwischen Juni 2006 und August 2019 die Diagnose einer AIP erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die weder den Internationalen Konsensus Diagnose Kriterien noch den Unifying-AIP Kriterien entsprachen oder bei denen die klinischen Symptome zu unspezifisch waren.

Ergebnis Insgesamt wurden 69 Patienten (IgG4-RD n= 46, AIP 2 n= 23) eingeschlossen. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum lag im Median bei 40 Monaten (0-60 Monate). Aufgrund eines mangelnden Therapieansprechen unter Steroiden wurden 13 von 46 Patienten mit IgG4-RD mit Rituximab behandelt und profitierten auch davon. Der Responder Index reduzierte sich unter der RTX-Therapie signifikant und lag im Bereich der Patienten, die zuvor bereits ein suffizientes Ansprechen auf eine Behandlung mit Steroiden hatten. Der IgG4- Spiegel im Serum vor der Behandlung von RTX war passend zu den klinischen Symptomen nach Gabe von RTX rückläufig. In 50 % der Patienten bestand nach 10 Monaten ein klinisches Rezidiv. Die Multivarianzanalyse ergab keine Korrelation von Risikofaktoren wie Rauchen, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Zahl der betroffenen Organe, endokrine oder exokrine Insuffizienz oder Höhe des IgG4-Spiegels mit dem Responder Index oder dem rezidiv-freien Überleben.

Schlussfolgerung Der Einsatz des Responder Index als Parameter für die Beurteilung der Erkrankungsaktivität ist sinnvoll um die Patienten zu identifizieren, die von einer B-Lymphozyten Depletion profitieren würden. Bei Patienten mit IgG4-RD ist die Langzeitbehandlung mit RTX als Erhaltungstherapie effektiv. Das Rezidivrisiko wird möglicherweise durch die 6-monatige Verabreichung von RTX reduziert.

PKV 36 Marker der Makrophagenaktivierung und der Endothelaktivierung sind prognostische Marker für einen schweren Verlauf einer akuten Pankreatitis

Autoren Reuken P¹, Quickert S¹, Ibdapo-obe O¹, Stengel S¹, Köse-Vogel N¹, Kiehnopf M², Stallmach A¹, Bruns T^{1,3}

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland; **2** Universitätsklinikum Jena, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Jena, Deutschland; **3** Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716064

Hintergrund Bei einer akuten Pankreatitis tragen Mikrozirkulationsstörungen und eine Leukozytenaktivierung zu Organschaden, Inflammation und Mortalität bei. Ein kritisches Ereignis ist dabei die Makrophagenaktivierung und die daraus resultierende Formation von Mikrothromben. Daher war das Ziel dieser Arbeit, Surrogatparameter der Makrophagenaktivierung und der endothelialen Dysfunktion zu evaluieren, um den Verlauf einer Pankreatitis vorherzusagen.

Methoden Patienten, die mit einer akuten Pankreatitis hospitalisiert wurden, wurden prospektiv eingeschlossen. Marker der systemischen Inflammation, der Endothel- und der Makrophagenaktivierung wurden an Tag 1 und Tag 3 bestimmt und mit dem Auftreten von Nekrosen, Organversagen und dem Verlauf korreliert.

Resultate: Es wurden 81 Patienten eingeschlossen, 14 (17 %) entwickelten eine schwere oder nekrotisierende Pankreatitis (10 nekrotisierend, 2 mit Organversagen, 2 mit beidem Kriterien).

An Tag 1 waren sCD206 (Median 1,57 vs. 0,66 mg/l, p=0,005) und VWF:RCo (410 % vs. 266 %; p=0,012) in der Lagen, zwischen Patienten mit milder und denen mit schwerer oder nekrotisierender Pankreatitis zu diskriminieren, wohin gegen dieses bei Leukozyten, CRP, PCT, Fibrinogen und D-Dimer nicht möglich war. Die diagnostische Genauigkeit von sCD206 und VWF:RCo lag bei 0,737 und 0,759 an Tag 1 und bei 0,874 und 0,842 an Tag 3. Die oberflächen-

Expression von MERTK auf zirkulierenden Monozyten war bei Patienten mit schwerer oder nekrotisierender Pankreatitis sowohl an Tag 1 als auch an Tag 3 erhöht.

Schlussfolgerungen Lösliches CD206 und die VWF:RCo Aktivität stellen vielversprechende Marker dar, die bereits an Tag 1 mit dem Verlauf einer akuten Pankreatitis assoziiert sind. Allerdings ist eine Validierung dieser Resultate in einer weiteren Kohorte notwendig.

PKV 37 Preclinical validation of novel genotype-specific therapeutic concepts for ATM-deficient pancreatic cancer

Autoren Beutel AK, Gout J, Roger E, Seufferlein T, Kleger A, Perkhofer L
Institute 1 Uniklinik Ulm, Innere Medizin 1, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716065

The prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is still dismal despite an increased understanding of its mutational landscape. The phase III POLO trial recently introduced the first effective targeted therapy in PDAC by implementing the PARP inhibitor (PARPi) olaparib as maintenance therapy in germline *BRCA1/2* mutated patients. However, *BRCA1/2* mutations comprise only a small proportion of genes involved in DNA damage response (DDR), whereas the serine/threonine protein kinase Ataxia-telangiectasia-mutated (ATM) is the most frequently mutated DDR gene. Our lab has previously demonstrated that deletion of ATM in a mouse model of PDAC accelerates tumorigenesis and leads to genomic instable tumors that are vulnerable to inhibition of PARP, ATR and DNA-PKc. Up to our current knowledge the most effective conventional chemotherapy for DDR-defective cancer is platinum-based. The most potent platinum derivate as well as PARPi have not yet been conclusively determined. Based on the *Atm^{fl/fl}; LSL-Kras^{G12D/+}; Ptf1a^{Cre/+} (AKC)* and *LSL-Kras^{G12D/+}; Ptf1a^{Cre/+} (KC)* mouse model primary AKC and KC PDAC cell lines were established. We performed a systematic drug screen on several *ATM*-deficient (AKC) and *ATM*-proficient (KC) primary PDAC cells:

(i) to assess genotype-specific vulnerabilities,
(ii) to identify the most effective platinum derivate and PARPi for subsequent synergistic interactions and

(iii) to lower toxicity and increase efficiency upon drug combination. Interestingly, contrasting with *BRCA1/2*-mutant PDAC, *ATM* mutations do not entail higher sensitivity toward platinum-based chemotherapy. Intriguingly, the topoisomerase inhibitors (TOPI) irinotecan and etoposide act genotype-specific and seem to be more efficient than platinum derivatives. This is in line with previous findings of selective hypersensitivity due to blockage of replication-dependent strand cleavage upon TOP inhibition. Our findings are supplemented by *ATM*-deficient and *ATM*-proficient pancreatic organoids and most efficient synergistic interactions will be validated *in vivo*. Thus, we provide novel genotype-specific therapeutic concepts to pave the way for clinical trials in *ATM*-deficient PDAC based on preclinical determination of the most effective PARPi and PARPi-based combinational therapy.

PKV 38 EZH2, an epigenetic factor involved in oncogenic properties of ATM deficient PDAC subtypes?

Autoren Goldfuss L¹, Roger E², Gout J², Müller M², Perkhofer L², Kleger A², Hessmann E¹

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und Gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; **2** University Hospital Ulm, Internal Medicine I, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716066

Despite decades of extensive basic and translational research improving our understanding of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) biology, PDAC is predicted to become the second-leading cause of cancer-related death in 2030. Due to its resistance towards conventional therapies and its

heterogeneous mutational landscape, the molecular stratification and the development of targeted therapeutic options is essential for improving survival in PDAC patients. PDAC harbours recurrent functional mutations of the DNA damage response serine/threonine kinase ATM (ataxia telangiectasia mutated), which has been shown to accelerate tumorigenesis as well as tumour cell plasticity. We previously found that loss of ATM coincides with oncogenic programs including epithelial-mesenchymal transition (EMT) and stemness behaviour. Preliminary data show an overexpression of the histone-methyltransferase EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) in our AKC (*Ptfl1a^{Cre/+}; Atm^{fl/fl}; LSL-Kras^{G12D/+}*) transgenic mouse model, which leads us to question the role of this epigenetic factor in ATM-deficient PDAC subtypes.

In order to decipher oncogenic EZH2-functions during pancreatic tumorigenesis, a transgenic mouse model displaying both ATM and EZH2 depletion in a *Kras^{G12D}* activated context was generated (AKEC mice). Initial data from the characterization of our model suggest that AKEC mice experience longer survival and a reduced tumour incidence compared to AKC animals. Interestingly, *in vitro* analyses conducted with isolated pancreatic tumour cells reveal that EZH2-loss is associated with the regulation of several EMT genes, suggesting a favourable role of this epigenetic factor in invasive properties of ATM-deficient PDAC cells. Furthermore, we observe that loss of ATM is associated with modifications of the post-translational regulation of the protein EZH2, which could explain its overexpression and its damaging activity during pancreatic tumorigenesis.

Altogether, our results suggest that ATM-deficiency significantly impacts EZH2-dependant gene regulation and functions, hence molecular stratification of ATM status prior to pharmacologically interfering with EZH2 inhibitors in PDAC therapies is considered essential.

PKV 39 Visualisierung von intratumoralen T-Zellen per Multiphotonenmikroskopie mittels dorsal skinfold chamber und Organoidmodell: Rolle von IL-1R- und IL-18R-Signalling

Autoren Nasiri E¹, Student M¹, Roth K², Grass J², Lutz V¹, Buchholz M¹, Hellmund V¹, Picard F³, Huber M³, Gress T¹, Bauer C¹

Institut 1 Universität Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Marburg, Deutschland; **2** Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung (IMT)/ Zentrum für Tumor- und Immunbiologie (ZTI), Marburg, Deutschland; **3** Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene Marburg, Marburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716067

Einleitung Durch Multiphotonenmikroskopie (MPM) können dreidimensionale Bilder von komplexen Geweben erzeugt werden. So ist die mikroskopische Untersuchung von intratumoralen T-Zellen *in vivo/in situ* möglich. Intratumorale T-Zellen sind durch einen Verlust der Effektorfunktion gekennzeichnet, ein Phänomen, das als Exhaustion bekannt ist. In unserem Projekt werden CD8+ zytotoxische T-Zellen (CTL) auf Nlrp3/IL-18/IL-1β-vermittelte Mechanismen der T-zellulären Dysfunktion untersucht.

Ziele Hier wird in einem Modell des adoptiven T-Zell-Transfers die Rolle der Zytokine IL-18 und IL-1β untersucht.

Methodik Die murine Pankreaskarzinomzelllinie Panc02 wurde mit dem Modellantigen OVA transfiziert (PancOVA). Antigen-spezifische CTL wurden aus transgenen OT-1 Mäusen sowie OT-1xIL-18R-/- Mäusen, bzw. OT-1xIL-1R-/- Mäusen generiert.

Ergebnisse Die intratumorale Infiltration von CTL nach adoptivem Transfer wurde charakterisiert. Dabei zeigten IL-18R-defiziente intratumorale T-Zellen im Transfermodell verstärkte Effektorfunktion und bessere Abstoßung. *In vitro* generierte IL-18R-defiziente T-Zellen unterschieden sich dabei nicht von wt-CTL. Die IL-18-Sekretion von M1, aber nicht M2 Makrophagen resultierte in der Aktivierung von T-Zellen, was auf eine Rolle von M1 Makrophagen bei der Aktivierung von intratumoralen T-Zellen, aber auch der Induktion von Exhaustion-Phänomenen hinweist. Durch den Transfer IL-18R-defizienter OT-1 T-Zellen

wurden auch die endogenen T-Zellen disinhibiert. Bewegungsmuster und Effektorfunktion der CTL wurden mittels MPM in einem murinen dorsal skinfold chamber-Modell sowie einem Organoidmodell untersucht.

Schlussfolgerung IL-18R-Signalling vermittelt T-zelluläre Exhaustion-Phänomene. Aktuell wird hierbei die Interaktion der CTL mit Tumorzellen, intratumoralen myeloiden Zellen sowie transferierten iTreg durch Multiphotonenmikroskopie *in vivo/in situ* untersucht.

PKV 40 RINT1 downregulation disrupts pancreatic ductal adenocarcinoma homeostasis

Autoren Arnold F, Gout J, Perkhofer L, Seufferlein T, Frappart P, Kleger A
Institute 1 Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716068

Despite intensive basic and translational research, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has still a dismal prognosis. Therefore, understanding cellular homeostasis more in detail and identifying potential druggable targets is crucial to improve patient outcome. RINT1 (RAD50-interacting protein 1) facilitates cell cycle progression, genomic stability, telomere maintenance, and ER-Golgi trafficking. Rare RINT1 missense mutation and RINT1 overexpression were shown to predispose to tumor development including colorectal cancer and Lynch-syndrome type cancers. Therefore, we aimed to investigate the role of RINT1 in human PDAC by database analysis, relevance of RINT1 expression on patient survival suffering from PDAC and shRNA mediated knockdown of RINT1 in human PDAC cell lines. Of all investigated human PDAC patients, database analysis revealed a copy number alteration in 37% and a mutation frequency of RINT1 in 1.75%, respectively. Additionally, we revealed that protein expression level of RINT1 directly correlated with survival of patients suffering from PDAC. Strong RINT1 expression (score 5) was associated with shortest survival, whereas patients with low levels (score 1) had the best survival. Interestingly, tumor negative for RINT1 expression (score 0) showed a significant increase in poorly differentiated tumors (Grade ≥ 3) compared to RINT1 positive tumors. To characterize cellular function of RINT1, we found that shRNA-mediated RINT1 depletion in human PDAC cell lines led to severe growth defects *in vitro* associated with G2 cell cycle arrest caused by increased DNA-Damage. In addition, we demonstrated that RINT1 knockdown disrupted Golgi-ER-homeostasis. The overall cellular defects triggered the activation of cell death by apoptosis and partly necroptosis. In subcutaneous and orthotopic xenografts, RINT1 deletion clearly controlled tumor progression. We identified strong immune cell infiltration in athymic nude mice in RINT1-deficient tumors. However, these immune cells do not directly control tumor progression, nevertheless suggesting a potential re-activation of the host immune response *in vivo*. Our data clearly point out that RINT1 is essential for PDAC survival and represents therefore a putative therapeutic target.

PKV 41 Etablierung und Charakterisierung einer neuen neuroendokrinen Tumorzelllinie: MS-18

Autoren Weich A¹, Schreiner J², Rogoll D¹, Hann A¹, Scheurlen M¹, Bumm T³, Meining A¹

Institut 1 Medizinische Klinik 2, Gastroenterologie, Würzburg, Deutschland; **2** Medizinische Klinik 1, Endokrinologie, Würzburg, Deutschland; **3** Medizinische Klinik 2, Hämatologie, Würzburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716069

Hintergrund Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen für neuroendokrine Karzinome sind eingeschränkt und die Prognose trist. Die Entwicklung neuer Behandlungsoptionen ist auch auf repräsentative *in vitro* Modelle angewiesen. In dedifferenzierten neuroendokrinen Tumoren mit niedriger Somatostatinrezeptorexpression wurde der CXC4 Rezeptor mit einer zunehmenden Dedifferenzierung und einer schlechteren Prognose assoziiert und wird daher als möglicher alternativer Ansatzpunkt für zielgerichtete Therapien diskutiert. Für die weitere Entwicklung eines solchen Therapieansatzes war bisher kein geeignetes präklinisches Modell verfügbar. Von den wenigen beschriebenen Zelllinien

werden BON und QGP-1 gängiger Weise verwendet. Keine der beiden Zelllinien weist eine nennenswerte Somatostatinrezeptor- oder CXCR4 Rezeptorexpression auf. Wir berichten nun über die erfolgreiche Etablierung einer neuen Zelllinie aus einem neuroendokrinen Karzinom des Rektums.

Methoden Diese Zellen mit der Bezeichnung MS-18 haben nach über 2 Jahren in Kultur immer noch einen stabilen Phänotyp. Die neuroendokrine Differenzierung und Tumorbilologie wurde mit den Zelllinien BON und QGP-1 verglichen. Zur Charakterisierung wurden neuroendokrine Marker (Syn, NSE, CgA, CD56) und gewebetypische Rezeptoren (SSTR1,2a,3,5), drug transporter, CXCR4, Ki67, Wnt-Signalmoleküle und mesenchymale- (N-Cad, SLUT, VIM), sowie epitheliale Marker (E-Cad) mittels Western Blot, IHC und qRT-PCR untersucht.

Ergebnisse Der neuroendokrine Ursprung der MS-18 Zellen konnte durch eine starke Expression von Synaptophysin und NSE verifiziert werden. Es war eine deutliche Expression sowohl von SSTR2a und 5 als auch von CXCR4 in MS-18 Zellen zu beobachten. Der Proliferationsindex Ki67 war mit über 90% ± 1.0% identisch mit dem des Primarius und höher als der von BON (80.6% ± 3.3%) und QGP-1 (82.6% ± 1.0%). Die E-Cadherin Expression in der Abwesenheit mesenchymaler Marker spricht für einen erhaltenen, epithelialen Phänotyp.

Zusammenfassung MS-18 Zellen sind eine - bisher nicht verfügbare - neuroendokrine Karzinomzelllinie mit hohem Proliferationsindex und stabiler Expression von CXCR4, SSTR2a und SSTR5 die ein geeignetes *in vivo* Model zur Entwicklung alternativer Therapieansätze für neuroendokrine Karzinome darstellen.

PKV 42 McCune-Albright syndrome and IPMN formation modelled in GNAS-mutated duct-like organoids derived from human pluripotent stem cells

Autoren Hohwieler M¹, Merkle J², Breunig M², Melzer MK^{1,3}, Hermann PC², Perkhofer L², Müller M², Heller S², Seufferlein T², Wagner M², Meier M⁴, Kleger A²

Institut 1 University Hospital Ulm, Internal Medicine I, Ulm, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 3 University Hospital Ulm, Department of Urology, Ulm, Deutschland; 4 Helmholtz Pioneer Campus, Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716070

One of the early key drivers frequently mutated in intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) of the pancreas is the GNAS gene with a hotspot mutation at codon 201. McCune-Albright syndrome (MAS) is caused by such a dominant activating GNAS mutation occurring in a post-zygotic mosaic pattern. Besides other manifestations, including characteristic polycystic fibrous dysplasia, patients show an increased risk of developing pancreatic cysts and PDAC. We aimed to develop an appropriate MAS model using human pluripotent stem cells (hPSCs) to investigate the molecular basis by which GNAS mutations cause IPMN formation.

Here, we have implemented a novel *in vitro* differentiation platform to efficiently induce pancreatic duct-like organoids (PDLOs) from hPSCs. MAS-patient-derived cells were reprogrammed to generate induced pluripotent stem cell (iPSC) lines only differing in the GNAS mutation status. Second, using a *piggyBac* system, hESCs were engineered to inducibly express GNAS^{R201H} and KRAS^{G12D}.

Upon ductal commitment, GNAS^{WT/R201C} MAS-iPSCs formed large cystic PDLOs dramatically increasing in size compared to PDLOs from isogenic GNAS^{WT/WT} lines. Besides enhanced proliferation, we identified the GNAS-PKA-VASP signalling axis to be important for cystic growth of GNAS^{WT/R201C} PDLOs. Overexpression of GNAS^{R201H} within hESC-derived PDLOs faithfully recapitulated MAS patient data evident by pronounced cystic growth *in vitro*. After transplantation into the mouse pancreas, mutant GNAS expressing PDLOs developed well-differentiated cystic ducts resembling human IPMNs. Additive KRAS^{G12D} induction led to far larger IPMN-like structures with a higher degree of cellular atypia, more pseudo-papillae, and less proliferation.

These results indicate that we were able to recapitulate IPMN features in hPSC-derived organoids *in vitro* and *in vivo*. Together, our approach provides analytical access to early stages of disease development and allows to determine the effect of specific cancer driver mutations on duct-like cells with the genetic background of a cancer predisposition syndrome. This will offer new possibilities for studying tumour initiation and progression in a genetically defined humanized disease model as prerequisite for personalized therapies.

BEST Abstracts: Ernährung und Stoffwechsel

Donnerstag, 17. September 2020, 15:00 - 16:30

PKV 43 Der Einfluss eines interdisziplinären Adipositasprogrammes auf den Verlauf der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD). Ergebnisse einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie

Autoren Böttger K¹, Behnen I², Aksan A³, Blumenstein I², Brenner M⁴, Hausmann J⁵, Stein J⁴

Institut 1 Krankenhaus Sachsenhausen, Innere Medizin, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland; 3 Justus-Liebig-Universität, Gießen, Deutschland; 4 Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt am Main, Deutschland; 5 St. Vinzenz Krankenhaus, Hanau, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716071

Hintergrund und Ziele Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) stellt mittlerweile die häufigste Lebererkrankung weltweit dar. Adipositas gilt als bedeutendster Faktor für die Entstehung einer NAFLD. Neueren Studien zufolge weisen 34 Prozent der erwachsenen Bevölkerung bereits eine beginnende Steatosis hepatis auf. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten ist übergewichtig bzw. adipös. Rein medikamentöse Therapieansätze waren bisher wenig überzeugend. Prospektive Daten zur Validierung einer Lebensstiländerung (Gewichtsreduktion/Bewegung) an größeren Kollektiven fehlen. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss eines 13-monatigen interdisziplinären Adipositasprogrammes, bestehend aus individuell angepasster körperlicher Aktivität, Ernährungsberatung und psychologischer Unterstützung (Optifast-VECD), auf die nichtalkoholische Fettlebererkrankung zu untersuchen.

Methode In die Studie wurden 94 (♀ 69) Patienten 69 im Alter zwischen 23-78 Jahren (45.6±14.5) mit einem BMI ≥ II° (41,8±7,7) kg/m² eingeschlossen. Zu Studienbeginn, nach 26 und 49 Wochen wurden Risikofaktorprofile (LDL, HDL, Triglyzeride, Leptin, Adiponektin, Glukose, HOMA) ausgewertet. Der Grad der NAFLD wurde anhand des nicht invasiven Fatty liver Index (Bedogni et al. BMC Gastro 2006) berechnet; das Vorliegen einer Fibrose wurde anhand des NAFLD-Fibrose-Scores (Angulo et al. Hepatology 2007) ermittelt.

Ergebnisse Die 13-monatige Lebensstil-Intervention verbesserte die metabolischen Risikofaktoren bei allen Patienten signifikant. Der NAFLD-Score konnte signifikant reduziert werden und die Senkung des NAFLD-Scores korrelierte positiv mit der Senkung des BMI. Darüber hinaus korrelierte der NAFLD-Score negativ mit den Adiponektin-Serumspiegeln.

Diskussion Die vorhandenen Daten belegen, dass ein interdisziplinäres Adipositasprogramm für schwerstadiöse Patienten zu einer signifikant nachhaltigen Gewichtsabnahme und der Reduktion metabolischer Risikofaktoren führt. Ebenso konnte anhand des NAFLD-Scores und des Fatty liver Indexes aufgezeigt werden, dass sich das Risiko einer fortschreitenden Lebererkrankung signifikant reduziert.

PKV 44 STW 5-II significantly improves bothersome symptoms and overall symptom scores in patients with functional dyspepsia as defined by the latest ROME IV criteria: a systematic review and meta-analysis

Autoren Fink C¹, Rabini S¹, Wargenau M², Andresen V³

Institut 1 R&D Phytomedicines Development Center, Consumer Health, Medical & Clinical Affairs Phytomedicine, Darmstadt, Deutschland; 2 M.A.R.C. O. Mind/Institute for Clinical Research and Statistics, Velbert, Deutschland; 3 Israelitisches Krankenhaus Hamburg, Hamburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716072

Background Functional dyspepsia (FD) is a chronic disorder with high prevalence worldwide. Effective therapeutic options are limited.

Objective STW 5-II, an herbal combination with 6 components is indicated for treatment of functional gastrointestinal disorders incl. FD and irritable bowel syndrome (IBS). We performed a systematic review and meta-analysis of efficacy of STW 5-II in improving FD symptoms according Rome IV.

Methods MEDLINE, EMBASE, Current Contents and Cochrane Controlled Trials Register were searched for randomized controlled clinical trials with FD patients treated with STW5-II. Inclusion criteria were:

- (1) course of FD, assessed by the validated gastrointestinal symptom score (GIS),
- (2) data of GIS at baseline and after 28 days of therapy,
- (3) used dosage of STW 5-II is 3x20 drops/day,
- (4) adult patients.
- (5) safety reporting.

For statistical analysis, data of patients with at least one moderate symptom of FD according ROME IV (fullness, early satiety, epigastric pain/burning) (score ≥ 2) at baseline and on Day 14 or Day 28 were used for pooled efficacy and meta-analyses. For single symptom analysis, changes in scores (baseline minus Day 28) were evaluated for each symptom with an analysis of covariance (ANCOVA) model. Meta-analysis was based on adjusted means and standard errors (95 % confidence interval).

Results Three of four FD trials were eligible. The analysis set comprised 527 patients (STW 5-II: 262, placebo: 265). Baseline characteristics of both therapy groups were comparable. ANCOVA showed statistically significant results in favor of STW 5-II for the GIS (Mean difference (MD) 2.44; 95 % CI 1.57; 3.30; $p < .0001$) and the main symptoms fullness (MD 0.38; CI 0.21; 0.55; $p < .0001$); early satiety (MD 0.35; CI 0.19; 0.52; $p < .0001$) and epigastric pain/burning (MD 0.38; CI 0.22; 0.53; $p < .0001$), which are main FD symptoms according ROME IV. Also, improvement of abdominal cramps (MD 0.27; CI 0.11; 0.42; $p = 0.0006$) and retrosternal discomfort (MD 0.23; CI 0.11; 0.34; $p < .0001$) showed significant superiority of STW5-II. The safety of STW5-II within all studies was comparable to placebo.

Conclusions This meta-analysis indicates STW 5-II as an effective and safe treatment for the most bothersome symptoms of FD according current ROME IV.

PKV 45 Multimodale Analyse von strukturellen und funktionellen Hirnveränderungen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mittels Datenfusion

Autoren Thomann AK¹, Schmitgen M.², Griebel M³, Ebert M¹, Reindl W¹, Wolf RC²

Institut 1 Medizinische Fakultät Mannheim, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Allgemeine Psychiatrie, Heidelberg, Deutschland; 3 Medizinische Fakultät Mannheim, Neurologische Klinik, Mannheim, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716073

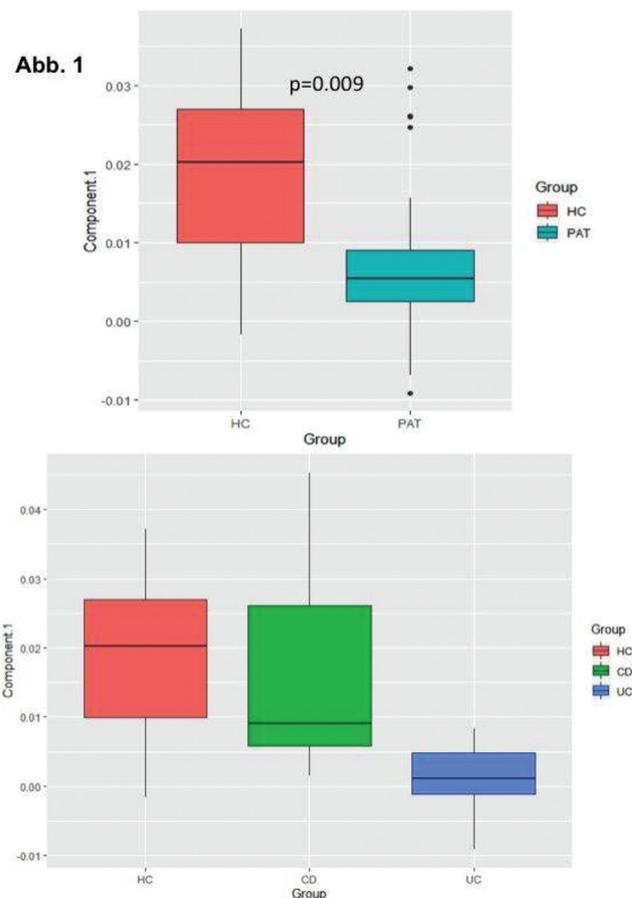
Einleitung Darm-Hirn-Interaktionen bei Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) finden zunehmend Beachtung und könnten bei der Entstehung von Angst oder Depressionen beteiligt sein. Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns bei CED betreffen unter anderem das Default Mode Netzwerk (DMN). Da die bisherigen Befunde und Methoden sehr unterschiedlich sind, konnten klare CED-spezifische Befunde bisher nicht beschrieben werden und die klinische Relevanz der Veränderungen ist unklar.

Ziele Mittels multimodaler Datenfusion erfolgt eine umfassende Analyse von Hirnstruktur und -funktion von Patienten mit Morbus Crohn (CD) und Colitis Ulcerosa (UC) sowie gesunden Kontrollpersonen (HC).

Methodik Biologikanaive Patienten (n=46) mit CED (31 CD, 15 UC) in steroidfreier Remission und 17 HC wurden mittels hochauflösender MRT untersucht. Zudem erfolgte eine Beurteilung von Kognition, Angst/Depression und Fatigue. Strukturelle und funktionelle (resting-state) MRT-Daten wurden mittels Voxelbasierter Morphometrie (VBM) bzw. *Amplitude of low frequency fluctuations* (ALFF) und *Regional homogeneity* (ReHo) analysiert. Eine *joint independent component* Analyse wurde angewendet, um intermodal korrelierende Veränderungen zu erfassen.

Ergebnis Patienten zeigten Strukturunterschiede in mittleren frontalen und temporalen Regionen, und funktionelle Veränderungen im Gyrus (G.) frontalis superior (ReHo), medialis und inferior, G. temporalis inferior, G. rectus und subcallosus (ALFF). Die gemeinsame Komponente aus allen Modalitäten unterschied sich zwischen Patienten und HC ($p < 0.01$, Abb. 1) und am deutlichsten zwischen HC und UC, korrelierte jedoch nicht mit klinischen Variablen.

Schlussfolgerung Diese erste Datenfusionsuntersuchung zu Hirnveränderungen bei CED bestätigt frühere Befunde zu Veränderungen im DMN. Zudem vergleicht sie erstmals direkt zwischen CD und UC. Auf der Suche nach CED-spezifischen neuronalen Biomarkern könnte Datenfusion ein hilfreicher Ansatz sein.



► Abb. 1

PKV 46 Substitutionsrelevanter Einfluss auf die Eisenhomöostase und den Hb-Verlauf nach endoskopischer Platzierung des duodenojejunalen Bypasses (DJB; Endobarrier®)

Autoren Günther SJ¹, Stier C², Aksan A^{3,4,5}, Hausmann J⁶, Stein J^{1,3,4}

Institut 1 DGD Kliniken Frankfurt Sachsenhausen, Gastroenterologie/ Ernährungsmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Sana Klinikum Offenbach, Adipositaschirurgie, Offenbach am Main, Deutschland; 3 Adipositaszentrum DGD Kliniken Sachsenhausen, Frankfurt am Main, Deutschland; 4 Crohn-Colitis Centrum Rhein-Main, Frankfurt am Main, Deutschland; 5 Goethe-Universität Frankfurt, Institut für Pharmazeutische Chemie, Frankfurt am Main, Deutschland; 6 Uniklinik Frankfurt, Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährungsmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland

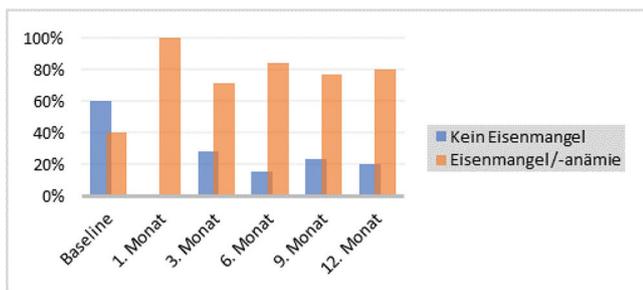
DOI 10.1055/s-0040-1716074

Hintergrund Der EndoBarrier® (EB) ist ein 60cm langes Kunststoffkonduit, das endoskopisch im Duodenum platziert wird. Es verhindert analog zu bariatrischen Bypass-Verfahren (RYGB) den Kontakt des Speisebreis mit der Schleimhaut. Im Gegensatz zum RYGB liegen bisher keine Daten zu möglichen postinterventionellen Veränderungen des Eisenstatus mit/ohne Anämie beim EB vor.

Methoden Eingeschlossen wurden bisher 17 adipöse Patienten (7 ♂), Durchschnittsalter 52,4 ± 10,9 Jahre, mit einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 32 und 65 kg/m², von denen 80% an T2DM litten. Prä- und postinterventionell (Monat 1, 3, 6, 9, 12) wurden BMI, HbA1c, Hämoglobin (Hb), Serumferritin (SF) sowie die Transferrinsättigung (TSAT) ermittelt.

Ergebnisse Tabelle 1 fasst die Verläufe der metabolischen und hämatologischen Parameter zusammen. Im Vergleich zu den Ausgangswerten zeigte sich 12 Monate nach Implantation des DJB erwartungsgemäß eine Verbesserung der Stoffwechselfparameter (BMI, HbA1c), während die mit dem Eisenspeicher im Körper korrelierenden Ferritinspiegel im Verlauf signifikant abfielen. Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, lag bereits präinterventionell bei 40% der Patienten ein Eisenmangel mit/ohne Anämie vor, was sich im weiteren Verlauf nahezu verdoppelte.

Fazit Die vorliegende Studie zeigt erstmals, dass es analog zum funktional vergleichbaren RYGB auch beim EB im Verlauf des ersten Jahres zu einer signifikanten Zunahme von Eisenmangelzuständen und Anämien kommt. Dies weist auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen prä- und postinterventionellen Kontrolle der Eisenstoffwechselfparameter hin. Basierend auf den vorliegenden Daten sollte analog zu zum RYGB bereits vor dem Eingriff eine suffiziente Korrektur der Eisenspeicher erfolgen.



► Abb. 1

► Tab. 1

	Baseline	6. Monat	12. Monat	p
BMI [kg/m ²]	40.2 (32.4-65.2)	33.1 (28.4-58.1)	33.6 (26.7-56.5)	<0.001*
HbA1C [%]	8,3 (5.8-12.7)	7,5 (5.1-10.5)	6,8 (5.3-7.8)	<0.001*
Ferritin [ng/mL]	149.0 (43.7-259.0)	84.3 (18.5-773.0)	57.2 (16.5-525.0)	0.047*

Median (min-max), p; Friedman-Test

PKV 47 Impact of probe choice on diagnostic performance of vibration controlled transient elastography

Autoren Blank V^{1,2}, Petroff D^{2,3}, Keim V¹, Wiegand J¹, Karlas T¹

Institut 1 Leipzig University Medical Center, Department of Oncology, Gastroenterology, Hepatology, Pneumology and Infectiology, Leipzig, Deutschland; 2 University of Leipzig, Faculty of Medicine, Integrated Research and Treatment Centre (IFB) AdiposityDiseases, Leipzig, Deutschland; 3 University of Leipzig, Clinical Trial Centre, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716075

Background and aims Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis is widely used. Especially vibration controlled transient elastography (VCTE) with liver stiffness measurement (LSM) and controlled attenuation parameter (CAP) has been evaluated in many histology-controlled studies. International guidelines recommend the M probe for leaner and the XL probe for obese patients. The probe choice is based on the patient's anthropometry and can be made either user-dependent or based on an automated probe selection tool (AUTO). The aim

of this study was to evaluate AUTO in comparison to skin-to-liver-capsule distance (SLCD), focussing on the effect of whether the M or XL probe is opted for first.

Methods VCTE (FibroScan 530, Echosens, France) was performed in a prospective cohort with chronic liver disease. All examinations were performed with M and XL probe. The choice of the first probe was randomized and the resulting probe recommendation (AUTO) was recorded. In addition, the SLCD at the LSM site was determined. A SLCD >25 mm indicated correct use of the XL probe.

Results 200 patients (58% female, age 56 ± 14 years) were included. 34%, 33%, 33% were normal weight, overweight and obese, respectively, and 37% had NAFLD/NASH. Three patients had an invalid VCTE measurement (SLCD). Using the SLCD criterion, 163 and 37 patients required use of M and XL probe, respectively. AUTO resulted in a "M probe recommendation" of 184 and 133, depending on the initial user-dependent probe choice (M/XL), see figure. Three to five cases were indeterminate according to AUTO. Compared to SLCD, there was a discrepancy in 23 patients using the M probe and 34 using the XL probe, p = 0.12. CAP disagreed with the SLCD-based value by > 10 dB/m in 10 patients when beginning with the M probe, but in 30 patients when beginning with the XL probe, p < 0.001. A different LSM risk category (> 7.9 or > 9.6 kPa) was only found in 1 to 3 patients.

Conclusions The correct choice of the VCTE probe is user-dependent even if automated probe selection is applied. The arbitrary choice of which probe to try out first can affect the "correct" final result, especially for CAP. An improved standardized probe selection algorithm should be established for further studies and clinical application.

PKV 48 Zinkprotoporphyrin als neuer Biomarker zum Nachweis eines Eisenmangels bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren [Leventi E¹](#), [Aksan A^{2,3}](#), [Stein J^{2,4}](#), [Farrag K^{2,4}](#)

Institut 1 Klinikum Hanau, Gastroenterologie, Hanau, Deutschland; 2 Crohn Colitis Center, Frankfurt am Main, Deutschland; 3 Institut für Ernährung JLU, Gießen, Deutschland; 4 DGD Kliniken Frankfurt-Sachsenhausen, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716076

Einleitung Eisenmangel mit/ohne Anämie ist die häufigste extraintestinale Manifestation chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Insbesondere im Kontext entzündlicher Erkrankungen existiert zur Diagnostik einer Eisenmangelanämie (IDA) kein verlässlicher Goldstandard. Leitlinien empfehlen daher die Erfassung von CRP, Serumferritin (SF) und Transferrinsättigung (TSAT) ^{1,2}.

Ziele Wir untersuchten daher erstmals zum Nachweis einer eisendefizitären Erythropoese die diagnostische Aussagekraft des bei Eisenmangel kompensatorisch gebildeten Zinkprotoporphyrins (ZPP) bei Patienten mit CED.

Methodik Hierzu wurden die Daten von 130 Erwachsenen mit CED (82 MC; 48 CU; Durchschnittsalter 35,5 Jahre, 39% männlich) bzgl. Blutbild, TSAT, SF, CRP und ZPP ausgewertet. Die Anämie wurde nach WHO-Kriterien definiert (Hb < 13g/dl Männer/< 12g/dl Frauen). Unter Verwendung eines Mehrkriterien-Modells³ nahmen wir an, dass ein Eisenmangel (ID) vorliegt, wenn ein SF < 30µg/l und ein TSAT-Wert < 20% gemessen wurde. Eine Anämie wurde als IDA klassifiziert, wenn TSAT < 20% und SF < 30µg/l lag; als ACD (Anämie der chronischen Entzündung), wenn eine aktive Entzündung CRP >5mg/l vorhanden war und TSAT < 20% und SF ≥100µg/l lag; und als gemischte Anämie (IDA/ACD), wenn CRP >5mg/l und TSAT < 20% und SF zwischen 30 µg/l und 100µg/l lag.

Ergebnis Die Prävalenz von IDA und ACD betrug 34,6% (n=45) bzw. 5,4% (n=7), während eine IDA/ACD in 10,8% (n=14) festgestellt wurde. Absolute ID ohne Anämie wurde bei 17 Patienten (13,1%) festgestellt. Die höchsten ZPP-Werte wurden bei IDA Patienten nachgewiesen. Die ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics) ergaben einen Cutoff Wert von 100 µmol/mol Hb für ZPP und IDA (Sensitivität 73%, Spezifität 62%, AUC 0,695) und einen Cutoff von 80 µmol/mol Hb für ZPP und absoluten ID (Sensitivität 87%, Spezifität 40%, AUC 0,663).

Schlussfolgerung ZPP erweist sich bei CED als ein zuverlässiger Marker für eine eisendefizitäre Erythropoese. Im Gegensatz zu SF wird ZPP nicht durch chronisch Entzündungen beeinflusst. Unsere Daten lassen vermuten, dass ZPP nicht nur bei CED, sondern auch anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen von diagnostischer Bedeutung sein könnte.

[1] Dignass AU et al. JCC 2015

[2] Lamb CA et al. Gut 2019

[3] Weiss G et al. NEJM 2005

PKV 49 Malnutrition bei CED-Patienten - Daten einer Fall-Kontroll-Studie aus einem norddeutschen Zentrum

Autoren [Woitalla J¹](#), [Koch K¹](#), [Bannert K¹](#), [Berlin P¹](#), [Reiner J¹](#), [Huth A¹](#), [Jaster R¹](#), [Lamprecht G¹](#), [Schäffler H^{1,2}](#)

Institut 1 Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Rostock, Deutschland; 2 Rems-Murr-Kliniken Winnenden, Gastroenterologie, Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie, Winnenden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716077

Einleitung Malnutrition (MN) bei CED Patienten ist ein häufiges Phänomen. Neue Diagnosekriterien zur Erfassung einer MN (GLIM-Kriterien) wurden in den letzten Jahren entwickelt. Eine Validierung der GLIM-Kriterien an einer Kohorte mit CED Patienten ist bisher noch nicht erfolgt.

Ziel Eine Fall-Kontroll-Studie zur Erfassung von MN bei CED Patienten und gesunden Kontrollen (HC) an einem norddeutschen CED-Zentrum.

Material und Methoden Zwischen 12/2018 und 10/2019 wurden 101 Patienten an der Universitätsmedizin Rostock eingeschlossen (57 MC und 44 CU) und verglichen mit 50 HC. Es erfolgte die Erfassung klinischer Charakteristika (Montreal-Klassifikation, CDAI bei MC und SCCAI bei CU) sowie des NOD2-Mutationsstatus bei MC. Durchgeführt wurde ein Screening und Assessment auf MN (MUST, NRS-2002, ESPEN-Kriterien, GLIM-Kriterien, Sarkopenie-Diagnostik nach EWGSOP und EWGSOP2, Bioelektrische Impedanz-Analyse, Anthropometrie, Handkraft- und Gehgeschwindigkeit).

Ergebnisse Sowohl im Screening als auch im Assessment fand sich bei CED Patienten signifikant häufiger eine MN als bei HC. Zusätzlich waren MC Patienten mit einem CDAI > 150 nach NRS-2002, GLIM- und ESPEN-Kriterien ebenfalls häufiger mangelernährt als MC Patienten in Remission. Die GLIM-Kriterien zeigten häufiger eine MN (31,7%) an als die ESPEN-Kriterien (10,9%). Patienten mit einem CDAI > 150 hatten häufiger eine Sarkopenie nach EWGSOP als MC Patienten in Remission. CED Patienten hatten einen signifikant höheren BMI als HC. Zusätzlich war der Fett-Masse-Index (FMI) bei den Patienten signifikant höher als bei den HC. Ein höherer CDAI war assoziiert mit einem niedrigeren Phasenwinkel. Darüber hinaus war eine Operation assoziiert mit einem erniedrigten Skelettmuskelmasse-Index.

Schlussfolgerung MN spielt eine wichtige Rolle bei CED Patienten. Der BMI allein ist nicht aussagekräftig. Spezifische Kriterien müssen daher zur Erfassung einer MN herangezogen werden. Die GLIM-Kriterien sind zur Erfassung einer MN bei CED Patienten sensitiver als die ESPEN-Kriterien. Neben einem Screening sollte daher ein frühes Ernährungsassessment erfolgen, um Risikopatienten einer Ernährungsintervention zuführen zu können.

PKV 50 Eine monozentrische retrospektive Analyse der Transitionseffizienz von Patienten mit angeborenen Aminoazidopathien

Autoren [Köhler JP¹](#), [Allo R¹](#), [Schöler D¹](#), [Förner B¹](#), [May P¹](#), [Keitel-Anselmino V¹](#), [Jördens MS¹](#), [Grefe S²](#), [Thimm E²](#), [Mayatepek E²](#), [Häussinger D¹](#), [vom Dahl S¹](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf,

Deutschland; 2 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik f. allg. Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716078

Bei den angeborenen Aminoazidopathien ist die Einhaltung bestimmter biochemischer Therapieziele essentiell für die Verhinderung klinischer Komplikationen. Der mehrjährige Übergang von der Kinder- zur Erwachsenenmedizin wird als Transition bezeichnet. Transfer ist der konkrete Zeitpunkt des Übergangs mit Wechsel der Behandlungsverantwortung auf die Gastroenterologen. Kurze Transferzeiten wirken sich vermutlich positiv auf die Stoffwechseleinstellung aus. Fundierte Analysen zur Transition bei Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten (IEM) fehlen weitgehend.

Die Untersuchung von klinischen Einflussfaktoren und Determinanten der Therapieadhärenz bei Patienten mit den Aminoazidopathien PKU (Phenylketonurie), OA (Organoazidurien), MSUD (Ahornsirupkrankheit) sowie UCD (Harnstoffzyklusdefekten) in der Phase der Transition.

174 Patientendatensätze aus dem Düsseldorfer Stoffwechszentrum mit MSUD (n=15), UCD (n=19), OA (n=13) sowie PKU (n=125), die zwischen 1985 und 2000 geboren wurden, wurden retrospektiv über einen Zeitraum von 18 Jahren untersucht. Hierzu wurden u.a. das Transferintervall (Zeitraum „last visit“ Kinderklinik- „first visit“ Gastroenterologie), die Drop-Out-Rate und das Erreichen von therapeutischen Zielen anhand der krankheitsspezifischen Biomarker (Metabolitkonzentrationen in Serum/Plasma/Urin) bestimmt.

Von den transferierten Patienten mit IEM stammten 77% aus der internen Transition der Kinderklinik. Im untersuchten Zeitraum von 18 Jahren kam es zu einer Drop-Out-Rate von ca. 18% über alle Krankheiten hinweg. Die Mediane

für das Transferintervall betragen für die MSUD 152 d (n=14), OA 227 d (n=12), UCD 267 d (n=16) sowie bei der PKU 346d (n=92) und lagen damit innerhalb des Zielrahmens ≤ 1 Jahr. Für die untersuchten Krankheiten ergab sich eine stabile Stoffwechseleinstellung nach vollzogenem Transfer. Ein Transferintervall $> \frac{1}{2}$ Jahr führte zu einer signifikanten Verschlechterung der Leucin-Plasmakonzentration bei Patienten mit MSUD (82,79 % $\leq \frac{1}{2}$ Jahr vs 144,4 % $> \frac{1}{2}$ Jahr; $p=0.03$).

Eine strukturierte Transition schlägt sich in akzeptablen Transferintervallen und signifikanter Stabilität der biochemischen Verlaufparameter nieder. Die Risikofaktoren für einen Drop-Out sowie für verlängerte Transferintervalle müssen systematisch untersucht werden.

PKV 51 Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeittherapie der Eosinophilen Ösophagitis mit einer neuen sich im Mund auflösenden Fluticason-Tablette (APT-1011): Ergebnisse einer internationalen randomisierten doppel-blinden Placebo-kontrollierten Phase 2b-Studie

Autoren Schlag C¹, Dellon ES², Lucendo AJ³, Schoepfer A⁴, Falk GW⁵, Richardson PC⁶, Eagle G⁶, Knoop K⁶, Hirano I⁷

Institut 1 TU München, II. Medizinische Klinik, München, Deutschland; 2 Center for Esophageal Diseases and Swallowing, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Division of Gastroenterology, General Hospital Tomelloso, Ciudad Real, Spanien; 4 Division of Gastroenterology and Hepatology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Schweiz; 5 University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Vereinigte Staaten von Amerika; 6 Adare Pharmaceuticals, Lawrence Township, Vereinigte Staaten von Amerika; 7 Ikuo Hirano, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0040-1716079

Einleitung APT-1011, eine neue sich im Mund auflösende Fluticason-Tablette, zeigte eine effektive histologische sowie klinische Remission bei Patienten mit Eosinophiler Ösophagitis (EoE) nach 12 Wochen.

Ziel Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeittherapie mit APT-1011.

Methoden Es handelt sich um eine zweiteilige Phase-2b-Studie bei erwachsenen Patienten mit EoE. Patienten von 71 Zentren erhielten in Teil 1 entweder APT-1011 (1.5 mg HS; 1.5 mg AM und HS; 3 mg HS oder 3 mg AM und HS) oder Placebo für 12 Wochen. In Teil 2 erhielten Patienten mit histologischer Remission (≤ 6 eos/HPF) die gleiche doppel-blinde Behandlung bis Woche 52. Non-Responder erhielten eine einfach-blinde Behandlung mit 3mg BID. Evaluiert wurde eine fortgesetzte histologische Remission nach 26 und 52 Wochen. Daneben wurde die endoskopische Aktivität, klinische Symptome und Sicherheit von APT-1011 erfasst.

Ergebnisse Von 97 Patienten aus Teil 1 wurden 93 in Teil 2 überführt: 59 Responder (16/20 3 mg BID; 14/21 3 mg HS; 19/22 1.5 mg BID; 10/21 1.5 mg HS und 0/19 mit Placebo) und 34 Non-Responder (15 Placebo; 19 APT-1011). Responder nach Woche 12 hatten häufiger eine fortgesetzte histologische Remission nach Woche 52 bei einer Tagesdosis von 3 mg und 6 mg (64-84%) gegenüber 1,5 mg (30%). Patienten, welche Placebo in Teil 1 erhalten hatten, erlangten zu 80% eine histologische Remission nach 26 Wochen, welche zu 67% nach 52 Wochen aufrecht erhalten wurde. Non-Responder aus Teil 1 erlangten in 26% eine histologische Remission mit Fortsetzung der Therapie (3 mg BID) nach Woche 52. Für Responder konnte die Reduktion an Dysphagie-Episoden nach Woche 12 auch in Teil 2 aufrechterhalten oder weiter reduziert werden; Der endoskopische EREFS-Score zeigte eine kontinuierliche Verbesserung für alle Dosierungen, insbesondere für die 3 mg HS Gruppe. Eine orale/ösophageale Candidiasis trat bei 11/93 Patienten (12%) hauptsächlich bei der

BID-Dosierung auf (7/11 3 mg BID; 3/11 1.5 mg BID; 1/11 3 mg HS). Ein abnormer ACTH Test wurde nicht beobachtet.

Schlussfolgerung APT-1011 ist effektiv für die Remissionsinduktion und den Remissionserhalt der EoE. Eine Dosierung von 3 mg HS zeigt hierbei das beste Nutzen/Risiko-Profil mit dem Vorteil einer nur einmal täglichen Einnahme.

BEST Abstracts: Gastrointestinale Onkologie

Donnerstag, 17. September 2020, 16:40 - 18:10

PKV 52 Docking Protein-1 steigert die Aktivität anti-tumoraler M1 Makrophagen im Magenkarzinom durch Hemmung der PD-L1 Expression

Autoren Li B¹, Gutting T¹, Weidner P¹, Röcken C², Yu J³, Ebert M¹, Burgermeister E¹

Institut 1 Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Innere Medizin II, Mannheim, Deutschland; 2 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Kiel, Institut für Pathologie, Kiel, Deutschland; 3 Chinese University of Hong Kong, Dept. of Molecular Therapeutics, State Key Laboratory of Digestive Disease, Shatin N.T., Hongkong

DOI 10.1055/s-0040-1716080

Einleitung Docking Protein-1 (DOK1) ist ein Inhibitor onkogener Signalwege von Wachstumsfaktoren (u.a. RAS), welcher häufig im Rahmen der Karzinogenese verloren geht, jedoch seine Fähigkeit behält die Aktivität von Immunrezeptoren in umliegenden Stromazellen des Tumormikromilieus (z.B. in Makrophagen) zu steuern.

Ziele Es sollte geklärt werden, ob DOK1 die Expression von PD-L1 beeinflusst und damit in Zukunft für die Krebsimmuntherapie nutzbar sein könnte.

Methodik Expression und genomische Veränderungen des *DOK1* Gens wurden in Patientengewebe mittels Bioinformatik und Immunhistochemie untersucht, sowie funktionell durch Überexpression bzw. RNAi *knock-down* in 3D Kokulturen humaner Zelllinien des Magenkarzinoms und Makrophagen aus Leukämiepatienten (THP1, U937) bzw. peripheren Blutmonozyten.

Ergebnisse Die *DOK1* mRNA/Protein Expression war in Tumorzellen von Magenkarzinompatienten (n=249) herunterreguliert, während sie in Stromazellen besonders von Epstein Barr Virus (EBV+) positiven Fällen zusammen mit Makrophagen-relevanten Genen (z.B. Toll Rezeptoren) verstärkt war. Eine *DOK1* Positivität in Tumorzellen korrelierte mit einer guten Prognose, in Stromazellen dagegen mit einem schlechten Gesamtüberleben und hoher iNOS Aktivität CD68+ Tumor-assoziiierter Makrophagen. In der Zellkultur war *DOK1* durch Agonisten des anti-diabetischen Transkriptionsfaktors PPAR γ induzierbar, hemmte die PD-L1 Expression und förderte dadurch die NF κ B-getriebene zytotoxische Aktivität inflammatorischer M1 Makrophagen gegen Tumorzellen.

Schlussfolgerung Die pharmakologische Ansteuerbarkeit von *DOK1* durch Antidiabetika könnte in Zukunft therapeutisch genutzt werden, um myeloide Zellen zu reprogrammieren die Immunantwort gegen Magenkarzinome zu verstärken.

PKV 54 Der Chemokinrezeptor CXCR3 ist in die Zellbiologie und die inflammatorische Polarisation von Monozyten/Makrophagen involviert und beeinflusst die Tumor-assoziierte Immunantwort beim murinen hepatozellulären Karzinom

Autoren Brandt EF¹, Wirtz T¹, Fischer P¹, Beckers A¹, Flaßhove A¹, Li Z², Costa I², Ibrahim M³, Kramann R³, Sahin H¹, Trautwein C¹, Berres ML¹

Institut 1 Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik III), Aachen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Aachen, Institute for Computational Genomics, Aachen, Deutschland; 3 Universitätsklinikum

Aachen, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, rheumatologische und immunologische Erkrankungen (Medizinische Klinik II), Aachen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716083

Die Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist durch ein komplexes Wechselspiel zwischen verschiedenen Leber-residenten Zellen und infiltrierende Immunzellen geprägt. Der Chemokinrezeptor CXCR3 ist auf Immunzellen aber auch auf Leber-residenten Zellen und Tumorzellen exprimiert. Bei der Promotion und Progression von HCCs spielen sogenannte Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM) eine prominente Rolle. TAMs differenzieren sich aus Monozyten, welche sind über verschiedenen Stadien z.B. über das *Allgemeine Myeloide Progenitor* (CMP)-Stadium und das *Granulozyten-Monozyten-Progenitor* (GMP)-Stadium, aus hämatopoetischen Stammzellen entwickeln.

Ziel des Projektes ist die Analyse des Chemokinrezeptors CXCR3 im Rahmen der Hepatokarzinogenese.

Für die Untersuchung der Hepatokarzinogenese wurden Wildtyp (WT) und *Cxcr3*^{-/-} Mäuse mit Diethylnitrosamin (DEN) und Tetrachlorkohlenstoff (CCl₄) behandelt. Die Lebern wurden hinsichtlich der Tumorbiologie und der Tumor-assoziierten Immunantwort untersucht. *In vitro* wurden Proliferationsassays durchgeführt und WT und *Cxcr3*^{-/-} Makrophagen sowie die dazugehörigen Progenitorzellen charakterisiert. Zur Identifizierung von CXCR3-assoziierten epigenetischen Regulationsprogrammen von CMPs/GMPs und Monozyten wurde eine ATAC-Sequenzierung durchgeführt.

Die Lebern von *Cxcr3*^{-/-} Mäusen zeigten eine verstärkte Hepatokarzinogenese sowie eine erhöhte Tumorzellproliferation und -angiogenese. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass es sich dabei nicht um direkte CXCR3-assoziierte Effekte auf Tumorzellen und Endothelzellen handelt. Hinsichtlich der Tumor-assoziierten Immunantwort zeigten *Cxcr3*^{-/-} Lebern eine massiv erhöhte Anzahl an protumorösen TAMs (anti-inflammatorisch polarisiert, hohe HGF und VEGF Expression). Die Analyse des *Cxcr3*^{-/-} Knochenmarks wies darauf hin, dass CXCR3 die Zellbiologie und Differenzierung von Monozyten und Makrophagen bereits auf Progenitorzebene beeinflusst. Mittels ATACseq konnte gezeigt werden, dass CXCR3 grundlegende epigenetische Differenzierungsprogramme in CMPs/GMPs und konsekutiven Monozyten reguliert.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass CXCR3 wesentlich die Differenzierung myeloider Progenitorzellen determiniert und dadurch onkogenen Eigenschaften infiltrierender hepatischer Makrophagen reguliert.

PKV 55 Synchrones Auftreten von (prä-) neoplastischen Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt und Karzinomen bei Patienten mit Lynch-Syndrom

Autoren Hüneburg R^{1,2}, Heling D^{1,2}, Marwitz T.^{1,2}, Vilz T^{2,3}, Kalf J^{2,3}, Perne C^{2,4}, Aretz S^{2,4}, Strassburg CP^{1,2}, Nattermann J^{1,2}

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinik Bonn, Nationales Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716084

Einleitung Das Lynch-Syndrom (LS) ist die häufigste Form des erblich bedingten kolorektalen Karzinoms (KRK) und macht ~3% aller KRKs aus. Diese autosomal-dominante Erkrankung wird durch Keimbahnmutationen in DNA-Mismatch-Reparaturgenen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* und *EPCAM*) verursacht. LS-assoziiert treten extrakolonische Malignome wie Magenkarzinom (Lebensrisiko 13%) oder Dünndarmkarzinome (Lebensrisiko 8%) auf. Bislang sind prospektive endoskopische Daten zur Überwachung des oberen Gastrointestinaltraktes kaum verfügbar.

Ziele Erfassung aller (prä-) malignen Läsionen und synchroner/metachroner Karzinome bei Patienten mit Lynch-Syndrom.

Methoden Anlageträger einer nachgewiesenen pathogenen Variante wurden in die abschließende Analyse einbezogen, wenn sie mindestens eine Ösophago-gastroduodenoskopie (ÖGD) an unserem Zentrum erhielten.

Ergebnisse Eine pathogene MMR-Genvariante wurde bei allen Pat. nachgewiesen (48 *MLH1* (38%); 57 *MSH2* (46%); 18 *MSH6* (14%); 2 *PMS2* (2%)). Bei 6 Patienten war ein Dünndarmkarzinom in der Vorgeschichte bekannt. Mindestens eine ÖGD wurde bei 125 nachgewiesenen Anlageträgern (weiblich 47%) durchgeführt (2,5 ÖGD/Patient; Range 1-11). Ein Barrett-Ösophagus wurde bei 11 Patienten (9%) entdeckt. Eine Gastritis wurde bei 90 Pat. (72%) histopathologisch nachgewiesen, in 16 Fällen (13%) mit H.p.-Infektion. Bei 22 Pat. (18%) wurde eine intestinale Metaplasie gefunden. Im Rahmen der Früherkennung zeigten sich 2 Magenkarzinome u. 3 Duodenalkarzinome. Es wurden drei gastrische Adenome und fünf Duodenaladenome festgestellt (Alter 32-65 Jahre). Der Nachweis von (prä-) neoplastischen Läsionen des oberen GI-Traktes war häufig mit dem Auftreten eines synchronen LS-assoziierten Karzinoms assoziiert (5/10 Patienten, 50%). Es wurde kein Unterschied zwischen *MLH1*- (5 Fälle) oder *MSH2*-Mutationen (5 Fälle) festgestellt. Bei zwei symptomatischen Patienten wurde ein Dünndarmkarzinom diagnostiziert.

Schlussfolgerung Diese prospektive endoskopische Studie zeigt, dass die Überwachung des oberen GI-Traktes bei einem großen Anteil der LS-Patienten klinisch relevante Ergebnisse zeigt. Interessanterweise zeigt das synchrone Auftreten von neoplastischen Läsionen des oberen GI-Traktes und von LS-assoziierten Karzinomen den systemischen Effekt der Erkrankung.

PKV 56 Peptidvermitteltes Mimikry von MTMR7 erhöht die PD-L1-Expression *in vivo*

Autoren Weidner P¹, Schröder T¹, Gaiser T², Ebert M¹, Burgermeister E¹
Institut 1 II. Medizinische Klinik Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim, Deutschland; 2 Pathologisches Institut Mannheim, Med. Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716085

Einleitung Checkpoint Inhibitoren (CPI) stellen eine neue Therapieoption für Patienten mit gastrointestinalen Tumorerkrankungen dar. Aufgrund niedriger Immunogenität oder fehlender Expression des Zielproteins, spricht nur eine kleine Patientenpopulation auf diesen Therapieansatz an. Ein besseres Verständnis der Expressionsregulation der CPI-Zielmoleküle wie PD-L1 ist deshalb von klinischer Bedeutung. Der Transkriptionsfaktor PPAR γ weist im Gastrointestinaltrakt immunmodulatorische Eigenschaften auf. Die Lipidphosphatase Myotubularin Related Protein 7 (MTMR7) aktiviert PPAR γ unter anderem durch Interaktion ihrer Coiled-Coil-Domäne (CC) mit dem Transkriptionsfaktor.

Ziele Ziel ist die Charakterisierung des Zusammenspiels von MTMR7 und PPAR γ mit Hinblick auf die PD-L1-Expression in gastrointestinalen Tumoren.

Methodik Ein Peptid basierend auf der Aminosäuresequenz der CC Domäne wurde synthetisiert (MTMR7-CC) und mittels Amidierung und Myristoilierung modifiziert. Mittels Chromatin-IP wurde die Bindung von PPAR γ an den *PDL1* Promotor nach Stimulation mit einem PPAR γ -Agonist (Rosiglitazone) und MTMR7-CC detektiert. Die transkriptionellen Aktivität des proximalen humanen -2 kb *PDL1*-Promotors sowie des PPAR Responsive Elements (PPRE) wurden mittels Luciferase-Reporterplasmid quantifiziert. Ein transgenes Magenkarzinom-Mausmodell (*CEA424-SV40 Tag*) wurde mit MTMR7-CC behandelt (intra-peritoneale Injektion, 30 mg/kg, 2 Wochen), die PD-L1-Expression und immunhistochemisch bestimmt, die mRNA Expression von PPAR γ Zielgenen mittels RT-qPCR quantifiziert.

Ergebnisse PPAR γ bindet den *PDL1* Promotor. MTMR7-CC aktiviert PPAR γ *in vivo* und *in vitro*. PPAR γ -Agonisten sowie das MTMR7-CC Peptid steigerten die *PDL1* Promotoraktivität *in vitro*. MTMR7-CC erhöhte die PD-L1 Expression im Magenkarzinom *in vivo* (CPS >10%).

Schlussfolgerung MTMR7 aktiviert PPAR γ und erhöht die PD-L1 Expression. Dies stellt eine mögliche Rationale für die Kombination des MTMR7-CC-Mimikry-Peptids mit Antikörpern gegen CPIs dar.

PKV 57 Making use of synergistic targeting to treat DNA damage repair deficient pancreatic cancer

Autoren Perkhofer L¹, Gout J², Arnold F², Ihle M³, Biber S³, Roger E², Kraus JM⁴, Stifter K², Hermann PC², Hessmann E⁵, Kestler HA⁴, Seufferlein T², Wiesmüller L³, Frappart PO⁶, Kleger A²

Institut 1 Uniklinik Ulm, Ulm, Deutschland; 2 Uniklinik Ulm, Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 3 Uniklinik Ulm, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ulm, Deutschland; 4 Uniklinik Ulm, Instituts für Medizinische Systembiologie, Ulm, Deutschland; 5 Uniklinik Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und Gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 6 Uniklinik Mainz, Institut für Toxikologie, Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716086

Introduction In many tumors the mutational make up is taken into account by using targeted therapies. However, in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) these approaches often failed leaving standard chemotherapies as only first-line options. One of the most promising subtypes to be targeted is the genomic unstable one, counting for >10% of all PDACs. ATM serine/threonine kinase (ATM) is the most frequently mutated gene in this subgroup. ATM is important for the DNA-damage response (DDR) via homologous recombination (HR). The PARP inhibitor olaparib showed first response in HR-deficient (HRD) PDAC as maintenance therapy in a phase III trial.

Aim We aimed to preclinically establish a novel genotype-tailored targeted therapy for HRD PDAC.

Methods We established primary murine PDAC cell lines from AKC (*Atm^{fl/fl};LSL-Kras^{G12D/+};Ptf1a^{Cre/+}*) and KC (*LSL-Kras^{G12D/+};Ptf1a^{Cre/+}*) mice. Human translation was done via deletion of one or both ATM alleles in MIA PaCa-2 and PANC-1 cells by CRISPR/Cas9. All generated cell lines were screened for combinational genotype specific synergies. Finally, results were validated *in vivo*.

Results Making use of combinational triple inhibition of PARP, ATR, and DNA-PKcs (PAD) causes synthetic lethality in HR-deficient murine and human PDAC. PAD therapy causes aneuploidy and a tremendous increase of mitosis aberrations. PAD induces PARP trapping and replication fork stalling, that finally end in P53-mediated apoptosis. All data was confirmed *in vivo* with a significantly improved disease control rate (DCR) in transplanted HRD AKC compared to HR-proficient KC cell lines by PAD. Most strikingly, human HRD cell lines showed exactly the same synergistic effects of PAD *in vitro* and *in vivo*. Furthermore, chemical inhibition of ATM sensitized ATM-proficient human PDAC cells to PAD, resulting also in significantly improved DCR *in vivo*. Finally this could be transferred to patient derived pancreatic organoids showing a significant response to ATM inhibition and PAD therapy.

Conclusion With the triple inhibition of PARP, ATR, and DNA-PKcs we present a novel in-depth preclinically elaborated therapeutic approach for the targeted treatment of HR-deficient PDAC. This could be extended to a global genotype-independent level by chemical ATM-inhibition.

PKV 58 The interplay of ATG16L1 and XBP-1 crucially coordinates epithelial DNA damage responses and protects from intestinal carcinogenesis

Autoren Laue G¹, Kakavand N¹, Welz L¹, Bernardes JP¹, Tran F^{1,2}, Schreiber S², Rosenstiel P¹, Aden K^{1,2}

Institut 1 Christian-Albrechts-University Kiel, Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel, Deutschland; 2 Christian-Albrechts-University and University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Department of Internal Medicine I, Kiel, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716087

Introduction The unfolded protein response (UPR) and macro-autophagy are key cellular homeostatic pathways and mutations of genes involved in these pathways are associated with intestinal bowel disease (IBD)^{1,2}. We have previously shown that deficiency in the enzyme RNaseH2b^{3,4} leads to impaired ribonucleotide excision repair and induced spontaneous DNA damage with subsequent suppression of stem cell proliferation.

The aim of this study was to test the role of macro-autophagy (ATG16L1) and unfolded protein response (XBP-1) and their interplay in coordinating epithelial stem cell fate in the context of DNA damage (RNaseH2b).

Methods *H2b^{dIEC}* mice, *ATG16L1^{dIEC}* mice and *XBP-1^{dIEC}* mice were established and crossed to generate *ATG16L1/RNaseH2b^{dIEC}* mice, *XBP-1/RNaseH2b^{dIEC}* mice and *ATG16L1/XBP-1/RNaseH2b^{dIEC}* mice. *In vivo* we performed Immunohistochemistry (IHC) and Immunofluorescence of young and aged mice. We generated organoids from small intestinal crypts to describe *in vitro* the direct molecular effects of ATG16L1 and XBP-1 on epithelial DNA damage. Western Blot, Propidium iodide staining, flow cytometry and colony forming assay were carried out to measure stem cell suppression and cell death.

Results Upon inhibition of autophagy epithelial cell death was increased under DNA-damage conditions. Using IHC, we observed that *ATG16L1/RNaseH2b^{dIEC}* mice and *ATG16L1/XBP-1/RNaseH2b^{dIEC}* mice displayed increased DNA damage (γ H2Ax) and epithelial cell death (Tunel) compared to *RNaseH2b^{dIEC}* mice and *XBP-1/RNaseH2b^{dIEC}* mice. Intestinal organoids with deficient autophagy were more prone to cell death in response to DNA-damage. Despite ongoing cell death, BrdU- and Ki67- IHC revealed that defect autophagy significantly increased epithelial proliferation in *ATG16L1/RNaseH2b^{dIEC}* mice compared to *RNaseH2b^{dIEC}* mice. Prevalence of malignancies was two times increased from 50% of all aged *XBP-1/RNaseH2b^{dIEC}* mice (n=12) to 90% of all aged *ATG16L1/XBP-1/RNaseH2b^{dIEC}* mice (n=10).

Conclusion We conclude that dysfunctional macro-autophagy which is associated with IBD can promote DNA-damage induced cell death but also increase epithelial proliferation. In addition we show that UPR and autophagy mutually fine tune p53-dependent DNA damage response to protect from intestinal carcinogenesis.

PKV 59 Interventional gene targeting of the cell cycle regulator Cyclin E1 during hepatocarcinogenesis attenuates cancer progression with limited proliferation, stemness traits and micro-metastasis

Autoren Sonntag R¹, Kohlhepp M², Mohs A¹, Penners C¹, Lambertz D¹, Tacke F², Trautwein C¹, Liedtke C¹

Institut 1 University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Department of Medicine III, Aachen, Deutschland; 2 Charité University Medical Center, Department of Hepatology/Gastroenterology, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716088

Background and aims Hepatocellular carcinoma (HCC) develops as a multi-stage process based on chronic hepatitis that leads to chromosomal aberrations and oncogenic events. E-type cyclins (CcnE1, CcnE2) and Cyclin-dependent kinase 2 (Cdk2) are key mediators during cell cycle progression. Recently, we demonstrated an essential role of CcnE1 and Cdk2, but not CcnE2, for the initiation of HCC in a prevention model. In the present study, we investigated the therapeutic benefit of targeting CcnE1 or Cdk2 after the onset of hepatocarcinogenesis.

Method Two-week-old conditional CcnE1 or Cdk2 mice with inducible Cre-recombinase under control of the Mx-gene promoter were injected with diethylnitrosamine. Cre-negative littermates served as controls. After 22 weeks (early HCC progression), interventional inactivation of CcnE1 or Cdk2 in liver cells and hematopoietic cell was induced by poly-I:poly-C injections. Sixteen weeks after treatment, tumor number and size were analyzed. Liver and tumor tissues were mechanistically and pathologically investigated for markers of proliferation, stemness, DNA repair and metastasis. The hepatic microenvironment was analyzed *via* flow cytometry and immunohistochemistry. Human HCC *in silico* analysis was based on GTEX and TCGA.

Results Interventional inactivation of CcnE1 during HCC progression resulted in a reduction of tumor number and size compared to controls and was associated with decreased proliferation, stem cell traits and an absence of micro-metastasis. Importantly, the absence of CcnE1 was associated with reduced DNA repair, which illustrates the relevance of aberrant CcnE1 expression for

the promotion of mutations by negatively affecting DNA integrity. Moreover, CcnE1 inactivation limited the presence of myeloid subpopulations, pointing to a potential role of CcnE1 in immune cell function or homing. In contrast, interventional inactivation of Cdk2 did not reveal any beneficial effects. Finally, CcnE1 levels were found to be associated with aneuploidy, stemness and disease recurrence in human HCCs.

Conclusion Cdk2 is fully dispensable for HCC progression. Interventional inactivation of CcnE1 during HCC progression attenuates disease development and presents a promising target for the treatment of HCC patients.

PKV 60 Human pluripotent stem cell-derived pancreatic ductal organoids to model familial pancreatic cancer in the context of CDKN2a or BRCA2 deficiency

Autoren Merkle J¹, Breunig M¹, Melzer MK¹, Engleitner T², Hermann P¹, Perkhofer L¹, Krüger J¹, Heller S¹, Müller M¹, Seufferlein T¹, Rad R², Wagner M¹, Meier M³, Hohwieler M¹, Kleger A¹

Institut 1 University Hospital Ulm, Department of Internal Medicine I, Ulm, Deutschland; 2 Technical University of Munich, Center for Translational Cancer Research, Munich, Deutschland; 3 Helmholtz Zentrum Munich, Helmholtz Pioneer Campus, Munich, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716089

Personalized *in vitro* models for dysplasia and carcinogenesis in the pancreas have been constrained by insufficient engineering approaches to generate human exocrine pancreatic tissue. Human pluripotent stem cells (hPSCs) may provide the appropriate platform for biomedical studies due to their capability to differentiate into every cell type in the human body. We established a differentiation matrix to generate virtually pure pancreatic duct-like organoids (PDLOs) from hPSCs. These PDLOs showed morphological, transcriptional and functional characteristics of human pancreatic ducts.

Afterwards, we generated an early *in vitro* cancer model by introduction of a Doxycycline-inducible *piggyBac* system in hPSCs which allows timed expression of oncogenic KRAS^{G12D}. Wildtype hPSCs as well as a CRISPR/Cas-engineered CDKN2A^{KO/KO} line both armed with oncogenic KRAS were differentiated according to our protocol to the ductal lineage, followed by oncogene activation *in vitro* and *in vivo*. These PDLOs showed a characteristic growth phenotype of lumen-filling after KRAS^{G12D} induction, which was further characterized on the molecular level and demonstrated senescence and growth arrest accompanied with increased epithelia-to-mesenchymal transition (EMT). These oncogene-induced responses were even more pronounced in PDLOs with mutated KRAS and genetic covariance of CDKN2A^{KO/KO}. Orthotopic transplantation was additionally incorporated into the experimental workflow. While transplanted PDLOs with oncogenic KRAS alone developed to well-differentiated tumors, PDLOs with KRAS and CDKN2A-loss resulted in dedifferentiated human pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAC) *in vivo*.

Summarized, our novel and unique differentiation platform generates human untransformed ducts and allows modelling of plasticity, dysplasia, and cancer formation in a human and genetically defined background in the pancreas.

Thereby, we also show that human ducts are indeed permissive to generate PDAC. Tailored genome editing strategies mimicking the mutational make-up of human PDAC will open novel opportunities to provide a unique and valuable human PDAC model.

PKV 61 R-spondin 3 fördert die epitheliale Regeneration und metaplastische Umprogrammierung von Hauptzellen im Magen - Zwei Seiten einer Medaille

Autoren Fischer AS^{1,2,3}, Müllerke S¹, Sigal M^{1,2,3}

Institut 1 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Gastroenterologie und Hepatologie, Berlin, Deutschland; 2 Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Molekulare Biologie, Berlin, Deutschland; 3 Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716090

Einleitung Stromale Myofibroblasten produzieren und sekretieren das Signalmolekül R-spondin 3 (Rspo3), welches in der epithelialen Drüsenbasis den Wnt-Signalweg befördert. Dieser reguliert Proliferation und Regeneration von Stammzellen und dessen Deregulation induziert maligne Entartung. Im Magencorpus besteht die Drüsenbasis aus Hauptzellen, welche bei Schädigung in den Stammzellpool rekrutiert werden können. Sie exprimieren Wnt/Rspo3 Targetgene, doch die Funktion dieses Signalweges im Corpus ist kaum verstanden.

Ziele Wir adressieren hier die Rolle von Rspo3 für die Architektur der Corpusdrüse unter Homöostase und im Kontext akuter und chronischer Schädigung.

Methoden Konditionale Mausmodelle, in denen die Rspo3-Expression im Stroma manipuliert werden kann, dienen als Basis für histologische Analysen, single molecule RNA-ISH, Immunofluoreszenz-Färbung, Microarray-Analysen und qPCR. Ein Mausmodell, in dem simultan die Lgr5+ Hauptzellen und die Rspo3-Expression depletiert werden, zeigt die Relevanz von Rspo3 für die Hauptzell-Regeneration. Wir untersuchen die Bedeutung von Rspo3 für die Gewebintegrität während akuter Tamoxifen-vermittelter und chronischer *H. pylori*-vermittelter epithelialer Schädigung und für die Regeneration von Metaplasien.

Ergebnis Die Rspo3-Expression bestimmt Phänotyp und Differenzierung der Hauptzellen: geringe Expression verringert, hohe Expression erhöht die Anzahl der Hauptzellen. Auch die Regeneration Lgr5+ Hauptzellen erfordert endogenes Rspo3. Infolge akuter Tamoxifen-vermittelter Schädigung von Hauptzellen wird die Rspo3-Expression hochreguliert, das Epithel umprogrammiert und die Drüsenbasis regeneriert. In Rspo3-überexprimierenden Mäusen bleibt diese Schädigung aus, da der Hauptzellphänotyp stabilisiert wird. Chronische *H. pylori*-Infektion führt auch zum Hauptzellverlust in Wildtyp- und Rspo3 Knock-out-Mäusen; unter Rspo3-Überexpression jedoch akkumulieren diese und gehen in einen hochproliferativen Status über.

Schlussfolgerung Wir zeigen die kritische Rolle von Rspo3 als endogenem Regulator der Hauptzellendifferenzierung. Rspo3 ermöglicht die Regeneration von akuter Schädigung, führt bei chronischer Inflammation jedoch zur Hauptzell-Akkumulation und Umprogrammierung in proliferative Zellen mit Bildung prä-maligner Läsionen.

BEST Abstracts: Hepatitis und Leberfibrose — Grundlagen

Freitag, 18. September 2020, 14:00 - 15:20

PKV 62 The composition of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) in acute hepatitis B virus (HBV) infections is reproducible in an *in vitro* model**Autoren** Pfefferkorn M¹, Böhm S², Deichsel D¹, Seltmann J¹, Matz-Soja M^{1,3}, Glebe D⁴, Berg T¹, van Bömmel F¹**Institut** 1 Leipzig University Medical Center, Division of Hepatology, Department of Oncology, Gastroenterology, Hepatology, Pulmonology, and Infectious Diseases, Leipzig, Deutschland; 2 Ludwig Maximilians-University, Max von Pettenkofer-Institute for Hygiene and Clinical Microbiology, Munich, Deutschland; 3 Leipzig University, Faculty of Medicine, Rudolf Schönheimer Institute of Biochemistry, Leipzig, Deutschland; 4 Justus-Liebig University Giessen, National Reference Centre for Hepatitis B and D Viruses, Institute for Medical Virology, German Centre for Infection Research (DZIF), Giessen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716304

Background and aims The surface antigen of hepatitis B virus (HBV), HBsAg, consists of the components large (L), middle (M) and small (S)HBs. The composition of HBsAg differs across disease stages, is an early marker for treatment induced HBsAg loss and possibly a marker for HBV integration. However, the role of HBsAg components in the HBV life cycle is largely unknown. We aimed at establishing an *in vitro* model of HBV infections based on primary human hepatocytes (PHHs) and patient-derived HBV to investigate the composition of the HBsAg proteins during the natural course of *in vitro* HBV infections.**Methods** PHHs were infected with HBV from serum of a chronically infected patient. Supernatant of the infected cells was collected daily. LHBs, MHBs and total HBsAg as well as HBV DNA and HBV RNA were quantified using validated in-house-systems. In addition, the HBsAg components were measured in sera of acutely infected (n=3) and chronically infected patients.**Results** De novo HBV infection started 4 days post infection (dpi). Total levels of HBsAg increased from 37 ng at day 3 to 94 ng at day 4 and 213 ng/mL at day 7. De novo secretion of HBV DNA and RNA began 5-6 dpi and after 8 dpi, infection remained stable over 14 days. During the *in vitro* infection, the MHBs ratios were higher (7.9-16.9%) compared to LHBs (2.7-4.6%). The composition of HBsAg in acutely infected patients revealed similar proportions at week 4 after diagnosis of the HBV infection. Thus, mean percentages of MHBs and LHBs were 9.4 (3.5-24.6) % and 3.6 (0.8-5.0)% in those patients, respectively. In contrast, HBsAg composition was different in patients with chronic HBV infections.**Conclusion** We could establish an *in vitro* model of HBV infection with high levels and similar composition of HBsAg as acute *in vivo* infections. Our model may help to reveal the mechanisms of HBsAg clearance and HBV integration.**PKV 63 Ferroptose spielt eine anti-karzinogene Rolle bei der Progression chronischer Lebererkrankungen****Autoren** Piche J, Otto T, Mohs A, Woitok MM, Trautwein C**Institute** 1 Uniklinik RWTH Aachen, Med. Klinik III, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716305

Einleitung Die Prävalenz von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen, die von der Steatose bis zu nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) reichen, nimmt in Industrieländern zu. Ein besonderes Risiko stellt die Progression zur Zirrhose und zum hepatozellulärem Karzinom (HCC) dar. Die grundlegenden Mechanismen des Fortschreitens der Krankheit sind unvollständig verstanden. Die Progression des NASH ist eng mit oxidativem Stress und Lipidperoxidation verbunden. Erhöhte Konzentrationen von Lipidperoxiden kann Ferroptose auslösen. *In-vitro*-Studien deuten auf eine Rolle von ACSL4 bei der Ferroptose hin.**Ziele** Es wird die Relevanz der Ferroptose für die Krankheitsprogression unter Verwendung der Hepatozyten-spezifischen ACSL4-Deletion in Modellen chronischer Lebererkrankungen untersucht.**Methodik** Primäre Hepatozyten von Wildtyp-Mäusen (WT) oder Mäusen mit Hepatozyten-spezifischer ACSL4 Deletion (ACSL4^{Δhepa}) werden mit spezifischen Induktoren (z.B. RSL3) und Inhibitoren (z.B. Liproxstatin-1) der Ferroptose behandelt. Die Krankheitsprogression in WT- und ACSL4^{Δhepa}-Mäusen wird nach fettreicher Diät (HFD) für NASH und Streptozocin + HFD im NASH-HCC-Modell untersucht.**Ergebnis** Die Behandlung primärer Hepatozyten mit RSL3 führt zu einem erhöhten Zelltod, der durch Zugabe von Liproxstatin-1 oder durch Verwendung von ACSL4-deletierten Hepatozyten revertiert werden kann.Im HFD-basierten NASH-Modell zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen WT- und ACSL4^{Δhepa}-Mäusen bezüglich des Lebergewichts, der Serumtransaminasen oder der Immunzellinfiltration. Im NASH-HCC-Modell verstärkt die Hemmung der Ferroptose in Hepatozyten die chronische Lebererkrankung, was zu erhöhten Serumtransaminasen in ACSL4^{Δhepa}-Mäusen führt. Die ACSL4 Deletion ist mit einer erhöhten Anzahl von HCCs assoziiert, was auf eine vermehrte Tumorentstehung hinweist, während die Tumormasse nicht signifikant variiert.**Schlussfolgerung** Primäre Hepatozyten sind anfällig für die Induktion von Ferroptose. Diese Art des Zelltodes hängt funktionell von ACSL4 ab. Ferroptose schützt vor der Tumorentstehung, indem es die Fettakkumulation und den Zelltod von Hepatozyten reguliert. Daher stellt die Aktivierung der Ferroptose oder die Hemmung Zelltod regulierender Moleküle eine mögliche Therapiestrategie dar.**PKV 64 Alox12/15 Defizienz führt zu vermehrter, Lipoxin A₄ Applikation zu reduzierter hepatischer Inflammation in der murinen alkoholischen Hepatitis****Autoren** Queck A¹, Fink AF², Sirait-Fischer E², Rüschenbaum S³, Thomas D⁴, Geisslinger G^{4,5}, Baba HA⁶, Trebicka J^{1,7,8}, Zeuzem S¹, Weigert A², Lange CM³, Brüne B^{2,5}**Institut** 1 Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland; 2 Fachbereich Medizin, Goethe-Universität Frankfurt, Institut für Biochemie 1, Frankfurt,

Deutschland; 3 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland; 4 Goethe-Universität Frankfurt, Institut für klinische Pharmakologie, Frankfurt, Deutschland; 5 Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und angewandte Oekologie IME, Projektgruppe Translationale Medizin, Frankfurt, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Essen, Institut für Pathologie, Essen, Deutschland; 7 Europäische Stiftung für die Untersuchung des chronischen Leberversagens, Barcelona,

Spanien; 8 Universitätsklinik Odense, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Odense, Dänemark

DOI 10.1055/s-0040-1716306

Einleitung Alkoholismus ist eine weltweit kontinuierlich zunehmende Ursache Leber-assoziiierter Morbidität und Mortalität. Die alkoholische Hepatitis (AH) ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild mit limitierten Therapieoptionen. Inflammation ist ein bekannter Treiber in der Pathogenese der AH. Lipoxin A₄ (LXA₄), ein 15-Lipoxygenase (Alox15) abhängiger Lipidmediator, ist involviert in den Mechanismus der Entzündungsauflösung und zeigte bereits vielversprechende präklinische Ergebnisse in der Therapie inflammatorischer Erkrankungen.**Ziele** Untersuchung des Einflusses endogener Alox15-abhängiger Lipidmediatoren und exogen zugeführtem LXA₄ auf die Pathogenese der AH.**Methodik** Ein Mausmodell der alkoholischen Hepatitis (NIAAA-Modell) wurde in männlichen Alox12/15^{+/+} und ^{-/-} Mäusen (C57BL/6) angewendet, mit oder ohne repetitive i.p. LXA₄-Injektionen. Leberschäden wurden bestimmt durch Transaminasenlevel und H&E-Färbung, Inflammation durch

Immunphänotypisierung hepatischer und systemischer Immunzellen (FACS) und systemischer Zytokinlevel (CBA).

Ergebnis In Alox12/15^{-/-} Mäusen zeigte sich eine stärkere AH (höhere Transaminasenlevel, stärkere hepatische Steatose). Zudem wurden vermehrte hepatische Immunzellinfiltration und höhere systemische Level neutrophiler Granulozyten im Vergleich zum Wildtyp beobachtet. Höhere hepatische Level an regulatorischen T Zellen zeigten sich hingegen bei Alox12/15^{+/+} Mäusen. LXA₄ Injektion führte zu einer signifikanten Reduktion der hepatischen Immunzellinfiltration bei beiden Genotypen, mit zusätzlicher Reduktion systemischer inflammatorischer Zytokine. Die Steatose nahm hingegen zu. Zusätzlich verloren die Mäuse allerdings auch weniger Gewicht, eventuell als Zeichen einer abgeschwächter AH. Eine signifikante Reduktion der Transaminasen und hepatischer Neutrophiler zeigte sich nur in ALOX12/15^{-/-} Mäusen. Während also LXA₄ selektive Parameter des Krankheitsprogresses nur in Alox12/15^{-/-} Mäusen verbesserte, konnte der vorteilhafte Einfluss auf die Immunzellpopulation in beiden Genotypen gezeigt werden.

Schlussfolgerung Lipidmediatoren der Entzündungsauflösung führen zu reduzierter hepatischer Inflammation in der murinen alkoholischen Hepatitis und könnten damit den Verlauf der alkoholischen Hepatitis positiv begünstigen.

PKV 65 Expression of Cyclin E1 and Cdk2 in Hepatic Stellate Cells is critical for initiation and progression of liver fibrosis in mice

Autoren Hennings J, Hübbers A, Penners C, Lambertz D, Otto T, Trautwein C, Sonntag R, Liedtke C

Institute 1 University Hospital RWTH Aachen, Department of Internal Medicine III, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716094

Background and aims Liver fibrogenesis is a wound healing process characterized by the accumulation of extracellular collagen produced by Hepatic Stellate Cells (HSCs). Initiation of liver fibrosis involves cell cycle re-entry and thus activation and proliferation of normally quiescent HSCs. It is believed that the cyclin-dependent kinase 2 (Cdk2) together with its regulatory subunit Cyclin E controls cell cycle re-entry. We have recently shown that constitutive ablation of Cyclin E1 (CcnE1) in mice inhibited liver fibrogenesis. However, the effector cells of CcnE1 during fibrogenesis are not known so far and it has also not been clarified yet, whether the pro-fibrotic effect of CcnE1 depends on the kinase activity of Cdk2. Thus the aim of the present study was to evaluate the contribution of CcnE1 and Cdk2 specifically in HSCs for liver fibrogenesis.

Methods We generated HSC-specific knockout mice for CcnE1 (CcnE1^{ΔHSC}) and Cdk2 (Cdk2^{ΔHSC}) by crossing floxed (*i.e.* CcnE1^{fl/fl}/Cdk2^{fl/fl}) mice with transgenic mice expressing cre-recombinase under the control of the L-rat promoter. Liver fibrosis was induced by treating mice with a combination of Diethylnitrosamin (DEN) and CCl₄ or with CCl₄ only according to established protocols. For pharmacological inhibition of Cdk2 kinase activity the pan-Cdk inhibitor CR8 was applied *in vitro* on HSC cell lines (LX-2, human; GRX, murine) and in primary murine HSCs.

Results Genetic ablation of Cdk2 in HSCs significantly reduced fibrogenesis in the liver after CCl₄ treatment when compared to cre-negative littermates. Accordingly, Cdk2^{ΔHSC} mice showed a significantly reduced HSC activation in the liver. Similarly, CcnE1^{ΔHSC} mice revealed significantly reduced liver fibrosis after DEN/CCl₄ treatment. In good agreement with these findings, treatment with CR8 inhibited kinase activity, proliferation, survival and pro-fibrotic activation of HSCs

(*i.e.* primary cells and cell lines) *in vitro*.

Conclusion The pro-fibrotic properties of HSCs depend on functional Cdk2 and CcnE1. This suggests that cell cycle re-activation of naïve HSCs *in vivo* requires functional CcnE1/Cdk2 kinase activity. We conclude that pharmacological inhibition of Cdk2 kinase activity in HSC could be an alternative approach to treat liver fibrosis.

PKV 66 Nprilysin-neuropeptide Y axis as target for treatment of liver fibrosis and portal hypertension

Autoren Ortiz C¹, Klein S¹, Reul W², Magdaleno F², Gröschl S², Dietrich P³, Schierwagen R¹, Uschner F¹, Tyc O¹, Welsch C¹, Poglitsch M⁴, Hellerbrand C³, Alfonso-Prieto M⁵, Walther T⁶, Trebicka J¹

Institut 1 Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland; 3 Institut für Biochemie, Erlangen, Deutschland; 4 Attoquant Diagnostics, Vienna, Deutschland; 5 Forschungszentrum Jülich, Jülich, Deutschland; 6 University College Cork, Cork, Irland

DOI 10.1055/s-0040-1716095

Background and aims Chronic liver injury induces fibrosis and contraction of hepatic stellate cells (HSC) leading to fibrosis. Importantly, the angiotensin converting enzyme (ACE) and angiotensin-II levels are involved in these processes. Nprilysin (NEP) is a neutral endopeptidase that cleaves neuropeptide Y (NPY), a 36 amino acid peptide described as a co-transmitter for contraction. Our aim is to study the effects of NPY and its cleavage mediated by NEP on fibrosis.

Methods Portal, hepatic, central and peripheral venous blood was collected from patients receiving transjugular intrahepatic portosystemic stent (TIPS) and analyzed for circulating levels of NPY. NEP expression was correlated with collagen1a1 expression in human fibrotic liver. *In silico* docking experiments reveals the effect of full-length NPY or the short NPY fragments cleaved by NEP on NPY type 1 receptor (Y1R). Liver fibrosis and portal hypertension (PH) was induced in wild type (WT) and *Nep*^{-/-} mice using bile duct ligation (BDL; 2 weeks) and carbon tetrachloride

(CCl₄; 4 weeks) and hemodynamic changes were measured *in vivo*. Hepatic protein and mRNA expression were analyzed in these animals. *In vitro* analysis of primary HSC from WT and *Nep*^{-/-} mice were incubated with NPY. In addition, fibrotic *Nep*^{-/-} mice (BDL/CCl₄) were treated with AT1R blocker (losartan) or ACE inhibitor (captopril) for 2 weeks/4 weeks respectively.

Results NPY levels increased in cirrhosis in humans and originates largely from portal vein. Hepatic NEP increases also with the severity of the disease but only in HSC. NEP deficiency in mice showed less fibrosis but higher hepatic NPY levels which induced PH. *In vitro*, full-length NPY induces contraction of HSC by activation of Y1R but its fragments derived from NEP proteolysis, blocked Y1R and increased fibrosis in HSC. Molecular docking of NPY fragments to the receptor confirmed that NPY short peptides act as antagonist of the Y1R and act profibrotic. AT1R blockage (losartan) or ACE inhibition (captopril) in NEP deficiency mice, decreased fibrosis and portal pressure.

Conclusions The link between fibrosis and contraction relay on the NEP/NPY axis. Dual NEP inhibition with AT1R blockage should be evaluated as a treatment to decrease fibrosis and PH in humans.

PKV 67 Selektin-unabhängige Extravasation und LSEC Phänotypisierung: der Einfluss des JAM-A Adhäsionsmoleküls auf die Entwicklung toxischer Leberfibrose - Ergebnisse komparativer Mausmodelle

Autoren Brozat J¹, Brandt E¹, Stark M¹, Fischer P¹, Heinzmann A², Vajen T², Koenen RR², Sahin H¹, Trautwein C¹, Berres M¹

Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; 2 Maastricht University, Department of Biochemistry, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht, Niederland

DOI 10.1055/s-0040-1716096

Ein wesentlicher Faktor des fibrotischen Mikromilieus bei Leberschädigung ist die Infiltration von Leukozyten. Interaktionen von Sinusoiden mit Leukozyten bleiben dabei weitgehend unverstanden. Niedriger portaler Fluss und der spezielle Phänotyp des Leberendothels (LSEC) konkretisieren sich jedoch in verändertem Adhäsionsverhalten. Selektinabhängiges Rolling ist selten. Analysen humaner Transkriptome ergaben eine vermehrte Expression der JAM-

Adhäsionsmoleküle. Die Einflüsse von JAM-B und JAM-C sind bereits untersucht, für JAM-A liegen dagegen nur wenige Daten vor.

Ziel war es, den zellspezifischen Einfluss von JAM-A auf die Fibrogenese der Leber zu analysieren und das Wissen über intrahepatische Extravasation weiter zu charakterisieren.

C57/BL6 Mäuse mit somatischer, selektiv leukozytärer (Knochenmark-Chimäre) oder induzierbarer endothelialer (VECadCre^{ERT}) JAM-A-Deletion und Kontrollen wurden 6 Wochen mit CCl₄ behandelt. Fibrose und Inflammation wurden per Histologie, qrtPCR und Western Blot bestimmt. Infiltration wurde via FACS und Immunfluoreszenz analysiert. Bindungsverhalten in Sinusoiden wurde in-vitro mit LSEC-Monolayern und RAW 264.7 Monozyten simuliert.

Der selektive Verlust von JAM-A auf Leukozyten und Endothel führte zu signifikant mehr Fibrose. Mäuse mit einer leukozytären Deletion zeigten eine deutlich erhöhte intravaskuläre Akkumulation von CD11b⁺ (F4/80⁺) Monozyten. Tiere mit endothelialer JAM-A Deletion wiesen Hinweise auf einen pathologischen CD31⁺ LSEC-Phänotyp auf. Lebern von Tieren mit JAM-A Deletion demonstrieren eine deutlich höhere Aktivierung von Sternzellen (HSC) und Transkription von proinflammatorischen Zytokinen ohne alterierte Infiltration. In-vitro war das Adhäsionsverhalten bei endothelialer Deletion unverändert.

Wir zeigen deutlich, dass Extravasation und Immunhomöostase in der Leber stark von JAM-A abhängig sind. Leukozytäres JAM-A imponiert als ein zentraler Faktor der hepatischen Extravasation, dessen Absenz schwere Störungen der Infiltration produziert. Fehlen von endotheliale JAM-A führte nicht zu Veränderungen der Infiltration, förderte aber signifikant Kapillarisation des LSEC-Phänotyp und HSC-Aktivierung.

Ein Nutzen von löslichem Serum-JAM-A als früher Marker der Fibrose erscheint denkbar, benötigt aber weitere Studien.

PKV 68 p70S6K als Regulator der Leberfibrose und seine therapeutische Hemmung in humanen hepatischen Sternzellen durch den klinisch anwendbaren Kinaseinhibitor CEP-1347

Autoren FP Reiter^{1,2}, Ye L^{1,2,3}, Ofner A^{1,2}, TS Schiergens^{4,5}, Ziesch A^{1,2}, Brandl L⁶, Wimmer R^{1,2}, SML Lee^{4,5}, Mayr D⁶, Zhang C³, AL Gerbes^{1,2}, Mayerle J^{1,2}, Denk G^{1,2}, De Toni EN^{1,2}

Institut 1 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland; 2 Leber Centrum, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland; 3 Digestive Medicine Center, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, China; 4 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland; 5 Biobank i.A. HTCR, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland; 6 Pathologisches Institut Medizinische Fakultät, LMU, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716097

Einleitung Die Leberfibrose tritt als Folge von unbehandelten, nicht behandelbaren oder refraktären chronischen Lebererkrankungen auf und mündet oft in das komplikationsreiche Endstadium einer Leberzirrhose. Die Entstehung der Leberfibrose wird von hepatischen Sternzellen (HSC) vermittelt. Eine Hemmung dieses Prozesses könnte die Entstehung einer Leberzirrhose ursachenunabhängig verzögern oder sogar verhindern.

Ziele In Vorarbeiten konnten wir das Protein p70S6K als Regulator der Aktivierung von humanen HSC ausmachen. Ziel der aktuellen Arbeit war es nun, die Hemmung von p70S6K im klinischen Kontext zu untersuchen. Hier konnten wir die klinisch verwendbare Substanz CEP-1347 als Inhibitor der p70S6K Signalkaskade identifizieren.

Methodik Schnitte von zirrhotischen und nicht fibrotischen humanen Lebern wurden gegen α -smooth muscle actin (SMA) und p70S6K immunhistochemisch gefärbt und elektronisch quantifiziert. In LX-2 Zellen wurde die Wirkung von CEP-1347 mittels WST-, Pico-Green-, Migrations- und Gel-Kontraktions-

Assays, sowie Immunzytomikroskopie, FACS Analyse und Western-blotting untersucht.

Ergebnis Die Expression von α -SMA und p70S6K war in zirrhotischen Lebern höher als in den nicht fibrotischen Kontrolllebern (n=5; **, p < 0,01), was eine Dysregulation von p70S6K in der Leberfibrose nahelegt. CEP-1347 wurde als Inhibitor der p70S6K Phosphorylierung in LX-2 Zellen mittels Immunzytomikroskopie und Western-blotting identifiziert (n=13; p < 0,05). In LX-2 Zellen hemmte CEP-1347 die TGF- β vermittelte Proteinexpression der Aktivitätsmarker α -SMA und PDGF-R und von Collagen 1 α 1 (n=11-18; p < 0,05). Des Weiteren mindert CEP-1347 die durch TGF- β vermittelte Kontraktilität (n=5; p < 0,01) und hemmt deren Migration (n=4; p < 0,01).

Schlussfolgerung Wir konnten CEP-1347 als antifibrotisch wirksame Substanz identifizieren, die eine Hemmung des p70S6K Signalweges bewirkt. Zu dieser Substanz liegt aus einer Phase III Studie an Parkinsonpatienten ein exzellentes Sicherheitsprofil vor. Dies lässt eine längerfristige Anwendung von CEP-1347 für die Behandlung der Leberfibrose als potentiell vielversprechend erscheinen.

PKV 69 Die KEAP1/NRF2 Achse in Hepatozyten kontrolliert die Fibro- und Karzinogenese bei chronischen Leberkrankungen

Autoren Mohs A¹, Otto T¹, KM Schneider¹, Peltzer M¹, Boeschoten M², CH Holland^{3,4,5}, CA Hudert⁶, Kalveram L⁷, Wiegand S⁷, Saez-Rodriguez J^{3,4}, JG Hengstler⁵, Trautwein C¹

Institut 1 University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Department of Medicine III, Aachen, Deutschland; 2 University Wageningen, Department of Agrotechnology and Food Sciences, Wageningen, Niederlande; 3 Institute of Computational Biomedicine, Heidelberg University, Bioquant, Faculty of Medicine, Heidelberg, Deutschland; 4 Joint Research Centre for Computational Biomedicine (JRC-COMBINE), RWTH Aachen University, Faculty of Medicine, Aachen, Deutschland; 5 Systems Toxicology, Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors at the Technical University Dortmund (IfADo), Dortmund, Deutschland; 6 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Pediatric Gastroenterology, Berlin, Deutschland; 7 Center for Chronically Sick Children, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716098

Einleitung Der Entzündungsprozess bei chronischen Lebererkrankungen triggert oxidativen Stress und trägt zum Fortschreiten der Leberschädigung, sowie der Fibro- als auch Karzinogenese bei. Der KEAP1/NRF2- Signalweg ist ein Hauptregulator des zellulären Redox-Gleichgewichts.

Ziel der Studie war die Rolle des KEAP1/NRF2-Systems für die Progression der chronischen Lebererkrankung im Menschen und in der Maus zu analysieren.

Methodik In einer gut charakterisierten humanen Kohorte von NAFLD-Patienten (n=63) wurde mittels RNA-Sequenzierung die Relevanz von oxidativen Stress in der Leber untersucht und mit histologischen und klinischen Parametern korreliert. Hepatozyten-spezifische NEMO-Knockout-Mäuse (NEMO^{Δhepa}) wurden mit Hepatozyten-spezifischen KEAP1-Knockout-Mäusen (NEMO^{Δhepa}) verpaart um funktionelle Analysen durchzuführen.

Ergebnis Immunhistochemische Untersuchungen von humanen Leberschnitten wiesen auf ein erhöhtes oxidatives Stresslevel, sowie auf eine erhöhte NRF2 Expression in Patienten mit chronischer Lebererkrankung hin. Mittels RNA-Sequenzierung konnte eine signifikante Korrelation zwischen einer NRF2-Aktivierung und dem Entzündungsgrad, jedoch nicht mit der Schwere einer Steatose in der humanen NAFLD-Kohorte aufgezeigt werden.

Im Mausmodell konnte mittels Microarray nachgewiesen werden, dass durch KEAP1 Deletion, NRF2 induzierte Gene, die am Glutathion-Metabolismus, sowie an der Entgiftung beteiligt sind, induziert werden. Durch die zusätzliche KEAP1 Deletion in NEMO^{Δhepa} Lebern konnte der Mangel von Glutathion, eines der wichtigsten Antioxidantien, reuertiert werden. Als Folge wiesen NEMO^{Δhepa}/KEAP1^{Δhepa} Lebern eine verringerte Apoptoserate, sowie eine dramatische Herunterregulation von Zellzyklus und DNA Replikation assoziierten

Genen auf. Demzufolge zeigten NEMO^{Δhepa}/KEAP1^{Δhepa} Lebern eine verringerte Fibroseentwicklung, sowie eine geringere Tumorinzidenz, -zahl und -größe.

Schlussfolgerung In NAFLD-Patienten korreliert die Aktivierung von NRF2 mit dem Grad der Entzündung, allerdings nicht mit der Schwere der Steatose. Funktionell, führt die Aktivierung von NRF2 im Mausmodell zu einer verringerten Fibroseentwicklung und schützt vor der Progression und Initiation eines Hepatozellulären Karzinoms.

BEST Abstracts: Komplikationen der Leberzirrhose

Freitag, 18. September 2020, 15:30 - 17:00

PKV 70 Langzeitergebnisse zur Sicherheit und Effektivität der ALFA (Automated low flow ascites) Pumpe bei refraktärem Aszites - eine retrospektive Analyse

Autoren Herber A¹, Aehling N¹, Engelmann C^{1,2,3}, Veelken R¹, Rademacher S⁴, Seehofer D⁴, Berg T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Bereich Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum (CVK), Berlin, Deutschland; 3 University College London, Royal Free Campus, Institute for Liver and Digestive Health, London, Vereinigtes Königreich; 4 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716099

Einleitung Die automated low flow ascites Pumpe (Alfapumpe) ist eine subkutan implantierbare Pumpe, die Aszites in die Harnblase transportiert und so zur Therapie des refraktären Aszites eingesetzt wird. Bisher existieren nur wenige Daten zur Langzeiteffizienz dieses neuen palliativen Therapieverfahrens.

Ziele Die Analyse der Sicherheit und Effektivität dieses Systems in einer „real-world“ Kohorte.

Methodik In die retrospektive Analyse wurden alle 35 Patienten eingeschlossen, die zwischen Juni 2013 und September 2019 am Universitätsklinikum Leipzig eine Alfapumpe erhielten. Klinische und laborchemische Daten, insbesondere die Anzahl von großvolumigen Parazentesen (LVP) vor und nach Pumpenimplantation, wurden anhand der Patientenakten erhoben.

Ergebnis Das mediane Alter betrug 62.3 ± 8.8 Jahren, 77.1% der Patienten waren männlich. Die häufigste Ursache des Aszites war eine Leberzirrhose (n=32, 91.4%). Bei der Implantation betrug das mittlere Serumkreatinin 124.7 ± 51.2 µmol/l, der MELD-Score 13.4 ± 3.6. Die mediane Funktionsdauer betrug 205 (29-933) Tage, das mittlere pro Patient geförderte Aszitesvolumen lag bei 740 ± 386 ml/Tag. Die LVP-Frequenz konnte von 3.0 ± 1.1 auf 0.8 ± 1.4 (p=0.001) pro Monat reduziert werden. Wundkomplikationen traten bei 11 (31.4%), technische Probleme wie Aggregatdefekt und Katheterokklusion bei 9 (25.7%) Patienten auf. Bei 17 Patienten zeigte sich in der ersten Woche ein mittlerer Anstieg des Kreatinins von 37.2 ± 38.7 µmol/l, stärker ausgeprägt bei vorbestehender Niereninsuffizienz (>G2) (43.1 vs. 14.8 µmol/l, p=0.01). Eine spontane bakterielle Peritonitis (SBP) entwickelten 10 (28.5%) Patienten, wobei eine stattgehabte SBP keinen eigenständigen Risikofaktor darstellte (p=0.6). Infektionen (lokal oder systemisch) führten bei 12 (34.2%) Patienten nach im Median 184 (46-555) Tagen zur Pumpenexplantation. Weitere Explantationsindikationen waren das Sistieren der Aszitesbildung (n=3) und Gerätedefekte (n=3).

Schlussfolgerung Die Alfapumpe reduziert die Notwendigkeit von LVPs und stellt somit eine relevante therapeutische Option bei refraktärem Aszites dar. Das Management von Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz, sowie Kontrolle von Infektionen sind entscheidend in der Nachbeobachtungsphase.

PKV 71 Pharmakokinetik von Meropenem in Aszites und Plasma bei PatientInnen mit nosokomialer spontan bakterieller Peritonitis und Leberzirrhose

Autoren Schultalbers M¹, Grote-Koska D², Book T¹, Bremer B¹, Schulte B¹, MP Manns¹, Brand K², Wedemeyer H¹, Cornberg M¹, JJ Schmidt³, Maasoumy B¹

Institut 1 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland; 2 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Chemie, Hannover, Deutschland; 3 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716100

Einleitung Bei nosokomialer spontan bakterieller Peritonitis (nSBP) ist eine schnelle und adäquate antiinfektive Therapie entscheidend für das Überleben. Es wird häufig der Einsatz von Carbapenemen empfohlen. Derzeit liegen hierfür allerdings keine detaillierten pharmakokinetische Daten bei PatientInnen mit dekompensierter Leberzirrhose vor, insbesondere in Bezug auf das Asziteskompartiment. Ziel dieser Studie war es, die Pharmakokinetik von Meropenem in Plasma und Aszites von PatientInnen mit nSBP zu untersuchen.

Methoden Dies ist eine prospektive Beobachtungsstudie von PatientInnen mit nSBP und dekompensierter Leberzirrhose. Plasma- und Aszitesproben wurden 0, 15, 30, 45, 60, 120, 240, 480, 510 und 960 Minuten nach der Meropeneminfusion am ersten, sowie am 3.-5. Therapietag gesammelt. Zusätzlich wurden Plasma- und Aszitesproben einmal täglich vor der Meropeneminfusion gewonnen. Die minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde als 2mg/l bezogen auf Enterobacteriaceae (EUCAST) definiert.

Ergebnisse Sieben PatientInnen mit einem MELD von 22 wurden eingeschlossen. Die GFR betrug 44ml/min. Gemäß den Empfehlungen für schwere Infektionen wurde bei akuter Nierenfunktionsverschlechterung die Meropenem-Dosis (3g/d) nicht unmittelbar reduziert. Insgesamt wurden 100 Plasma- und 110 Aszitesproben analysiert. Die Meropenemspitzenspiegel (C_{max}) zeigten sich deutlich höher im Plasma als im Aszites (45mg/l vs. 26mg/l). Im Plasma wurde die C_{max} bereits nach 30min erreicht, im Aszites erst nach 120min. Eine therapeutische Konzentration (>4*MHK) wurde im Aszites aber schon nach 30min erreicht und blieb für mindestens 44% der Gesamtzeit bei allen PatientInnen erhalten. Die Meropenemspiegel waren bei allen PatientInnen zu allen Zeitpunkten im Blut und Aszites höher als die MHK und überschritten unabhängig von der Nierenfunktion nie die Grenze zur Toxizität.

Schlussfolgerung Obwohl deutliche Unterschiede zwischen der Pharmakokinetik von Meropenem im Aszites und Plasma existieren, wurde die MHK in beiden Kompartimenten nie unterschritten und die Toxizitätsgrenze auch bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht erreicht. Die aktuelle Therapiestrategie der nSBP mit Meropenem scheint sicher und eine intraperitoneale Gabe aufgrund der schnellen Verteilung in den Aszites nicht notwendig.

PKV 72 Inzidenz und Prognose eines ACLF werden durch TIPS-Anlage wegen therapierefraktärem Aszites nicht ungünstig beeinflusst

Autoren Philipp M¹, Fischer K¹, Blattmann T¹, JC Kröger², Heller T², MA Weber², Lamprecht G¹

Institut 1 Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Rostock, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Rostock, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie, Rostock, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716101

Einleitung Eine TIPS-Anlage ist bei therapierefraktärem Aszites wirksam, geht jedoch mit dem Risiko einer akuten Verschlechterung der Leberfunktion einher (ACLF). Wie häufig eine TIPS-Anlage ein ACLF auslöst oder verschlimmert und welche Prognose sich daraus ergibt, ist unklar. Es wurde daher mit einer

retrospektiven Datenbankanalyse der Zusammenhang von TIPS-Anlage, ACLF und Krankenhaussterblichkeit untersucht.

Patienten und Methoden Mittels Datenbankabfrage wurden Patienten, die im Zeitraum von 2008 bis 2017 einen TIPS wegen therapierefraktärem Aszites erhielten (m: 164, w: 61) identifiziert. Jedem dieser Patienten wurde durch Propensity-Score-Matching ein Patient mit vergleichbarer Erkrankungsschwere zugeordnet, der keinen TIPS erhielt (m: 159, w: 66). Das jeweils höchste ACLF-Stadium während des Aufenthalts wurde ermittelt. Die Auswertung erfolgte mittels R Version 3.4.4.

Ergebnisse Die Verteilung der ACLF-Stadien in den beiden Gruppen (TIPS vs. kein TIPS) ist nicht signifikant unterschiedlich ($\chi^2(3)=2,85$, $p=0,42$): Kein ACLF: 145 vs. 151, ACLF1: 59 vs. 55, ACLF2: 13 vs. 16, ACLF3 8 vs. 3. Nach TIPS-Anlage kam es bei 2 Patienten zu einem Anstieg um 3 ACLF-Stufen, bei 4 Patienten um zwei und in 16 Fällen zu einem Anstieg um eine Stufe.

Eine multiple logistische Regression zeigte ein schlechteres Überleben in jeder ACLF-Klasse (Odds-Ratio für Tod im Krankenhaus 3,67 (ACLF1), 15,96, (ACLF2) bzw. 169,02 (ACLF3); jeweils verglichen mit kein ACLF) sowie ein besseres Überleben bei TIPS-Anlage (OR 0,35 verglichen mit keiner TIPS-Anlage). Entsprechend war die Krankenhaussterblichkeit der TIPS-Gruppe in jeder ACLF-Klasse numerisch niedriger. Der Vorteil der TIPS-Anlage war jedoch bei Patienten ohne ACLF deutlich größer als bei den Patienten mit ACLF (Odds-Ratio für Tod im Krankenhaus 0,17 vs. 0,68).

Zusammenfassung Patienten mit TIPS-Anlage erleiden nicht signifikant häufiger ein ACLF als konservativ behandelte Patienten. Sie haben jedoch eine geringere Krankenhaussterblichkeit als vergleichbar schwer erkrankte Patienten, die konservativ behandelt wurden. Dieser Vorteil bleibt zwar bestehen, scheint jedoch geringer zu werden, wenn ein ACLF vor oder nach TIPS-Anlage auftritt.

PKV 73 Neutrophile Granulozyten dominieren Immunzellantwort bei fortschreitender Leberzirrhose

Autoren [Veecken R¹](#), [Aehling N¹](#), [Herber A¹](#), [Krohn S¹](#), [Boldt A²](#), [Sack U²](#), [Berg T¹](#), [Engelmann C^{1,3,4}](#)

Institut 1 Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Institut für Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; 3 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum (CVK), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 4 Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Campus, University College London, Liver Failure Group, London, Vereinigtes Königreich
DOI 10.1055/s-0040-1716102

Einleitung Inflammationsprozesse spielen in der Entwicklung einer akuten Dekompensation (AD) und dem akut auf chronischen Leberversagen (ACLF) eine entscheidende Rolle.

Ziel In dieser Studie wurden Unterschiede in den Subpopulationen von Immunzellen im Blut von Patienten mit fortschreitender Leberzirrhose analysiert.

Methodik Von 63 Patienten (AD n=50, ACLF Grad 1 n=13) wurden mittels Durchflusszytometrie Leukozyten (LEU)- und Lymphozyten (LY)-Subpopulationen identifiziert. Die Funktion neutrophiler Granulozyten (NG) wurde durch Phagozytose und oxidative Burst-Aktivität untersucht. Alle Werte werden als Median [range] angegeben.

Ergebnis Patienten mit ACLF hatten im Vergleich zu Patienten mit AD höhere MELD-Scores ($p=0,0022$) und tendierten zu höheren Inflammationsparametern (CRP $p=0,0722$, LEU $p=0,12$).

Die Spezifizierung der LEU zeigte, dass NG bei Patienten mit ACLF im Vergleich zu AD signifikant erhöht waren (ACLF $4,87 \cdot 10^9/l$ [2,9-26,3], AD $3,1 \cdot 10^9/l$ [1,7-10,70], $p=0,0119$) während die LY-Subpopulationen unverändert blieben. Als Ausdruck einer relativen Neutrophilie zeigte sich bei ACLF eine signifikant höhere NG/LY-Ratio von $8,86 \cdot 10^9/l$ [3,25-13,80] im Vergleich zu $4,170 \cdot 10^9/l$

[1,4-22,6] ($p=0,0040$) bei AD. Die AD wurden mit CLIF-C-AD-Score in 3 Gruppen mit hohem (CLIF-C AD ≥ 60), mittlerem (CLIF-C AD45-60) und niedrigem Risiko (CLIF-C AD ≤ 45) unterteilt.

Mit zunehmendem Risiko zeigte sich ein Anstieg des MELD ($p=0,0015$) und der LEU ($p=0,009$).

In der Hochrisikogruppe waren die NG im Vergleich zur Intermediär- und Niedrigrisikogruppe erhöht

($4,9 \cdot 10^9/l$ [2,4-11,3] vs. $3,05 \cdot 10^9/l$ [1,7-12,4] vs. $2,3 \cdot 10^9/l$ [1-3,7] $p=0,0013$). Auch hier blieben die LY-Subpopulationen unverändert bei relativer Neutrophilie.

NG-Anzahl korrelierte positiv mit: CLIF-C-OF Score ($r=0,2774$, $p < 0,001$), MELD-Score ($r=0,1957$, $p=0,0005$), Child-Pugh-Score ($r=0,1653$, $p=0,0015$) und CLIF-C AD-Score ($r=0,1887$, $p=0,0006$). Eine derartige Korrelation ergab sich für LY-Subpopulationen nicht. Ein signifikanter Funktionsverlust der NG bestand nie.

Schlussfolgerung Mit zunehmender Krankheitsprogression weisen Patienten mit AD und ACLF eine zunehmende Neutrophilie auf, während die LY-Subpopulationen unverändert bleiben. Die Neutrophilienfunktion scheint von der Schwere der Dekompensation unbeeinflusst zu sein.

PKV 74 Erhöhte Neurofilament Leichtketten im Serum korrelieren mit dem Vorliegen einer minimalen hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose

Autoren [Labenz C¹](#), [Engel S²](#), [Lüssi F²](#), [Kämper P¹](#), [Hilscher M¹](#), [JM Schattenberg¹](#), [PR Galle¹](#), [MA Wörns¹](#), [Nagel M¹](#)

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mainz, Abteilung für Neurologie, Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716103

Einleitung Neurofilament Leichtketten (NfL) sind einer der Hauptbestandteile des neuronalen Zytoskeletts und korrelieren mit axonalen Schäden und Neurodegeneration. Dies macht sie zu einem interessanten Biomarker für inflammatorische neurologische Erkrankungen. Die komplexe Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie (HE) fußt vor allem auf einer Kombination aus Ammoniak und systemischer Inflammation. Eine mögliche Assoziation zwischen NfL im Serum und der minimalen HE (MHE) wurde bisher nicht untersucht.

Methodik Zwischen 07-02/2020 wurden 29 Patienten mit Leberzirrhose in die prospektive Studie eingeschlossen. Bei Studieneinschluss wurde das Vorliegen einer MHE mittels PSE-Test untersucht. Als Vergleichskohorten wurden alters- und geschlechtergematchte Patienten mit akutem Schlaganfall (n=29), transitorischer ischämischer Attacke (n=29) und gesunde Probanden (n=10) rekrutiert. Die Bestimmung der NfL erfolgte mittels single molecule array Technologie aus Serumproben.

Ergebnisse Die Patienten mit Leberzirrhose waren im Median 57 (IQR 52; 64) Jahre alt und größtenteils männlich (76%). Die häufigste Genese war der chronische Alkoholabusus (66%). Der mediane MELD lag bei 14 (IQR 10; 19); 45% litten an einer MHE. 5 (17%) Patienten hatten eine OHE in der Anamnese und 21 (72%) wiesen eine Aszites-Anamnese auf. Die Serum NfL-Werte waren bei Patienten mit MHE (Median: 76,4 pg/ml, IQR 56,5; 131,0) signifikant höher als bei Patienten ohne MHE (13,8 pg/ml, IQR 10,6; 24,2, $p < 0,001$), mit akutem Schlaganfall (17,7 pg/ml, IQR 9,1; 34,9, $p < 0,001$), TIA (10,5 pg/ml, IQR 7,6; 14,1, $p < 0,001$) oder gesunden Probanden (7,8 pg/ml, IQR 5,9; 9,2, $p < 0,001$). Zwischen NfL im Serum und dem Vorliegen einer MHE bestand eine mittelstarke Korrelation ($k=0,714$, $p < 0,001$). In einem logistischen Regressionsmodell zeigten sich höhere NfL-Werte im Serum (OR 1,109, 95% CI 1,022-1,204, $p=0,013$) als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer MHE nach Adjustierung für eine OHE-Anamnese und MELD. Die AUROC für NfL hinsichtlich der Detektion einer MHE lag bei 0,95 (95% CI 0,87-1,0).

Schlussfolgerung Erhöhte NfL im Serum korrelieren mit dem Vorliegen einer MHE. Als indirekter Marker könnte dies auf axonale Schäden und Neurodegeneration bereits bei niedrigen HE-Graden hinweisen.

PKV 75 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt bei Patienten höheren Alters mit Leberzirrhose und therapierefraktärem Aszites - Wagen oder lieber bleiben lassen?

Autoren [Stuckhoff L¹](#), [Schultalbers M¹](#), [TL Tergast¹](#), [Gerbel S²](#), [JB Hinrichs³](#), [TC Meine³](#), [MP Manns^{1,4}](#), [Wedemeyer H¹](#), [Simon N²](#), [Cornberg M^{1,4}](#), [BC Meyer³](#), [Maasoumy B^{1,4}](#)

Institut 1 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland; **2** Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt), Hannover, Deutschland; **3** Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Hannover, Deutschland; **4** Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin (CIIM), c/o CRC Hannover, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716104

Einleitung Die Versorgung von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist herausfordernd, speziell bei älteren Patienten. Der Transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) ist ein etabliertes Verfahren bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites. In vielen deutschen Zentren wird ein höheres Patientenalter als Kontraindikation für einen TIPS angesehen. Hierzu gibt es aber bislang keine kontrollierten Studien. Das Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit von TIPS bei älteren Patienten mit Aszites zu evaluieren.

Methode Alle konsekutiven Patienten, die von 2012-2018 bei therapierefraktärem Aszites einen TIPS bekommen haben, wurden eingeschlossen. Das Überleben in Abhängigkeit vom Alter (< 65 Jahre (J.) vs. ≥65J.) wurde mittels Log-rank-Test und Cox-Regression untersucht. Periinterventionelle Komplikationen, wie Infektionen und akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF), wurden mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Ein Propensity-Score-Abgleich wurde durchgeführt, um Patienten ≥65J. mit Aszites zu matchen, die entweder mit TIPS oder Parazentese behandelt wurden.

Ergebnisse 160 Patienten mit einem mittleren Alter von 59J. (n=107 < 65J. und n=53 ≥65J.) und mittleren MELD von 12.6 wurden eingeschlossen. Der periinterventionelle Verlauf bei Patienten ≥65J. erschien leicht komplizierter. Der Krankenhausaufenthalt war signifikant länger (8 vs. 6 Tage;p=0.030) und periinterventionell traten mehr ACLF-Episoden (21% vs. 9%;p=0.044) sowie numerisch mehr Infektionen auf (26% vs. 17%;p=0.153). Die Mortalität nach 28 Tagen und 1 Jahr war vergleichbar zwischen den Gruppen (p=0.350; p=0.171), wohingegen die 90-Tages-Sterblichkeit bei Patienten ≥65J. signifikant höher war (p=0.029). In der multivariaten Analyse erwies sich Alter ≥65J. als unabhängiger Prädiktor für die 90-Tage-Mortalität (HR: 2.58;p=0.028). Nach Propensity-Score-Matching war das 1-Jahres-Überleben bei älteren Patienten, die mit TIPS versorgt wurden, aber nicht unterlegen im Vergleich zu mit Parazentese behandelten Patienten gleichen Alters (p=0.419).

Zusammenfassung TIPS bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites höheren Alters erscheint im Vergleich zu jüngeren Patienten etwas komplizierter, jedoch gut durchführbar und der Behandlung mittels Parazentese zumindest nicht unterlegen.

PKV 76 FIB-4 and APRI-scores predict survival in patients with transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts

Autoren [SA Keimburg¹](#), [Theysohn J²](#), [Buechter M¹](#), [Rashidi J¹](#), [Wetter A²](#), [Lange C¹](#), [Wedemeyer H¹](#), [AA Markova¹](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Essen/Universität Duisburg-Essen, Gastroenterologie und Hepatologie, Essen,

Deutschland; **2** Universitätsklinikum Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716105

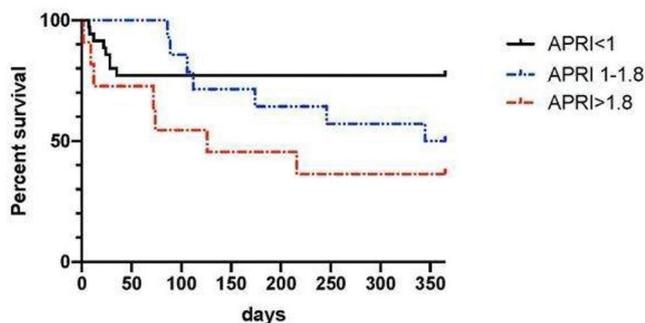
Background and aims Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is a standard therapy in patients with liver cirrhosis. Interventional techniques and type of shunts have changed during the last 15 years. It is crucial to define easy and reliable factors associated with TIPS outcome, which however, may have different values depending on the shunt type and patient cohort. We here studied a homogenous single center cohort of TIPS patients and investigated predictors of patient survival.

Method We analyzed a total of 100 consecutive patients with liver cirrhosis evaluated for TIPS, which has been placed in 87 patients by two radiologists between January 2017 and November 2019. TIPS diameter was < 8 mm in 19 patients, 8 mm in 26 patients, and >8 mm in 42 patients. Major indication for TIPS was a hydropic decompensation (82/100 patients). Patients were followed for a median of 216 days (range 2-1012).

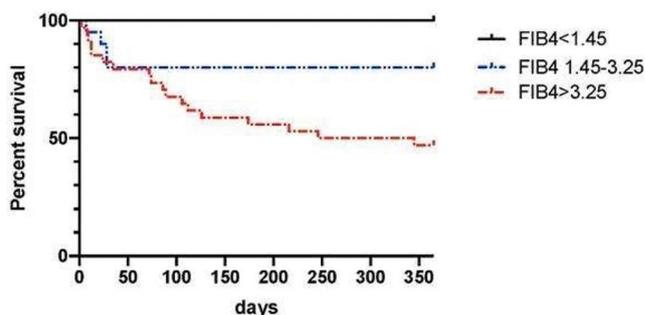
Results The majority of patients was male (57/87). Median age was 57 years (range 20-88), median BMI was 25,4kg/m². Child Pugh A/B/C class were 25/55/7 patients. Patient survival after 3, 6 and 12 months was 82%, 75% and 70% respectively. Acute hepatic decompensation, defined as bilirubin increase >5g/dl as well as INR decrease, occurred within 3 months after TIPS in 9 cases. In univariate analysis, neither bilirubin nor INR or liver enzymes alone were associated with 6 and 12 months post-TIPS survival. However, both FIB-4 and APRI scores were associated with overall survival. The hazard ratio for death at 1 year was 3.5 (95% Confidence intervals 1-11) for patients with a FIB-4 score of >3.25 compared to < 1.45, and 4.7 (95% Confidence intervals 1-16) for an APRI score of >1.8 compared to patients with an APRI of < 1.

Conclusion A combination of markers reflecting portal hypertension and biochemical disease activity predicts long-term outcome after TIPS with most recent shunts using covered stents.

1-year survival according to APRI Score



1-year survival according to FIB4 Score



► Abb 1 12 months survival according to APRI and FIB4-scores

PKV 77 Abnehmende Wirksamkeit von Norfloxacin zur Prophylaxe einer spontan bakteriellen Peritonitis über die Zeit: eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse

Autoren Mücke M¹, VT Mücke¹, Graf C¹, KM Schwarzkopf¹, PG Ferstl¹, Fernandez J², Zeuzem S¹, Trebicka J¹, CM Lange³, Herrmann E⁴

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland; **2** Universitätsklinikum Barcelona, Klinik für Hepatologie, Barcelona, Spanien; **3** Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; **4** Institut für Biostatistik und mathematisches Modellierung, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität, Frankfurt, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716106

Einleitung Aufgrund der zunehmenden Prävalenz von multiresistenten Erregern bei Patienten mit Leberzirrhose, wird die bisher uneingeschränkt empfohlene antibiotische Prophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) zunehmend diskutiert.

Ziele Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse war die Erfassung der Wirksamkeit einer antibiotischen SBP-Prophylaxe im zeitlichen Verlauf von ihrer Etablierung bis heute.

Methodik Zwei unabhängige Wissenschaftler führten eine systematische Literaturrecherche der medizinischen Datenbanken Cochrane, PubMed MEDLINE und Embase durch. Randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), die das Auftreten/Rezidiv einer SBP unter antibiotischer Prophylaxe untersuchten wurden eingeschlossen. Inzidenz-Rate-Ratios (IRR) für eine SBP, Tod oder extraperitoneale Infektionen wurde für die einzelnen Zeiträume der Studien kalkuliert und mittels (Netzwerk)-Meta-Analysen verglichen.

Ergebnis Insgesamt wurden 12 RCTs mit 1626 Patienten identifiziert. Die Inzidenzraten von SBP und Tod beliefen sich bei Patienten unter Norfloxacin-Prophylaxe auf 0,117 und 0,438 pro Patientenjahr und IRRs von Placebo vs. Norfloxacin waren signifikant höher (IRR 5,35, 95%-CI 1,99-14,38, $p=0,0009$ für SBP; IRR 2,04, 95%-CI 1,20-3,44, $p=0,008$ für Tod). Im zeitlichen Verlauf zeigte sich jedoch eine deutliche Reduktion der Wirksamkeit von Norfloxacin eine SBP zu verhindern (1992: IRR 15,35; 2015: IRR 2.13, s. Abb. 1; jährliche prozentuale Veränderung der Effektivität 8,2%, $p=0,019$; rote Linie). Die Reduktion der Wirksamkeit war noch deutlicher in der Analyse für die Gesamtklasse der Chinolone ($p=0,017$). In der Sekundärprophylaxe fanden sich Trends, jedoch, aufgrund niedriger Studienzahl, keine signifikanten Veränderungen.

Schlussfolgerung Wir beobachteten eine merkliche Reduktion der Wirksamkeit von Norfloxacin/Chinolonen, welche zur Risikoreduktion der SPB als Primärprophylaxe eingesetzt wurden über die letzten Jahrzehnte.

PKV 78 Prospektive Evaluation der Effektivität und Sicherheit der getunnelten Aszites-Drainage bei palliativen Patienten mit therapierefraktärem Aszites. Vorläufige Ergebnisse

Autoren Petzold G¹, SCB Bremer¹, Heuschert F¹, Treiber H², Ellenrieder V¹, Neeße A¹, Kunsch S¹

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; **2** Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Göttingen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716107

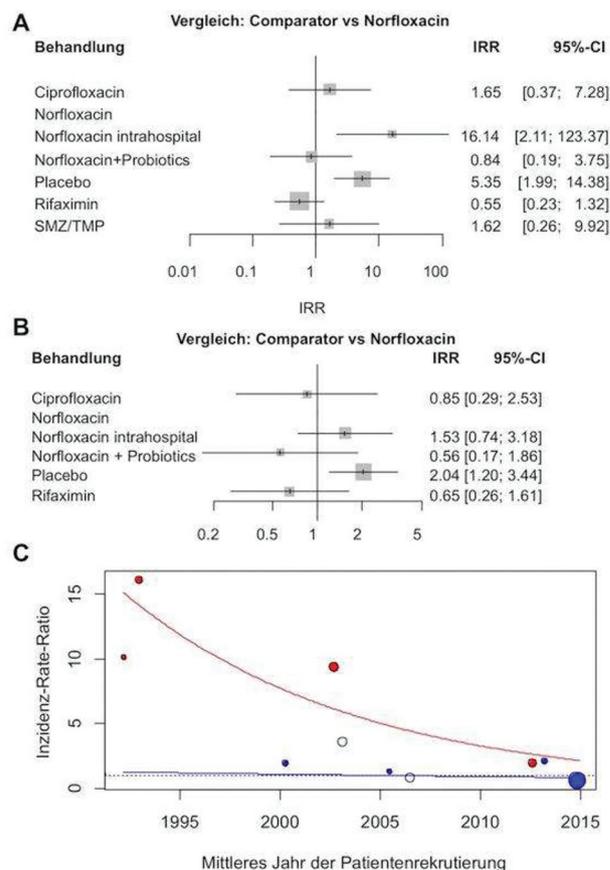
Einleitung Therapierefraktärer Aszites bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung stellt eine Herausforderung dar. Repetitive Punktionen sind mitunter belastend. Eine Alternative stellt eine dauerhafte getunnelte Drainage dar. Prospektive Daten zur Effektivität und Sicherheit dieses Verfahrens sind rar.

Methodik Patienten mit symptomatischem therapierefraktärem Aszites und Indikation zur Anlage einer peritonealen PleurX-Drainage wurden zwischen 08/2018 und 05/2020 prospektiv eingeschlossen. Die Anlage erfolgte sonografisch assistiert nach standardisiertem Vorgehen. Patientenbezogene Daten,

Laborwerte, Aszites-assoziierte Symptome, technische Erfolgsrate, Komplikationen und Überleben wurden dokumentiert und ausgewertet.

Ergebnisse 42 Patienten wurden eingeschlossen, 26 davon männlich. Das mittlere Alter betrug 67,7($\pm 7,5$)Jahre, der mittlere BMI 26,28($\pm 4,5$)kg/m². Die häufigste Grunderkrankung war ein Cholangiozelluläres Karzinom (n=10) gefolgt von Hepatozellulärem Karzinom und Pankreaskarzinom (je n=8). Die Anlage war in 100% der Fälle technisch erfolgreich. Die mittlere Lebensdauer nach Anlage betrug 62,3($\pm 113,6$) Tage (Minimum 4, Maximum 632 Tage). 3 Patienten konnten nicht nachverfolgt werden. 5 Wochen nach Anlage lebten noch 14/39 Patienten. 78,6% dieser Patienten fühlten sich subjektiv besser als vor Drainage-Anlage. Nach Anlage waren auch über einen Zeitraum von 5 Wochen hinaus die Symptome Dyspnoe (Linderung bei 77,8% der Patienten), abdominelles Druckgefühl (92,3%), Übelkeit (100%), Schwäche (50%) und eingeschränkte Beweglichkeit (46,2%) rückläufig. Pro Woche wurden im Mittel 5,16($\pm 4,26$) Aszites abgelassen. Neben transientser Okklusion (n=2, beherrschbar) traten als Komplikationen Peritonitis, Phlegmone und Dislokation (jeweils n=1) auf, die jeweils eine Entfernung der Drainage notwendig machten. In einem Fall erfolgte eine Neuanlage nach Behandlung des Infektes.

Schlussfolgerung Die Anlage einer peritonealen PleurX-Drainage ist ein sicheres und effektives Verfahren zur Therapie des refraktären Aszites bei palliativen Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung. Schwerwiegende Komplikationen sind selten. Belastende Aszites-assoziierte Symptome können auch über einen längeren Zeitraum deutlich reduziert werden.



► **Abb 1** Primärprophylaxe: IRR für SBP (A) und Tod (B), Meta-Regressions-Analyse der IRRs für SBP (C)

BEST Abstracts Endoskopie: Tool und Tricks bei Interventionen

Freitag, 18. September 2020, 15:30 - 16:50

PKV 79 Schwierige biliäre Kanülierung in der ERCP: Re-ERCP, perkutane oder EUS gesteuerte Alternativverfahren? Analyse aus dem medizinischen Versorgungsalltag**Autoren** Stathopoulos P¹, Lerner P¹, Astheimer P¹, Breitling L¹, Gress T¹, Mahnken A², Denzer U¹**Institut** 1 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Marburg, Deutschland; 2 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Radiologie, Marburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716108

Einleitung Die ERCP ist der Standard zur biliären Drainage. Bei schwierigem biliären Zugang können alternativ ein Precut mit Wiederholungsuntersuchung, der perkutane Zugang (PTCD) oder ein EUS gest. Verfahren (EUS Rendezvous oder EUS-BD) zum Einsatz kommen. Wir haben Frequenz und Erfolgsrate der eingesetzten Verfahren bei Erstintervention im med. Alltag eines Maximalversorgers analysiert.

Ergebnisse Datenbankerfassung aller ERCP Interventionen zw. 1-2017 - 12-2019. Kriterien: Indikationen, Erst/Wdh.-Intervention, House Klassif., Normale/veränd. Anatomie, Kanülierungserfolg, Prozeduren, alternative Verf., Komplikationen.

Es erfolgten 1610 Interventionen, davon n= 1564 mit normaler Anatomie und n=46 mit veränderter Anatomie (Roux-y oder BI). Indikationen bei normaler Anatomie: Biliäre (+/- pankreatisch) bei 95,6 % (n = 1495), nur pankreatisch bei 4,4 % (n = 69).

Schweregrad der ERCP nach House Klassifikation: Biliäre (+/- pankr.): House I n = 842, House II n = 284, House III n = 363. Pankreas Indikation: House II n = 55; House III n = 14.

In der Gruppe mit biliärer (+/- pankr.) Ind. wiesen 40,5 % (633/1564) eine naive Papille mit folgenden Indikationen auf: Maligne Obstr. 26,4 %, CDL 59,9 %, Benigne Stenose 4,4 %, Galleleck 3,6 %, Andere 8,6 %.

Bei den naiven Papillen lag die Erfolgsrate für eine bil. Kanülierung in der 1.Sitzung bei 87 % (553/633). Bei 49/80 Pat. erfolgte eine Wiederh.-ERC nach Precut mit Erfolg in der 2.Sitzung in 39/49 (79%) bzw. 3.Sitzung in 3/4: Gesamterfolgsrate 95 %.

Keine weiteren Interv. bei 3 Pat. mit periamp. Tumor (OP) und 11 Pat. mit spontanem Rückgang der Cholestaseparameter.

Durchgeführte Alternativverfahren: PTCD bei 5 Pat. n. der 1.ERC und bei 3. Pat. n. der 2. ERC (maligne Obstr. 5/8). Ein EUS gest. Verfahren wurde bei 16 Pat. nach der 1. nicht erfolgr. ERC (EUS-BD mit LAMS: 15, EUS Rendezvous: 1) angewandt (maligne Obstr. 14/16). Mit Etablierung der EUS gest. Verfahren in 2018 kam es zu einem Rückgang der PTCD Alternative.

Zusammenfassung Im Falle einer primär nicht erfolgreichen biliären Kanülierung bei naiver Papille gelingt die Kanülierung in der Wiederholungs-ERCP bei etwa 80 %. Die EUS gest. Verfahren sind insbesondere bei Patienten mit maligner Obstruktion in der Palliativsituation eine sinnvolle Alternative.

PKV 80 Motorisierte Spiralenteroskopie-assistierte ERCP bei Patienten mit veränderter gastrointestinaler Anatomie: eine erste Fallserie**Autoren** Schneider M, Neuhaus H, Beyna T**Institute** 1 Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Abteilung für Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie, Düsseldorf, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716109

Einleitung Die neue motorisierte Spiralenteroskopie (MSE) hat Einzug in die klinische Praxis gehalten und sich als effektiv und sicher zur Enteroskopie bei nicht abdominell voroperierten Patienten gezeigt. Bisher gibt es keine Studien zur MSE bei Patienten mit einer operativ veränderten Anatomie des

Gastrointestinaltraktes. Zur Durchführung einer ERCP bei Patienten nach einer Y-Roux-Anastomose ist in der Regel eine Enteroskopie-assistierte Technik erforderlich.

Ziele Evaluation von Durchführbarkeit sowie technische Erfolgs- und adverse event-Raten bei der Anwendung der motorisierten Spiralenteroskopie-assistierten ERCP.

Methoden Eingeschlossen in diese retrospektive Studie an einem tertiären Referenzzentrum wurden alle Patienten, die seit 2016 eine MSE-assistierte ERCP nach Y-Roux-Anastomose erhalten haben.

Ergebnis Insgesamt konnten 10 Patienten (5 weiblich, 5 männlich) mit einem medianen Alter von 71 Jahren (52-71) eingeschlossen werden. Alle Patienten waren vorerkrankt (ASA II 20%, ASA III 80%). Die Indikationen zur Durchführung einer ERCP beinhalteten biliäre Strikturen (n=5), Konkrement (n=3) und andere (n=2). Die technische Erfolgsrate der Enteroskopie (Erreichen der Papille oder der biliodigestiven Anastomose) lag bei 80% (8/10). Die Erfolgsrate der ERCP (Kanülierung und Erstellung eines Cholangiogramms) lag bei 87,5% (7/8). Darin enthalten war eine Erfolgsrate von 75% (3/4) bei Patienten mit normaler Anatomie der Gallengänge und 100% (4/4) bei den Patienten mit biliodigestiver Anastomose. Nach erfolgreicher Kanülierung des Gallengangs konnten bei allen Patienten erfolgreiche Interventionen durchgeführt werden. Die mittlere Untersuchungszeit lag bei 70 Minuten (42-165). Die Adverse event-Rate lag bei 10 %. Keine Serious Adverse Events.

Schlussfolgerung Diese Fallserie konnte erstmalig die Durchführbarkeit der ERCP mit Hilfe der MSE bei Patienten mit einem operativ veränderten oberen Gastrointestinaltrakt zeigen. Die Ergebnisse legen nahe, dass der biliäre Zugang in den meisten Fällen erreichbar ist und Therapien bei einer geringen Rate an Adverse Events durchgeführt werden können. Diese Daten geben Anlass zur Evaluation dieser vielversprechenden Technik im Rahmen von größeren prospektiven multizentrischen und vorzugsweise randomisierten Studien.

PKV 81 Over-The-Scope Clips (OTSC) versus Transarterial Angiographic Embolisation (TAE) as salvage therapy for refractory peptic ulcer bleeding - a propensity score matched analysis**Autoren** Mangold T¹, Küllmer A¹, Bettinger D¹, Maruschke L², Wannhoff A³, Caca K³, Wedi E.⁴, Jung C⁵, Kleemann T⁶, Schulz T⁷, Seif Amir Hosseini A⁸, Thimme R¹, Schmidt A¹**Institut** 1 Universitätsklinikum Freiburg, Department Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Freiburg, Department für radiologische Diagnostik und Therapie, Freiburg, Deutschland; 3 Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Deutschland; 4 Sana Klinikum Offenbach, Medizinische Klinik II/IV, Offenbach, Deutschland; 5 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 6 Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Medizinische Klinik IV, Cottbus, Deutschland; 7 Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Institut für Radiologie, Cottbus, Deutschland; 8 Universitätsmedizin Göttingen, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716110

Introduction Refractory bleeding from peptic ulcer is associated with substantial morbidity and mortality. Over-The-Scope clips (OTSC) have shown superiority to standard endoscopic treatment for recurrent bleeding, but a comparison to transarterial angiographic embolisation (TAE) does not exist so far.

Aims and methods In this retrospective, multicenter study, we report on one hundred twenty-eight patients treated with OTSC (n=66) or TAE (n=62) as salvage therapy for peptic ulcer bleeding refractory to standard endoscopic therapy between 2009-2019. Primary endpoint was clinical success, defined as successful hemostasis and absence of rebleeding within 7 days. Main secondary endpoints were adverse events, length of hospital and intensive care unit (ICU) stay, number of transfusions and mortality. Propensity score matching was used to adjust for differences in baseline characteristics.

Results There were no significant differences regarding age, Charlson comorbidity index, Rockall score, Helicobacter pylori status, ongoing anticoagulation, NSAID intake, primary hemostasis rate in first line therapy and number of endoscopic treatment attempts before salvage therapy. The majority of ulcers were located in the duodenal bulb (65% in OTSC group; 85.5% in the TAE group; $p=0.014$). The TAE group included significantly more Fla bleedings (38.7% vs. 19.7%, $p=0.02$). The proportion of Flb bleedings was significantly higher in the OTSC group (63.6% vs. 43.5%; $p=0.03$). In both groups, the proportion of patients with ulcer size > 20mm was similar (27.3% vs. 33.9%, $p=0.48$). Clinical success was by trend higher in the OTSC group (74.2% vs. 59.7%; $p=0.09$). Rebleeding rate during hospital stay was higher in the TAE group (27.4% vs 18.2%; $p=0.29$). In-hospital mortality was higher in the TAE group (9.1% vs. 22.6%; $p=0.05$). TAE patients stayed significantly longer in ICU ($p=0.02$). Overall adverse events were similar in both groups. The propensity score matching analysis confirmed these findings. Moreover, there was a statistically significant higher In-hospital mortality in patients treated with TAE (OR 5.52 [1.11-27.43]; $p=0.048$).

Conclusion OTSC treatment for refractory peptic ulcer bleeding shows comparable efficacy with lower mortality compared to TAE.

PKV 82 Effektivität und Sicherheit der endoskopischen Vollwandresektion im unteren Gastrointestinaltrakt: Ergebnisse des deutschen FTRD Registers

Autoren Meier B¹, Stritzke B², Küllmer A³, Zervoulakos P⁴, GH Hübner⁵, Repp M⁶, Walter B⁷, Meining A⁸, Gutberlet K⁹, Wiedbrauck T¹⁰, Glitsch A¹¹, Lorenz A¹², Caca K¹, Schmidt A³

Institut 1 Klinikum Ludwigsburg, Gastroenterologie, Ludwigsburg, Deutschland; 2 novineon CRO, Tübingen, Deutschland; 3 Univeristätsklinikum Freiburg im Breisgau, Gastroenterologie, Freiburg, Deutschland; 4 St. Vinzenz-Hospital, Gastroenterologie, Köln, Deutschland; 5 Diakoniekrankenhaus Halle, Gastroenterologie, Halle a. d. Saale, Deutschland; 6 Klinikum Altenburger Land, Gastroenterologie, Altenburg, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Ulm, Gastroenterologie, Ulm, Deutschland; 8 Universitätsklinikum Würzburg, Gastroenterologie, Würzburg, Deutschland; 9 Stadtkrankenhaus Delmenhorst, Gastroenterologie, Delmenhorst, Deutschland; 10 Malteser Krankenhaus St. Anna, Gastroenterologie, Duisburg, Deutschland; 11 Universitätsklinikum Greifswald, Greifswald, Deutschland; 12 Helios Klinikum Berlin Buch, Gastroenterologie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716111

Einleitung Die endoskopische Vollwandresektion eignet sich zur Resektion von Läsionen, welche mit den konventionellen Techniken nicht abgetragen werden können. Mit dem FTRD ("full-thickness resection device") kann durch einen primären Wandverschluss die endoskopische Vollwandresektion in einem Arbeitsschritt durchgeführt werden. Wir präsentieren die Ergebnisse des deutschen FTRD Registers aus dem unteren Gastrointestinaltrakt.

Ziele und Methodik Zur weiteren Beurteilung der Effektivität und Sicherheit wurde nach Zulassung des FTRD im unteren Gastrointestinaltrakt das deutsche FTRD Register erstellt. Alle FTRD Anwender in Deutschland wurden dazu eingeladen, ihre Fälle in das Register einzutragen. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet.

Ergebnis Insgesamt wurden 1178 FTRD Prozeduren ausgewertet, welche von 65 Zentren eingetragen wurden. Die Indikationen zur endoskopischen Vollwandresektion waren: „schwierige Adenome“ (z.B. non-lifting Zeichen, anatomische Lokalisation) (67.1 %), Frühkarzinome (18.4 %), subepitheliale Tumoren (SET, 6.8 %) und diagnostische Resektionen (1.3 %). Die durchschnittliche Läsionsgröße lag bei 15 x 15 mm und die meisten Läsionen waren endoskopisch vorbehandelt (54.1 %). Technischer Erfolg (makroskopisch vollständige Resektion) wurde in 88.2 %, die R0-Resektion in 80.0 % erzielt. Eine R0-Resektion konnte signifikant häufiger bei SET erhalten werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich R0-Resektion im Vergleich kleinerer vs.

größerer Läsionen oder Läsionen im Colon vs. Rektum. Komplikationen traten in 12.1 % auf (3.1 % hiervon definiert als „Major Komplikationen“), wobei eine konsekutive chirurgische Intervention in 2.0 % erforderlich war. Im endoskopischen Follow-Up zeigten sich residuelle Befunde/Rezidivbefunde in 13.5 %, welche in den meisten Fällen (77.2 %) endoskopisch behandelt werden konnten.

Schlussfolgerung Diese Studie stellt die aktuell größte Studie zur endoskopischen Vollwandresektion im unteren Gastrointestinaltrakt unter Anwendung des FTRD dar. Die Studie bestätigt die gute Effektivität und Sicherheit des FTRD im klinischen Alltag („real world setting“) für die Resektion „schwieriger Läsionen“ im unteren Gastrointestinaltrakt.

PKV 83 Endosonographisch-gesteuerte Gastroenterostomie (EUS-GE) in Direktpunktionstechnik mittels Lumen Apposing Metal Stents (LAMS): eine retrospektive, bizenrische Studie zu technischer Umsetzbarkeit und klinischen Resultaten

Autoren Fischer H¹, Abdelhafez M², Götzberger M¹, RM Schmid², Dollhopf M¹, Schlag C²

Institut 1 München Klinik Neuperlach, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, München, Deutschland; 2 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, II. Medizinische Klinik, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716112

Einleitung Die EUS-GE mittels LAMS ist eine vielversprechende minimal-invasive Methode zur Behandlung gastroduodener Obstruktionen.

Ziel Evaluation der technischen und klinischen Erfolgsraten der EUS-GE in Direktpunktionstechnik bei chirurgischen Hochrisiko- und Palliativpatienten.

Methodik Retrospektive, bizenrische Studie zu Patientenfällen, die eine EUS-GE in Direktpunktionstechnik erhielten (04/17-04/20). Erfasst wurde technische Umsetzbarkeit (korrekt platzierter LAMS), klinischer Erfolg (oraler Kostaufbau), sowie Komplikationen. Es wurde der Hot-AXIOS-Stent® (Boston Scientific; n=1: 10x10mm, n=14: 15x10mm, n=18: 20x10mm) verwendet. Die intestinale Zielschlinge wurde mit Flüssigkeit gefüllt und unter endosonographischer Kontrolle mithilfe des Stenträgersystems Elektrokauter-gestützt direkt punktiert, gefolgt von der LAMS-Freisetzung.

Ergebnis Das Kollektiv umfasst 28 Patienten (m/w: 50/50%; Ø-Alter 66,5J.) mit gastroduodener Obstruktion maligner (n=24), benigner (n=2) oder unklarer (n=1) Genese. In 96% der Fälle (27/28) konnte die EUS-GE erfolgreich angelegt werden. Bei 18% (5/28) kam es im Erstversuch zur unbeabsichtigten intraperitonealen Freisetzung der distalen Stenttulpe durch Kontaktverlust zur intestinalen Zielschlinge. Die gastrale Perforationsstelle wurde suffizient mittels Over-The-Scope-Clip (OTSC) verschlossen (2/5) oder bei sehr kleinem Defekt belassen (3/5). Im Zweitversuch gelang in 4 von 5 Fällen die korrekte Stentplatzierung. Ein Patient (1/5) wurde bei Aszites und ausgeprägter Zielschlingenmobilität einer chirurgischen GE zugeführt. 85% (24/28) profitierten nach Intervention durch reduziertes Erbrechen und erfolgreichen oralen Kostaufbau. Eine Patientin erhielt eine zweite EUS-GE bei unzureichender Symptomlinderung nach technisch erfolgreicher erster EUS-GE. In einem Fall entstand im Verlauf eine gastro-colo-jejunale Fistel bei akzidenteller Coloninterponation bei EUS-GE-Anlage, welche mittels Ösophagusstent vom Magen durch das Colon ins Jejunum überbrückt wurde.

Schlussfolgerung Die EUS-GE in Direktpunktionstechnik mittels LAMS zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patienten mit gastroduodener Obstruktion, insbesondere im Hinblick auf hohe technische und klinische Erfolgsraten sowie beherrschbare Komplikationen.

PKV 84 Transanale Resektion neuroendokriner Tumore des Rektums - chirurgisch vs. endoskopisch - eine retrospektive Analyse

Autoren Brand M¹, Reimer S¹, Reibetz J², Kornmann M³, Meining A¹
Institut 1 Universitätsklinikum Würzburg, Med. Klinik II, Gastroenterologie, Würzburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Würzburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716113

Einleitung Neuroendokrine Tumore des Rektums sind seltene Befunde im Rahmen einer Koloskopie. Für gut differenzierte, auf die Submucosa beschränkte Tumore ohne Risikofaktoren (G1/2, Ki67 < 10%, < 10mm, pT1, L0) ist die lokale Resektion die Methode der Wahl. Hierfür stehen neben der transanal chirurgischen Resektion (TEM) verschiedene endoskopische Verfahren zur Verfügung (EMR, ESD, eFTR), wobei die EMR Befunde in der tiefen Submucosa häufig nicht komplett erfasst. Die endoskopische Vollwandresektion (eFTR) kann hingegen auch Tumore mit tiefer Submucosainfiltration noch komplett reseziieren. **Ziel** Vergleich der prozeduralen Parameter beider Methoden (TEM vs. eFTR).

Methodik Retrospektive Analyse zweier Patientenkollektive mit transanaler Resektion von Rektum-NETs (insgesamt 28 Patienten). Vergleich der eFTR-Eingriffe (seit 2016) mit TEM-Eingriffen (seit 1999) hinsichtlich prozeduraler, klinischer und histopathologischer Parameter.

Ergebnis Von insgesamt 28 transanal NET-Resektionen wurden 13 als (mikro)chirurgische Resektionen (TEM in Intubationsnarkose) und 15 als endoskopische Vollwandresektionen (eFTR in Sedierung) mit dem FTR-System von OVESCO™ durchgeführt. Eine chirurgische Resektion war inkomplett (R1), alle endoskopischen Resektionen waren Komplettresektionen (R0, 1x nur Narbe nach PE). In der TEM-Gruppe zeigten sich sowohl die Resektatfläche (2,9±2,2 vs. 2,4±1,5 cm², n.s.), als auch der Tumordurchmesser tendenziell größer (6,7 ±4,2 vs. 4,6±2,2mm n.s.). Die Eingriffsdauer lag in der eFTR-Gruppe mit 19,2 ±4,2min signifikant unter der TEM-Eingriffsdauer (48,93±29,1min, p < 0,01). Der technische Erfolg war in beiden Gruppen 100%, es zeigten sich keine peri-prozeduralen Komplikationen. Bei sämtlichen nachkontrollierten eFTR-Eingriffen (9/15) war der OTS-Clip im Verlauf spontan abgefallen.

Schlussfolgerung Für kleine, gut differenzierte Rektum-NET ist die eFTR eine sichere und schnelle Resektionsmethode, die diverse Vorteile gegenüber der TEM zeigt. Limitationen des Verfahrens sind die technisch begrenzte Größe der Resektionsfläche und die z.T. nur inkomplette Resektion der Muscularis propria. Nachdem eine lokale Resektion nur bei T1 Rektum-NET als kurativ anzusehen ist, stellt dies jedoch keine relevante Einschränkung der Methode dar.

PKV 85 Hybrid Argon-Plasma-Koagulation versus Radiofrequenzablation nach endoskopischer Resektion neoplastischer Läsionen im Barrettösophagus. Eine randomisierte Studie an einem tertiären Zentrum

Autoren Knabe M¹, Wetzka J², Kronsbein H³, Richl J⁴, Welsch L¹, May A²
Institut 1 Uniklinik Frankfurt, Gastroenterologie, Frankfurt, Deutschland; 2 Asklepios Paulinen Klinik, Gastroenterologie, Wiesbaden, Deutschland; 3 Franziskus Hospital, Gastroenterologie, Bielefeld, Deutschland; 4 Sana Klinikum Offenbach, Offenbach, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716114

Einleitung Die Therapie der Neoplasien im Barrettösophagus (BÖ) besteht in der endoskopischen Resektion (ER) aller sichtbaren Läsionen und anschließend die Ablation des verbliebenen BÖ. Ziel ist die komplette Eradikation um metachronische Läsionen zu vermeiden. Zwei Ablationstechniken die sich bislang etabliert haben, sind die Argon-Plasma-Koagulation (APC) bzw. nach vorheriger Kochsalzunterspritzung die Hybrid-APC (H-APC) und die Radiofrequenzablation

(RFA). Bislang gibt es keine publizierte Studie zum Vergleich von H-APC und RFA im BÖ.

Methoden Nach ER wurden Patienten in die Therapiearme H-APC oder RFA randomisiert. Die H-APC erfolgte mit 60 Watt nach NaCl-Unterspritzung. Die RFA erfolgte mit einem 90°-Katheter 3 x 12j/cm² bzw. mit 360° Ballon (10 j/cm²-säubern-10 j/cm²). Protokolliert wurden alle Komplikationen, Zeit der Ablation, die Schmerzintensität und Dauer anhand einer Schmerzskala (1-10). Die Nachsorge erfolgte nach 3, 6, 12 und 24 Monaten. Der primäre Erfolg war definiert anhand histologischer Eradikation des BÖ in der 6 Monatskontrolle.

Ergebnisse 103 Patienten wurden in die Studien aufgenommen. N=48 wurden in den RFA-Arm und 55 in den H-APC Arm randomisiert. N =58 Patienten haben die Ablationsphase beendet und die kurzfristige Nachsorge (3) bzw. 6 Monate abgeschlossen. 199 interventionelle Ablationen wurden durchgeführt. Im Durchschnitt waren 1,95 Ablationen (min. 1 max. 5) zur kompletten Barretteradikation (BE) notwendig. Es gab dabei keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Barrettlänge zwischen den zwei Armen. Die mittlere Barrettlänge vor Ablation war 4,3 cm (H-APC) und 4,7 cm (RFA). Die Eradiationsrate nach 6 Monaten lag bei 87,22% (RFA) und bei 91% (H-APC). Ausgenommen bei Wundheilungsstörungen (10.1%) fanden sich alle Rezidive an der Neo-Zlinie. Eine signifikante Unterschied lag in der Schmerzintensität: 4,1/10 (RFA) vs 2,1/10 (H-APC) und in der Schmerzdauer 5,7 Tage (RFA) und 3.3 Tage (H-APC). Stenoserate Hybrid: 2%, RFA 13%

Schlussfolgerung Beide Methoden zeigen gute Ergebnisse in der Eradikationsrate. Das Nebenwirkungsprofil dagegen ist signifikant besser für die H-APC. Wegen der relevanten Unterschiede in der Stenoserate haben wir die Rekrutierung weiterer Patienten frühzeitig beendet.

PKV 86 Akute Ösophagusperforation: Endoskopische Vakuumtherapie als Alternative zur Chirurgie?

Autoren Stathopoulos P¹, Wächter S², Schiffmann L³, Bauer C⁴, Thomas G⁴, Bartsch D², Seitz G⁵, Denzer U¹

Institut 1 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Sektion Endoskopie, Marburg, Deutschland; 2 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie, Marburg, Deutschland; 3 Helios Klinik Aue, Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie, Aue, Deutschland; 4 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Marburg, Deutschland; 5 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Kinderchirurgie, Marburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716115

Einleitung Die endoskopische Vakuumtherapie (EVT) ist effektiv zum Verschluss von postoperativen Anastomosenlecks im GI-Trakt. Bei akuter Ösophagusperforation stellt die chirurgische Versorgung den Goldstandard dar. Endoskopische Alternativen waren bisher Clipverschlüsse oder vollgecoverte Metallstents. Wir haben die Effektivität der EVT in der Therapie von akuten Ösophagusperforationen im Rahmen einer Fallserie untersucht.

Ergebnisse Mai 2018 - Februar 2020 wurden 8 konsek. Patienten (3-79 J) mit akuter Ösophagusperforation mittels EVT behandelt: Ein Kind (3 J.) mit Perforation im mittleren Ösophagus (20 mm) kompliziert durch Pneumothorax nach Bougierung einer langstreckigen Ösophagusstenose 4 Wo. nach Laugenverätzung. 4 Pat. (71-79 J) mit Perforation im distalen Ösophagus (30-50 mm) nach pneumatischer Dilatation (30 mm, Rigidflex) bei Achalasie. 3 Perforationen proximal lokalisiert unterhalb des OÖS: Verursacht durch ÖGD bei Ösophagus Beteiligung eines Pemphigus vulgaris (67 J) (20 mm); Infolge Ingestion von Glasscherben unter C2 (25 J) (20 mm); Im Rahmen einer tiefen Zenkermyotomie (79 J) (15 mm).

Die EVT erfolgte bei 6/8 Pat. sofort (Tag 0) und je 1 Pat. an Tag 1 bei Clipversuch und Tag 2 bei verspäteter Diagnose. Nach Einlage einer Ernährungs-sonde erfolgte eine intraluminal Schwammanlage (Esosponge, Braun). Nur im Falle der verspäteten Diagnose erfolgten die ersten Schwammanlagen wegen Abszessformation intramediastinal. Schwammwechsel 2 x/Wo bis zum kompletten endoskopischen Verschluss. Abdeckung mit Breitspektrum-AB iv. Die mittlere

Anzahl der Schwammwechsel betrug 2,9 (1-5) mit mittlerer Dauer der EVT von 10,5 Tagen (3-21). Einstellung: Kontinuierlicher Sog mit 125-175 mm Hg und hoher Intensität. Nach Perforationsverschlusses erfolgte ein stationärer Kostenaufbau. EVT führte in allen 8 Fällen zu einem kompletten Verschluss der Perforation mit langfristiger klinischer Beschwerdefreiheit.

Zusammenfassung Die endoskopische Vakuumtherapie verschließt akute Ösophagusperforationen innerhalb von 1-3 Wochen. Eine intraluminal Positionierung des Schwamms ist bei frischer Perforation ausreichend. Frühe Diagnose und sofortiger Beginn sind zwingend zur Vermeidung von Abszessformationen und zur Induktion eines schnellen Defektverschlusses.

BEST Abstracts: Dünn- und Dickdarm – Grundlagen

Freitag, 18. September 2020, 17:00 - 18:20

PKV 87 p53 orchestrates DNA damage-induced stem cell repression via STING/IFN-I mediated epithelial necroptosis

Autoren Xiang H¹, Rios G¹, Wottawa F¹, Bernardes J¹, Tran F^{1,2}, Welz L¹, Aden K^{1,2}, Rosenstiel P¹

Institut 1 Institute of Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University and University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; 2 Christian-Albrechts-University and University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Department of General Internal Medicine I, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716116

Introduction RNase H2 is responsible to clear incorporated RNA: DNA hybrids and absence of RNase H2 leads DNA damage and formation of dsDNA containing micronuclei, which can activate endogenously cGAS/STING^{1,2}. After dsDNA sensing of cGAS, STING recruits TBK1 and active IRF3, and induce INF-I expression, which leads to downstream events to clear dsDNA³⁻⁵. Chronic DNA damage due to absent of RNase H2 can leads to P53 dependent stem-cell suppression in IEC⁶. To which extent p53 is involved in the DNA-damage related cGAS/STING pathways is unknown. Here, we investigated the impact of cGAS/STING in mediating the p53 dependent stem-cell suppression in *RNase H2b* (*H2b*)^{ΔIEC} mice.

Aims We aim to study the role of STING under DNA damage and figure out the potential function of STING on intestinal stem cell. We hypothesized that STING acts downstream of p53 and mediates stem cell repression under DNA damage.

Methods Using organoids and intestinal IHC from *H2b*^{ΔIEC}/*Tmem173*^{-/-} and *H2b*/*p53*^{ΔIEC} mice to assess STING expression. The impact of STING on stem cell proliferation was assessed via colony formation and EdU-staining. Findings were validated in IHC of mice small intestinal. DSS Colitis was performed to test STING's function on colitis susceptibility. Gene expression signatures were identified via RNA-seq in organoids.

Results Using intestinal organoid we show that epithelial DNA damage induces STING expression in a p53 dependent manner. Epithelial proliferation was restricted by the expression of STING in response to DNA damage in vivo and in vitro. Surprisingly, aged mice presented with spontaneous intestinal carcinogenesis in *H2b*^{ΔIEC}/*Tmem173*^{-/-} mice, which was due to restored stem cell function. In DSS colitis model we observed that DNA damage - induced intestinal inflammation and epithelial proliferation suppression was mediated by STING. Mechanistically, RNA-seq revealed that STING facilitated stem cell restriction via induction of the IFN-I/MLKL pathway and subsequent necroptosis induction.

Conclusion We provide evidence that STING/INF-I pathway is regulated by P53 under DNA damage and thereby coordinates subsequent stem cell restriction in intestinal epithelial. These data can be used to understand the role of STING between inflammatory and carcinogenesis in intestinal.

PKV 88 Beeinträchtigung der IFN γ -abhängigen STAT3 Aktivierung mit Assoziation zur dysregulierten Immunantwort in Monozyten von Patienten mit Colitis ulcerosa

Autoren Cordes F¹, Lenker E², Weinhage T², Spille L², Bettenworth D¹, Schmidt H¹, Varga G², Föll D²

Institut 1 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716117

Einleitung Der JAK/STAT Inhibitor Tofacitinib wurde aufgrund seiner Effektivität für die Behandlung der Colitis ulcerosa (CU), nicht aber des Morbus Crohn (MC), zugelassen. Dies deutet auf eine unterschiedliche Beteiligung des JAK/STAT Signalweges in der Pathogenese beider Krankheitsentitäten hin; eine systematische Analyse des JAK/STAT Signalweges in inflammatorischen Zellen von CU und MC Patienten wurde bisher nicht durchgeführt. Monozyten sind an vielen pro- und anti-inflammatorischen Immunprozessen beteiligt, teilweise durch Aktivierung des JAK/STAT Signalweges.

Ziele Untersuchung der IFN γ -abhängigen STAT Aktivierung und assoziierter Signalwege in Monozyten von Patienten mit aktiver CU und MC.

Methodik Blutproben von Patienten mit aktiver CU (n=24) und MC (n=24) sowie gesunden Kontrollen (HC; n=18) wurden zur Isolation von peripheren Monozyten gesammelt. Nach IFN γ -Aktivierung \pm vorherige Tofacitinib Inhibition wurden STAT-Phosphorylierung, Zytokinproduktion und Phänotyp sowie Induktion von Foxp3⁺-regulatorischen T-Zellen (Tregs) in Ko-Kulturen analysiert.

Ergebnis Unstimulierte CU Monozyten zeigten eine deutlich höhere Frequenz von pSTAT1⁺ und pSTAT3⁺ Zellen, wohingegen IFN γ Stimulation eine signifikant geringere STAT3 Aktivierung in CU Monozyten verglichen mit MC und HC induzierte. Weiterhin zeigten sich in CU im Gegensatz zu MC Monozyten nach IFN γ Stimulation erniedrigte IL-10 und CD39 Level sowie eine gehemmte Treg Induktion bei erhöhter Sekretion von IL-12 und IL-23 im Vergleich zu HC. Tofacitinib induzierte eine stärkere Inhibition von inflammatorischen Zytokinen (IL-6, TNF α , IL-12, IL-23) in CU Monozyten verglichen mit MC.

Schlussfolgerung Die IFN γ -abhängige Aktivierung des JAK/STAT Signalweges ist in Monozyten von CU Patienten beeinträchtigt und geht mit einer gestörten Balance zwischen STAT1 und STAT3 sowie der Induktion von proinflammatorischen Monozyten einher. Zudem hat Tofacitinib einen stärkeren regulatorischen Einfluss auf CU Monozyten verglichen mit MC. Zusammenfassend deuten unsere Daten auf eine stärkere inflammatorische Beteiligung des JAK/STAT Signalweges in der Pathogenese der CU verglichen mit MC, welche aus einer gehemmten regulatorischen STAT3 Aktivierung als Gegenspieler der STAT1-induzierten Inflammation resultieren könnte.

PKV 89 SARS-CoV-2 infection of the intestinal tract modelled in human pluripotent stem cell-derived intestinal organoids

Autoren Krüger J¹, Groß R², Konzelmann C², Müller J², Münch J¹, Kleger A¹

Institut 1 University Hospital Ulm, Internal Medicine 1, Ulm, Deutschland; 2 University Hospital Ulm, Institute of Molecular Virology, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716118

The COVID-19 pandemic, caused by beta-corona-virus SARS-CoV-2, has spread to over 180 countries worldwide and poses a severe health risk to the global population. While the most common symptoms are fever, cough and in severe cases pneumonia, about 10 % of patients also show a variety of gastrointestinal symptoms like diarrhoea, vomiting and abdominal pain. Additionally, high titers of the virus can be detected in faeces of patients, even long after nasopharyngeal swabs are tested negative. It is therefore of high interest to not

only investigate the viral effects on the lung, but also to take a closer look at the effects of SARS-CoV-2 in the gastrointestinal tract. Immune histological stainings of different tissues and organs of the GI tract showed strong expression of the viral entry receptor ACE2 especially in the small intestine. To investigate whether the virus is able to infect and replicate in intestinal tissue, human stem cell derived intestinal organoids were used. Compared to intestinal cell lines cultivated in monolayer, organoids have the advantage of forming complex 3D structures with different compartments and generating not only one but all cell types of the intestine. Just like in primary tissue, a strong expression of ACE2 was detectable in intestinal organoids. Organoids were infected with wildtype SARS-CoV-2 and analysed after different time points for infection. 24 h after infection, viral spike protein was already detectable in the organoids, however only in a small proportion of cells. After 48 h the virus had spread throughout around 70 % of the cells, indicating that it cannot only infect but also successfully replicate in intestinal organoids. Infected cells showed signs of cell death and the morphology of organoids was visibly disturbed by the presence of the virus. The data suggest that intestinal organoids can be used as a tool to investigate the effects of SARS-CoV-2 infection in the gastrointestinal tract *in vitro* and to test potential compounds and inhibitors that might be able to inhibit viral infection or replication.

PKV 90 Eine Rolle der selektiven ER-Phagie in intestinaler Homöostase und Entzündung?

Autoren Imm S¹, Tran F^{1,2}, Schaade A¹, Stengel S¹, Aden K^{1,2}, Hübner A³, Hussein A³, Đikić I^{4,5,6}, Hübner C³, Rosenstiel P¹

Institut 1 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Kiel, Institut für Klinische Molekularbiologie, Kiel, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Jena, Institut für Humangenetik, Jena, Deutschland; 4 Goethe-Universität Frankfurt, Institut für Biochemie II, Frankfurt am Main, Deutschland; 5 Goethe-Universität Frankfurt, Buchmann Institut für Molekulare Biowissenschaften, Frankfurt am Main, Deutschland; 6 Max Planck Institut für Biophysik, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716119

Einleitung Fehlerhafte Autophagie, durch Mutationen in Risikogenen für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie *ATG16L1*, begünstigt IL-22/STING-abhängige Typ-I-Interferon Expression, welche zu großflächiger Nekroptose des Epithels führt (Aden et al., *J Exp Med*, 2018). Welche Rolle dabei Organellspezifische Autophagieprozesse spielen, ist unklar. ER-Phagie beschreibt die selektive Autophagie des endoplasmatischen Retikulums und ist ein relevanter Zellmechanismus, der mit einigen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird, z.B. mit neurologischen Defekten und Kolonkarzinomen. Ein Zusammenhang mit CED wurde noch nicht beschrieben.

Ziele Ziel ist es, die Rolle der ER-Phagie in Homöostase und Entzündung im Darmepithel, anhand des ER-Phagie Rezeptors family with sequence similarity 134 member B (FAM134B), zu untersuchen. Wir vermuten, dass der Verlust dieses Gens, analog zu dem von *ATG16L1*, erhöhte intestinale Expression von IFN-I und weiteren Entzündungssignalen mit sich zieht und so zu Zelltod führt. Eine weitere Hypothese ist, dass *FAM134B*-Defizienz und die dadurch defekte ER-Phagie zu fehlerhafter Sekretion führt.

Methoden Wir entwickelten mit CRISPR/Cas9-Technologie *Fam134b*-knockout (KO) Zelllinien in der murinen epithelialen Zelllinie MODE-K und erzeugten intestinale Organoiden aus *Fam134b*-KO Mäusen (*Fam134b*^{-/-}).

Ergebnisse *In vivo* wird *Fam134b* in experimentellen Koltismodellen (DSS-Kolitis) in Wildtyp-Mäusen stark im Darmepithel herunterreguliert. Zudem wird die *Fam134b*-Expression durch verschiedene Zytokine und mikrobielle Metabolite *in vitro* herunterreguliert.

Fam134b-KO-Zellen zeigen schon unter basalen Bedingungen eine erhöhte IFN-I- und Entzündungsmarker-Expression, was mit einer konstitutiven Aktivierung des STING Signalweges einhergeht. Unter ER-Stress zeigt sich eine noch höhere

IFN-I-Expression und vermehrte Zelltodrate in *Fam134b*-KO-Zellen. Ein gleichzeitiger STING-Knockdown konnte diese ER-Stress-induzierte Expression von IFN-I in *Fam134b*-KO-Zellen blockieren.

Schlussfolgerung Unsere Daten deuten auf eine Rolle der ER-Phagie in intestinaler Homöostase hin, da Verlust von *Fam134b* die Entzündungssignale im Darmepithel verstärkt. Weitere Studien sind nötig, um diese Ergebnisse zu untermauern und diesen potenziellen Pathomechanismus aufzudecken.

PKV 91 Der Verlust von intestinal epithelalem SETDB1 führt zu fehlender Repression endogener Retroviren, Genotoxizität und intestinaler Entzündung

Autoren Južnić L^{1,2}, Peuker K^{1,2}, Strigli A^{1,2}, Brosch M^{1,2}, Herrmann A^{1,2}, Häslér R³, Koch M^{1,2}, Matthiesen L^{1,2}, Zeissig Y⁴, Löscher B.-S³, Nuber A⁵, Schotta G⁵, Neumeister V⁶, Chavakis T⁶, Kurth T⁷, Lesche M⁸, Dahl A⁸, von Mässenhausen A^{9,10}, Linkermann A^{9,10}, Schreiber S^{3,11}, Aden K^{3,11}, Rosenstiel P³, Franke A³, Hampe J^{1,2}, Zeissig S^{1,2}

Institut 1 Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD), Technische Universität (TU) Dresden, Dresden, Deutschland; 2 University Medical Center Dresden, Technische Universität (TU) Dresden, Department of Medicine I, Dresden, Deutschland; 3 Institute of Clinical Molecular Biology (IKMB), Christian-Albrechts-University of Kiel, University Hospital Schleswig-Holstein (UKSH), Kiel, Deutschland; 4 University Medical Center Dresden, Technische Universität (TU) Dresden, Department of General Pediatrics, Dresden, Deutschland; 5 Biomedical Center, Faculty of Medicine, LMU Munich, Division of Molecular Biology, München, Deutschland; 6 Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center Dresden, Technische Universität (TU) Dresden, Dresden, Deutschland; 7 Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB), Technology Platform, Technische Universität (TU) Dresden, Dresden, Deutschland; 8 DRESDEN-concept Genome Center, c/o Center for Molecular and Cellular Bioengineering, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland; 9 BIOTEchnology Center, TU Dresden, Dresden, Deutschland; 10 University Medical Center Dresden, Technische Universität (TU) Dresden, Division of Nephrology, Department of Medicine III, Dresden, Deutschland; 11 University Medical Center Schleswig-Holstein, Department of Internal Medicine I, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716120

Einleitung und Ziele Das intestinale Epithel spielt eine zentrale Rolle in der Resorption von Nahrungsbestandteilen sowie der Erhaltung der intestinalen Barrierefunktion und der Prävention intestinaler Entzündung. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Bedeutung von SETDB1, einer Histon-Methyltransferase die zur Heterochromatin-Bildung und Repression der Genexpression beiträgt, in der intestinalen Homöostase und bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED).

Methodik Mäuse mit konstitutiver (*Villin-Cre*) oder Tamoxifen-induzierter (*Villin-Cre^{ERT2}*) Deletion von *Setdb1* in intestinalen Epithelzellen wurden untersucht. Zusätzlich wurde die Expression von *SETDB1* in CED-Patienten und die Abundanz von genetischen *SETDB1* Varianten in gesunden Kontrollen und CED-Patienten untersucht.

Ergebnisse Die konstitutive Deletion von *Setdb1* in Mäusen war verbunden mit embryonaler Letalität. Die Tamoxifen-induzierte Deletion von *Setdb1* in adulten Mäusen führte zu Defekten in der Epithelzeldifferenzierung, Barriestörung, intestinaler Entzündung und Mortalität. Mechanistische Studien konnten zeigen, dass ein Verlust von *Setdb1* im intestinalen Epithel zu einer fehlenden Repression von endogenen Retroviren führt, was mit genomischer Instabilität, DNA-Schäden und p53-Akkumulation sowie Zelltod intestinaler Stammzellen verbunden ist. CED-Patienten zeigten mehrheitlich keine Veränderung der intestinalen *SETDB1*-Expression. Jedoch konnte gezeigt werden, dass seltene *missense*- und *loss of function*-Varianten von *SETDB1* in CED-Patienten verglichen mit gesunden Personen überrepräsentiert sind.

Schlussfolgerung Unsere Daten zeigen eine zentrale Rolle von SETDB1 in der Erhaltung der genomischen Stabilität von intestinalen Epithelzellen sowie der

intestinalen Homöostase. Das Vorliegen seltener, mutmaßlich mit Funktionseinschränkung verbundener *SETDB1*-Varianten bei CED-Patienten deutet möglicherweise auf einen kausalen Beitrag zur Pathogenese intestinaler Inflammation hin.

PKV 92 Y chromosome loss is a frequent event in Barrett's adenocarcinoma and associated with poor outcome

Autoren Löser H¹, Wölwer C¹, Alakus H², SH Chon², Zander T³, Büttner R¹, Hillmer A¹, Bruns C², Schröder W², Gebauer F², Quaaas A¹

Institut 1 Universitätsklinik Köln, Institut für Pathologie, Köln, Deutschland; 2 Universitätsklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, Köln, Deutschland; 3 Universitätsklinik Köln, Innere Medizin I, CIO ABCD, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716121

Introduction The loss of the Y chromosome in various malignant diseases has been described previously. There are no reliable information on the actual frequency, significance and homogeneity of Y chromosome loss (LoY) in esophageal adenocarcinoma (EAC).

Aim The study analyzed the relevance of the Y chromosome in EAC.

Material and methods 400 male EAC including lymph-node metastases were analyzed with commercially available Y chromosome specific fluorescence in-situ probes. The results were correlated with molecular and immunohistochemical markers and clinicopathological aspects.

Results The entire cohort (n=400) showed a singular LoY of one chromosome arm in 1.0% (q-arm) and 2.8% (p-arm), complete LoY in 52.5%. LoY was strongly associated with shortened overall-survival (OS). Patients with preserved Y chromosome had a median OS of 58.8 months, patients with LoY an OS of 19.4 months (p < 0.001). Multivariate analysis showed LoY as an independent prognostic marker with a hazard ratio of 1.835 (95% CI 1.233 - 2.725). LoY correlated with TP53 mutations (p = 0.003), KRAS amplification (p = 0.004), loss of ARID1a (p = 0.045) and presence of LAG3 (p = 0.018).

Conclusions Loss of the Y chromosome is a very common phenomenon in EAC. The LoY is heterogeneously distributed within the tumor, but corresponding lymph node metastases frequently show homogeneous LoY, indicating a selection and metastasizing advantage with poor prognosis. Also, an influence on the tumor microenvironment is likely. To date, the male predominance of EAC (7 - 9:1) is unclear, so genetic explanatory models are favored. Our data suggest that LoY has to be seen in a larger functional context. Understanding this context may shed light on the gender bias of EAC incidence.

PKV 93 Plasticity in adult Dclk1+ intestinal neuronal and glial cells facilitates regeneration and ganglionic cellular homeostasis

Autoren Middelhoff M¹, Valenti G², Tomassoni L³, Laise P³, Takahashi R², Nienhüser H⁴, Finlayson M³, Belin B², Renz B⁵, Westphalen B⁶, Quante M¹, Sims P³, Califano A³, Rao M⁷, Gershon M⁸, Wang T²

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland; 2 Columbia University, Digestive and Liver Diseases, New York, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Columbia University, Department of Systems Biology, New York, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 Universität Heidelberg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg, Deutschland; 5 LMU Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 6 LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Deutschland; 7 Boston Children's Hospital, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika; 8 Columbia University, Department of Pathology and Cell Biology, New York, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0040-1716122

Background and aims Dclk1 is a kinase expressed in neural progenitor cells during murine neuronal development. Its reported presence in adult enteric ganglia suggests it may label cells with a similar degree of cellular plasticity. Hence, we aimed to elucidate the cellular identity of adult ganglionic Dclk1+ cells and their response to acute injury and increased serotonergic signaling.

Methods Myenteric Dclk1+ cells were identified by immunostaining with inverted or confocal microscopy. Dclk1-CreERT2 mice were employed for lineage tracing and genetic ablation studies. Whole body irradiation was employed as an acute injury model. Flow cytometry analysis using cd49b antibody staining facilitated single cell sorting and RNA sequencing of adult Dclk1+ ganglionic cells. SSRI treatment (Fluoxetine) was employed to increase serotonergic signaling.

Results During murine gut development, Dclk1 labels p75NTR-positive migrating neural crest cells and entirely traces enteric ganglia. The adult ganglionic Dclk1 lineage is heterogeneous, and stainings with the cell surface marker cd49b facilitated its separation into Dclk1+/nNOS+ and Dclk1+/Calb+ neurons next to Dclk1+/s100b+ and Dclk1+/Fapb7+ glia. Interestingly, Dclk1+ neurons and glia resist acute irradiation injury. Single-cell RNAseq analysis revealed that in response to acute injury Dclk1+ neurons upregulated ganglionic metabolism, while Dclk1+ glia upregulated neuro-immune crosstalk in a putative 5HT3a-dependent manner. This response appears essential to govern ganglionic regeneration, as simultaneous genetic ablation of the Dclk1 lineage confers ganglionic cell loss. Increased serotonergic tone, however, revealed proliferative potential in Dclk1+/s100b+ glial and Dclk1+/Calb+ neuronal cells, thus evidencing a possible dual role of serotonergic agonism on Dclk1+ ganglionic cells.

Conclusion Dclk1 labels progenitor cells of the murine developing enteric nervous system. Adult Dclk1+ ganglionic cells are heterogeneous and committed to neuronal and glial differentiation, and appear essential for ganglionic regeneration. In addition, increased serotonergic signaling revealed proliferative potential in Dclk1+ glia and neurons, thus revealing a hitherto unprecedented cellular plasticity in adult enteric ganglia.

PKV 94 Mikrobielle Regulation von Hexokinase 2 koordiniert mitochondrialen Metabolismus und Zelltod bei akuter Colitis

Autoren Hamm J¹, Hinrichsen F¹, Mishra N², Shima K³, Sommer N², Klischies K², Prasse D⁴, Tremaroli V⁵, Basic M⁶, Häslér R², Schröder L², Schmitz-Streit R⁴, Stecher B⁷, Rupp J³, Bäckhed F⁵, Rosenstiel P⁸, Sommer F⁸

Institut 1 Institut für Klinische Molekularbiologie/Christian-Albrechts-Universität *geteilte Erstautorenschaft, Kiel, Deutschland; 2 Institut für Klinische Molekularbiologie/Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Deutschland; 3 Institut für Infektiologie und Mikrobiologie/Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; 4 Institut für Allgemeine Mikrobiologie, Kiel, Deutschland; 5 Institut für Molekulare und Klinische Medizin/Universität Göteborg, Göteborg, Schweden; 6 Institut für Labortier-Wissenschaften und Zentrale Tierhaltung/Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 7 Max von Pettenkofer Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie/Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; 8 Institut für Klinische Molekularbiologie/Christian-Albrechts-Universität *geteilte Letztautorenschaft, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716123

Einleitung Hexokinase (HK) katalysiert den ersten Schritt der Glykolyse und ist hierdurch geschwindigkeitslimitierend. HK2 ist in der Mucosa von Colitis Ulcerosa-Patienten verstärkt exprimiert [1.]. Zusätzlich zu seiner metabolischen Funktion wurde HK2 als neuartiger Mustererkennungszepetor für bakterielles Peptidoglykan identifiziert [2].

Ziele Ziel der Studie war es, die Funktion von HK2 bei intestinaler Entzündung zu untersuchen, sowie die Rolle von HK2 für Wirt-Mikrobiota-Interaktionen im Darm zu charakterisieren.

Methodik Hierfür haben wir Mäuse mit einem konditionalen Knockout für *Hk2* in intestinalen Epithelzellen (*Hk2^{ΔIEC}*) generiert und in einem Dextran-Natriumsulfat-Modell zur Induktion einer experimentellen Colitis getestet. Ebenso wurden intestinale Organoiden aus *Hk2^{ΔIEC}*-Mäusen, eine mit CRISPR-Cas9 *Hk2*-deletierte Caco-2 Zelllinie (Caco-2^{ΔHk2}), sowie mit spezifischen Bakterien kolonisierte Mäuse genutzt.

Ergebnis *Hk2^{ΔIEC}*-Mäuse waren weniger anfällig gegenüber akuter Colitis, was mit vermindertem epithelialen Zelltod einherging. Die Expression von Peptidylprolyltransferase F (*Ppif*) zeigte sich als herunterreguliert. *Ppif* ist ein Bestandteil des mitochondrialen Porenkomplexes und beeinflusst im Zusammenhang mit HK2 eine Zelltod-Induktion. Eine metabolische Flussanalyse mittels Seahorse ergab, dass die mitochondriale Aktivität in Caco-2^{ΔHk2} Zellen verändert war. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass das intestinale Mikrobiom die HK2-Expression und Aktivität beeinflusst. Wir identifizierten den bakteriellen Metaboliten Butyrat als starken Repressor von *Hk2* und *Ppif*. Eine Ernährungsintervention mit Butyrat während akuter Colitis reduzierte die Entzündungsreaktion und den epithelialen Zelltod in Abhängigkeit von HK2.

Schlussfolgerung Unsere Daten zeigen, dass die Deletion von HK2 im intestinalen Epithel protektiv ist. Der mikrobielle Metabolit Butyrat reprimiert die HK2 Expression und der bekannte protektive Effekt von Butyrat wird in Abhängigkeit von HK2 vermittelt.

[1] Taman H. et al., *Genome-wide DNA Methylation in Treatment-naive Ulcerative Colitis*. J Crohns Colitis, 2018. 12(11): p. 1338–1347.

[2] Wolf A.J. et al., *Hexokinase Is an Innate Immune Receptor for the Detection of Bacterial Peptidoglycan*. Cell, 2016. 166(3): p. 624–636.

DGVS

P 001 Evaluation der Fixierung von Ösophagus-Stents mit einem neuen Clipsystem (stentfix OTSC®)

Autoren Schiemer M, Schmidt A, Schwacha H, Schultheiss M, Thimme R, Kuellmer A

Institute 1 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716124

Einleitung Eine der häufigsten Komplikationen nach Platzierung von Ösophagus-Stents ist die Migration. Diese tritt in Abhängigkeit von Indikation, Lage und Stenttyp in bis zu einem Drittel der Fälle auf. Die Fixierung selbstexpandierender Metallstents (SEMS) mit *Over-The-Scope* Clips (OTSC®) als *Off-Label-Use* hat in kleineren Fallserien vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Für dieses Anwendungsgebiet steht nun ein modifiziertes System (stentfix OTSC®, Ovesco Endoscopy AG, Tübingen) zur Verfügung.

Ziele Ziel dieser Fallserie ist die Evaluation des stentfix OTSC® Systems bei Ösophagus-SEMS-Einlagen in verschiedenen Indikationen.

Methodik Es erfolgte eine retrospektive Fallanalyse. Von 02/2019 bis 03/2020 wurden am Universitätsklinikum Freiburg bei 12 Patienten insgesamt 15 ösophageale SEMS-Einlagen mit Einsatz des stentfix OTSC® Systems durchgeführt. Die Indikationen zur Stenteinlage reichten von malignen Ösophagusstenosen mit Dysphagie (n=5), über iatrogene oder maligne Ösophagusperforationen (n=5), bis hin zu Insuffizienzen von Ösophagojejunostomien (n=2). Als Parameter wurden erfasst: Technischer Erfolg, Prozedur-assoziierte Komplikationen, Stentverweildauer, Stentmigration und daraus resultierende Folgeeingriffe. Zur Anwendung kamen partiell- (n=8) und vollgecoverte (n=7) Ösophagusstents.

Ergebnisse Die Applikation des stentfix OTSC® war in allen Fällen technisch erfolgreich und gelang ohne Komplikationen während der Prozedur. Die Stentverweildauer lag im Median bei 23 Tagen (1-137 Tage). In 3 von 15 Fällen erfolgte die Clipapplikation nach Migration eines zuvor platzierten Stents; in allen anderen Fällen wurde eine primärprophylaktische Fixierung durchgeführt. In 85 Prozent der Fälle (13 von 15) konnte eine Stentmigration verhindert werden. Bei palliativer Stentversorgung konnten Folgeeingriffe durch das Auftreten einer Stentmigration in allen Fällen vermieden werden. Bei 7 von 15 Patienten

wurde eine geplante Stent-Extraktion durchgeführt. Diese konnte in allen Fällen komplikationslos erfolgen. Nur in einem Fall war hierfür eine Fragmentierung des Clips notwendig.

Schlussfolgerung Die Anwendung des stentfix OTSC® Systems ist einfach und sicher. Eine Stentmigration konnte in 85 Prozent der Fälle verhindert werden.

P 002 Interaktion zwischen *Helicobacter pylori* und der miR-146a Expression in der Magenmukosa und Immunzellen

Autoren Thon C¹, Kandulski A¹, Schirrmeister W¹, Bornschein J^{1,2}, Jechorek D³, Weigt J¹, Malfertheiner P¹, Link A¹

Institut 1 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg,

Deutschland; 2 Translational Gastroenterology Unit, John-Radcliffe-Hospital, Oxford-University-Hospitals, Oxford, Vereinigtes Königreich; 3 Institut für Pathologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716125

Einleitung Die *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) Gastritis ist eine Infektionskrankheit, die mit einer Deregulation verschiedener Signalwege einhergeht. Der Interaktion mit dem Immunsystem wird dabei eine besondere Bedeutung zugespielt. Durch diese Interaktion könnten zahlreiche Prozesse beispielsweise auf mikroRNA Ebene aktiviert werden, jedoch ist es noch nicht vollständig verstanden. **Ziele** Ziel der Studie war es den Einfluss der *H.pylori* Infektion auf die inflammatorische miR-146a in Hinblick auf das Magenepithel und die Immunzellen in ex vivo und in vitro zu charakterisieren.

Methodik Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden die Magenbiopsien detailliert histologisch und mikrobiologisch evaluiert (n=245). Die *H.pylori* Isolate wurden auf *cagA* und *vacA* Polymorphismen charakterisiert. Zusätzlich wurden CD4+ Zellen aus dem Blut und Magenbiopsien von Patienten (n=11) mittels MACS isoliert. Zusätzlich wurden *in vitro* AGS Zellen mit verschiedenen *H. pylori* Stämmen co-kultiviert. Die Expression von miR-146a, *FOXP3*, *IL-17A* und *RORγT* wurde quantifiziert.

Ergebnis Die Expression von miR-146a korrelierte mit der *H. pylori* Infektion der Magenmukosa. *H. pylori* Virulenzfaktoren *cagA* bzw. *vacA* s und m hatten keinen signifikanten Einfluss auf die miR-146a Expression in der Magenmukosa. Es bestand eine positive Korrelation zwischen der Infiltration von neutrophilen Granulozyten und der Lymphozyteninfiltration mit der miR-146a Expression. In vitro miR-146 Expression war vor allem auf die mukosalen Immunzellen zurückzuführen und die AGS Zellen hatten nur ein grenzwertiges Detektionslevel. MiR-146a Expression war signifikant höher in isolierten mukosalen CD4+ als in CD4- Zellen ex vivo und es bestand eine positive Korrelation mit *FOXP3* und *RORγT*. Der *H.pylori*-Status von Patienten hatte keinen Einfluss auf die Expression von miR-146a oder Th17- oder Treg Zellmarkern.

Schlussfolgerung Die *H. pylori* Infektion ist mit einer Infiltration von miR-146a-expressierenden Zellen assoziiert. Die mukosale Expression ist vor allem auf die CD4+ Zellen zurückzuführen und scheint eher unabhängig von den *H. pylori* Virulenzfaktoren *cagA* und *vacA* zu sein. Die Rolle von miR-146a in Th17 und Treg Zellen und dessen prognostische Bedeutung sollten zukünftig geklärt werden.

P 003 Die Refluxösophagitis ist ein Risikofaktor für das Auftreten von periösophagealen Läsionen nach Vorhofflimmerablation

Autoren Cordes F¹, Ellermann C², Dechering D², Frommeyer G², Kochhäuser S², Lange P², Pott C³, Lenze F¹, Kabar I¹, Schmidt H¹, Eckardt L², Ullerich H¹

Institut 1 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Münster, Kardiologische Klinik II -

Elektrophysiologie, Münster, Deutschland; 3 Schüchtermann-Klinik, Department für Kardiologie, Bad Rothenfelde, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716126

Einleitung Die Pulmonalvenenisolation (PVI) mittels Kryoenergie ist eine sichere und effiziente Therapie zur Behandlung von Vorhofflimmern (VHF). Es konnte bereits gezeigt werden, dass vorbestehende gastroösophageale Pathologien das Risiko für die Entstehung von VHF steigern können. Bisher wurde allerdings das Auftreten von vorbestehenden Pathologien des oberen Gastrointestinaltraktes (GIT) und deren Einfluss auf die Sicherheit der PVI in VHF Patienten noch nicht untersucht.

Ziele Ziel dieser Studie ist die systematische Erfassung von vorbestehenden Pathologien des oberen GIT in VHF Patienten vor PVI und die Auswirkung auf das Ergebnis der PVI.

Methodik 71 Patienten mit VHF, die Teil der MADE-PVI Studie waren, wurden in diese Studie eingeschlossen. Ösophagogastroduodenoskopie und Endosonographie wurden prospektiv vor und nach PVI zur Erfassung von vorbestehenden Pathologien des oberen GIT sowie von postinterventionellen mediastinalen und ösophagealen Veränderungen durchgeführt. 14 Patienten hatten bekannte Vorerkrankungen des oberen GIT und wurden bereits vor PVI mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) therapiert.

Ergebnis In 35 Patienten (49%) konnten klinisch relevante Zufallsbefunde des oberen GIT vor PVI erfasst werden. Patienten über 50 Jahre zeigten signifikant häufiger Zufallsbefunde als jüngere Patienten ($p=0.007$). Eine vorbestehende Refluxösophagitis konnte als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von PVI-assoziierten periösophagealen Läsionen ermittelt werden ($p=0.041$). Entsprechend zeigten Patienten mit vorbestehender PPI-Therapie ein deutlich geringeres Auftreten von PVI-assoziierten periösophagealen Läsionen ($p=0.036$).

Schlussfolgerung Patienten mit VHF und vorbestehender Refluxösophagitis weisen ein erhöhtes Risiko für PVI-assoziierte periösophageale Läsionen auf, während eine vorbestehende PPI-Therapie mit einem verminderten Risiko assoziiert ist. Da PVI-assoziierte periösophageale Läsionen als Surrogatparameter für ein erhöhtes Risiko für die seltene aber schwerwiegende Komplikation der ösophagoatrialen Fistel gewertet werden, deuten unsere Daten auf einen therapeutischen Effekt der präinterventionellen PPI-Therapie zur Vermeidung von PVI-assoziierten Komplikationen hin.

German Clinical Trials Register (DRKS00016006).

P 004 Eosinophile Ösophagitis - Klinische, endoskopische und histologische Scoringssysteme bei Erstdiagnose nach Remissionsinduktion und in Remissionserhaltung unter topischen Corticosteroiden

Autoren [NJ Lorenz¹](#), [Link A¹](#), [Thon C¹](#), [Czapiewski P²](#), [von Arnim U¹](#)

Institut 1 Otto-von-Guericke-Universität Medizinische Fakultät

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland; 2 Otto-von-Guericke-Universität Medizinische Fakultät Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Pathologie, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716127

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) stellt eine chronisch-entzündliche, allergen-/immunvermittelte Erkrankung der Speiseröhre dar. Sie geht klinisch mit dysphagischen Symptomen und histologisch mit einer eosinophil-dominanten Entzündung einher.

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität existieren klinische (Straumann Dysphagia Index, SDI), endoskopische (EREFS) und histologische (EoE-HSS) Scoringssysteme. Topische Corticosteroide (tCS) sind effektiv in der Remissionsinduktion (RI) und -erhaltung (RE) bei aktiver EoE. Häufig korrelieren jedoch Symptome und endoskopische sowie histologische Befunde nicht miteinander. Korrelation des SDI, EREFS und EoE-HSS bei Erstdiagnose (ED) einer EoE, nach RI und in RE mit tCS untereinander sowie im Verlauf der Therapie.

Retrospektive Kohortenanalyse von 2006-2020 bei Patienten mit einer aktiven EoE mit Follow-Up-Intervallen bis zu 6 Jahren. Die Erhebung des SDI, EREFS und EoE-HSS erfolgte zum Zeitpunkt ED, nach RI und in RE (*Definition: Remission: ≤ 15 Eos/HPF und Reduktion SDI ≥ 3*). Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik, Friedman-Test und Bonferroni-Korrektur.

Zum Zeitpunkt der RI konnten alle Scores bei 29 von 60 Patienten (62% männlich, mittleres Alter 48) analysiert werden. Alle EoE-Patienten wurden im Mittel über 13 Wochen bis zur RI mit tCS behandelt. 19 vollständige Datensätze wurden in RE nach einer mittleren Therapiedauer mit tCS von 21 Monaten ausgewertet. Signifikante Korrelationen zeigt der EREFS zum EoE-HSS bei RI (Spearman-Korrelation $r=0,56$; $p=0,013$) sowie bei RE ($r=0,61$; $p=0,006$). Der paarweise Vergleich mittels Bonferroni-Korrektur ergibt signifikante Unterschiede zwischen ED und RI für SDI ($r=-0,035$; $p < 0,001$) und EoE-HSS ($r=0,268$; $p=0,028$), jedoch nicht für EREFS. Keine statistischen Signifikanzen der drei Scores wurden zwischen RI und RE detektiert.

Klinische, endoskopische und histologische Scores zur Bestimmung der Aktivität bei EoE korrelieren bei ED nicht untereinander.

Der Vergleich der jeweiligen Scoringssysteme im Verlauf der Induktionstherapie erbringt signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten ED und RI symptomatisch und histologisch, jedoch nicht in der RE unter tCS-Therapie.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Effektivität der tCS in der RI- und RE-Therapie der aktiven EoE.

P 005 Diagnostik von Helicobacter pylori: wird die Relevanz suppressiver Bedingungen überschätzt? Die Wertigkeit einer Follow-up-Untersuchung nach Beendigung der suppressiven Bedingungen

Autoren [Knoop RF](#), [Ellenrieder V](#), [Neesse A](#), [Kunsch S](#)

Institute 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und

Gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716128

In der klinischen Praxis wird während einer Gastroskopie (ÖGD) oft unter Helicobacter pylori (H.p.) suppressiven Bedingungen auf H.p. getestet. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der Leitlinien, die postulieren, dass die Test-Qualität insb. durch Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI), obere gastrointestinale Blutungen oder antibiotische Therapien eingeschränkt ist.

Es werden H.p.-suppressiven Bedingungen aller Patienten, die an unserem Zentrum einer elektiven ÖGD zugeführt werden, evaluiert. Patienten mit negativem Test-Ergebnis unter suppressiven Bedingungen werden nach Beendigung dieser erneut auf H.p. getestet, um die Rate der unter suppressiven Bedingungen falsch-negativen Testergebnisse zu detektieren.

Für die Studie wird an der Universitätsmedizin Göttingen über 6 Monate jede elektive ÖGD eingeschlossen und die suppressiven Bedingungen erfasst. Sofern gemäß Leitlinie indiziert, wird die H.p.-Diagnostik immer mit Histologie und Helicobacter-Urease-Test (HUT) nach der Sydney-Klassifikation durchgeführt. Anschließend werden alle, die unter suppressiven Bedingungen ein negatives Ergebnis zeigten, nach Beendigung derselben zur erneuten H.p.-Diagnostik mittels ¹³C-Atemtest eingeladen.

Es wurden bisher 285 Patienten unter suppressiven Bedingungen negativ getestet. Bei 45 (20,5 %) war das Beenden suppressiver Maßnahmen nicht möglich. Es konnten 65 (22,8 %) zur erneuten Diagnostik ohne suppressive Bedingungen gewonnen werden. Hiervon zeigten 64 (98,5 %) ein wiederholt negatives Ergebnis, nur 1 Ergebnis (1,5 %) war positiv.

Die Leitlinien empfehlen die H.p.-Diagnostik unter nicht-suppressiven Bedingungen. Gleichwohl ist dies nicht immer mit der klinischen Wirklichkeit in Einklang zu bringen. Insb. das Pausieren eines PPIs ist oft nicht realisierbar. Der Literatur folgend müsste dies zu einer erhöhten Rate von falsch-negativen Testergebnissen führen. Interessanterweise können wir dies in unserem Kollektiv nicht bestätigen. Vielmehr präsentieren bisher fast alle nach Beendigung der suppressiven Bedingungen nochmals Getesteten erneut negative Ergebnisse.

Wir können zeigen, dass die Gefahr falsch-negativer Testergebnisse unter suppressiven Bedingungen vielleicht überschätzt wird. Dies würde die tägliche klinische Praxis der H.p. Diagnostik entscheidend erleichtern.

P 006 Bundesweite, multizentrische Studie zur Behandlung mit Teduglutid bei Kurzdarmpatienten in Deutschland - Erkenntnisse aus einem Patientenversorgungsprogramm

Autoren Pevny S¹, Wehkamp J², Zopf Y³, HJ Herrmann³, Lamprecht G⁴, Jacob T⁴, Schiefke J⁵, MW von Websky⁶, Büttner J¹, Blüthner E¹, Tacke F¹, UF Pape^{1,7}, Maasberg S⁷

Institut 1 Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 2 Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Innere Medizin 1, Tübingen, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Hector-Center für Ernährung, Bewegung und Sport, Erlangen, Deutschland; 4 Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Rostock, Deutschland; 5 Klinikum St. Georg gGmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetologie und Endokrinologie, Leipzig, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland; 7 Asklepios Klinik St. Georg, Innere Medizin und Gastroenterologie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716129

Einleitung Das GLP-2 Analogon Teduglutid (TED) ist eine neue Behandlungsoption für Patienten mit Kurzdarmsyndrom und chronischem Darmversagen (cIF) unter parenteraler Versorgung (PS). Im Rahmen eines nationalen Monitoringprogrammes werden Anwendung und Wirkung des intestinotrophen Medikaments von einem häuslichen Pflegedienst fortlaufend dokumentiert.

Ziele Auswertung von Behandlungscharakteristika und Outcomeparametern aus der Routineversorgung.

Methodik Statistische Analysen (Friedman-Test, ANOVA mit Messwdh.) wurden mit SPSS durchgeführt (data cut: 04-2020).

Ergebnisse Es wurden 52 TED-behandelte Patienten aus 6 cIF-Zentren eingeschlossen. Ursachen des cIF waren chron. entzündliche (n=21) oder vaskuläre Erkrankungen (n=15), Ileus (n=5), Abdominaltrauma (n=5) und andere (n=6). Die mediane Reisedistanz zw. Patientenwohnsitz und cIF-Zentrum betrug 85 [4-594] km. Zu TED-Beginn erhielten 49/52 Patienten PS, drei davon ohne Makronährstoffe. Die Mehrheit der Patienten (32/46) bekam individualisierte parenterale Ernährung (PN), 13/46 Patienten erhielten Standardbeutel. Die PS-Versorgung wurde von Patienten (n=18), Pflegekräften (14), Angehörigen (4)

oder einer Kombination durchgeführt (8). Die Behandlung mit TED resultierte in signifikant veränderten Behandlungsendpunkten:

Nach einem Jahr lag eine sign. Reduktion der PN-Infusionszeit vor, welche positiv mit der Reduktion des Volumens ($p < 0.001$; $r=0.73$) und der Kalorien ($p < 0.001$; $r=0.51$) korrelierte. Zusätzlich waren 30 Patienten sog. Responder (Volumenreduktion $\geq 20\%$) und 7 Patienten benötigten keine PS mehr.

Schlussfolgerung Der reduzierte parenterale Infusionsbedarf geht mit reduzierten Infusionstagen, -zeiten und Schlafunterbrechungen einher - alles potentielle Einflussfaktoren zur Verbesserung der Lebensqualität. Die analysierten Versorgungscharakteristika zeigen, dass es sich bei der Behandlung des cIFs um eine anspruchsvolle und komplexe Versorgungssituation handelt.

Finanzielle Unterstützung durch Shire International GmbH, part of Takeda (IIR-DE-001181)

P 007 Die COVID-19 Pandemie aus Sicht von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren Grunert P.C.¹, Reuken P.A.¹, Stallhofer J.¹, Teich N.², Stallmach A.¹

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland; 2 Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen Leipzig & Schkeuditz, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716130

Einleitung Die *Coronavirus disease 2019* (COVID-19)-Pandemie verändert das Leben der Menschen weltweit. Für Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist die Lage zusätzlich kompliziert: Der Einfluss von CED-Medikamenten und der CED selbst auf eine COVID-19 Erkrankung wird kontrovers diskutiert. Verhaltensanweisungen für CED Patienten sind zudem rar.

Ziel Erhebung von COVID-19-Prävalenz, -Exposition, -Wahrnehmung und -Informationsquellen, Medikamenten-Compliance, Verhalten und Arztkontakt von Patienten mit CED im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne CED.

Methodik Anonyme Fragebogenstudie von CED-Patienten (n=415) einer universitären CED-Sprechstunde und einer gastroenterologischen CED-Schwerpunktpraxis, verglichen mit nicht-CED-Teilnehmern (n=116) (4:1 Ratio).

Ergebnis CED-Patienten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr Angst vor einer COVID-19-Infektion. Die Angst war stärker bei Patienten, die Immunsuppressiva einnahmen und bezog sich sowohl auf Krankenhäuser und Arztpraxen als auch auf öffentliche Orte wie den Supermarkt.

CED-Patienten verließen das Haus seltener als ihre Mitbewohner/Partner. 90% der CED-Patienten berichteten, sich die Hände häufiger zu waschen als früher. Patienten, die Immunsuppressiva einnahmen, waren besorgt über Interaktionen mit einer COVID-19 Erkrankung, nicht hingegen Patienten, die Mesalazin einnahmen.

Trotz allem nahmen 96,4% der Patienten ihre Medikation unverändert weiter ein. Patienten holten sich Informationen über ihr Verhalten in der Corona-Pandemie primär über das Fernsehen und Internet-Nachrichtenseiten ein. Eine Videosprechstunde ist eine mögliche Option für Patienten, die jünger sind, mehr Angst vor Infektionen haben und das Haus seltener als ihre Mitbewohner/Partner verlassen, wohingegen die generelle Zustimmung für eine Videosprechstunde eingeschränkt ist.

Schlussfolgerung Patienten mit CED sind signifikant stärker von der COVID-19-Pandemie beeinträchtigt als Menschen ohne CED. Trotzdem halten sie sich an ihre Medikamentenpläne. COVID-19-Informationen müssen aktiv und CED-fokussiert vermittelt werden.

	Volumen/ Woche [L] (n=47)	Energie/ Woche [kcal] (n=40)	PN-Tage/ Woche (n=40)	Infusions- dauer/ Woche [h] (n=40)	Schlaf-unterbrechun- gen/Nacht (n=26)
Baseline	12.5 (±8.0)	7760 (±4008)	5.6 (±1.9)	67 (±26)	2.6 (±1.9)
Woche 12±2	11.2 (±7.7)	6741 (±4088)	5.0 (±2.0)	59 (±29)	2.0 (±2.4)*
Woche 24±3	10.2 (±7.1) ..	5542 (±4054) ***	4.4 (±2.2)**	51 (±31)***	2.1 (±2.0)
Week 51±7	8.9 (±6.9)***	5411 (±4235) ***	4.1 (±2.5)***	45 (±33)***	2.3 (±2.1)

PS-assoziierte Versorgungsendpunkte unter TED-Therapie.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. baseline; MW ± SD.

P 008 Biopsychosoziale Netzwerke bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren Knödler LL¹, Thomann A^{1,2}, Karthikeyan S³, Ebert M^{1,2}, Lis S³, Reindl W^{1,2}

Institut 1 Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; 2 II. Medizinische Klinik Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim, Deutschland; 3 Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716131

Einleitung Biopsychosoziale Faktoren beeinflussen die Lebensqualität (QoL) von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und möglicherweise auch den Krankheitsverlauf. Eine separate Betrachtung dieser Faktoren erscheint jedoch aufgrund diverser Interaktionen nicht zielführend.

Ziel Erstellung von Netzwerken zum besseren Verständnis biopsychosozialer Interaktionen bei CED.

Methodik 2 CED Kohorten

- 1) n=209 anonym befragte Patienten und
- 2) n=84 Patienten mit aktiver Erkrankung aus dem Universitätsklinikum Mannheim vor Beginn einer Biologikatherapie wurden hinsichtlich QoL, Angst (Anx), Depression (Dpr), Viszeraler Sensitivität (VS), Kindheitstrauma (CT), Selbstwert (SE), Einsamkeit (Lonely) und Krankheitsidentität (IID) befragt. In Kohorte 2 wurde zusätzlich Fatigue erhoben und 3-6 Monate nach Therapiebeginn das subjektive (TR_Sub: Reduktion HbI/pMayo) und objektive (TR_obj: fCal bzw CRP-Reduktion) Therapieansprechen evaluiert. Die Netzwerkanalysen (partielle Korrelationen: rot=negativ, blau= positiv) wurden mit R durchgeführt und mit GLASSO und EBIC reguliert.

Ergebnis In beiden Netzwerkanalysen zeigt sich ein stabil konfiguriertes Netzwerk. In der aktiven Kohorte ist QoL am stärksten durch Fatigue beeinflusst. Selbstwert und Depression nehmen stark vernetzte Rolle ein. Negative Korrelationen zwischen VS und der IID „engulfment“ zur QoL der Patienten bestehen in beiden Stichproben. Klinische und biologische Variablen wie der Hb-Wert oder das spätere Therapieansprechen sind nur schwach mit dem psychosozialen Netzwerk verbunden.

Schlussfolgerung Psychosoziale Faktoren bei CED interagieren untereinander als komplexes Netzwerk. Eine Betrachtung psychosozialer Faktoren als Netzwerk kann helfen, zentrale Schlüsselfaktoren wie in unserem Fall Depression, Selbstwert oder Fatigue zu identifizieren und so perspektivisch die zielgerichtete Integration stark vernetzter Faktoren in ein effizientes ganzheitliches Therapiekonzept zu ermöglichen.

P 009 HemoPill acute® - Erste Anwendungserfahrungen mit einer sensorbasierten, telemetrischen Kapsel zum raschen Nachweis von Dünndarmblutungen nach negativer ÖGD

Autoren Brunk T, Tauchmann C, AW Berger, Hochberger J

Institute 1 Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Innere Medizin und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716132

Hintergrund 2-5 % der gastrointestinalen Blutungen ereignen sich im Dünndarm und sind nicht selten eine klinische Herausforderung. Wir berichten über erste Erfahrungen mit der HemoPill acute® (HPa) der Fa. Oveso/Tübingen. Die günstige CE-zertifizierte Kapsel ist für die Detektion von Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt zugelassen. Sie ermittelt photometrisch ein Intensitätsverhältnis von violettem zu rotem Licht und errechnet den sog. HemoPill-Indikator (HI). Die von Nahrungsbestandteilen unbeeinträchtigte Messung wird in Echtzeit via Bluetooth auf einem mobilen HPa-Receiver visualisiert. Interpretation: Frischblut/Hämatin - HI 1,0-1,5; andere Inhalte des Verdauungstrakts inklusive Bilirubin - HI 0,50-0,9.

Methodik Von August 2019 - April 2020 wurde die HPa bei 13 Patienten mit akuter GI Blutung und negativer ÖGD im Rahmen einer

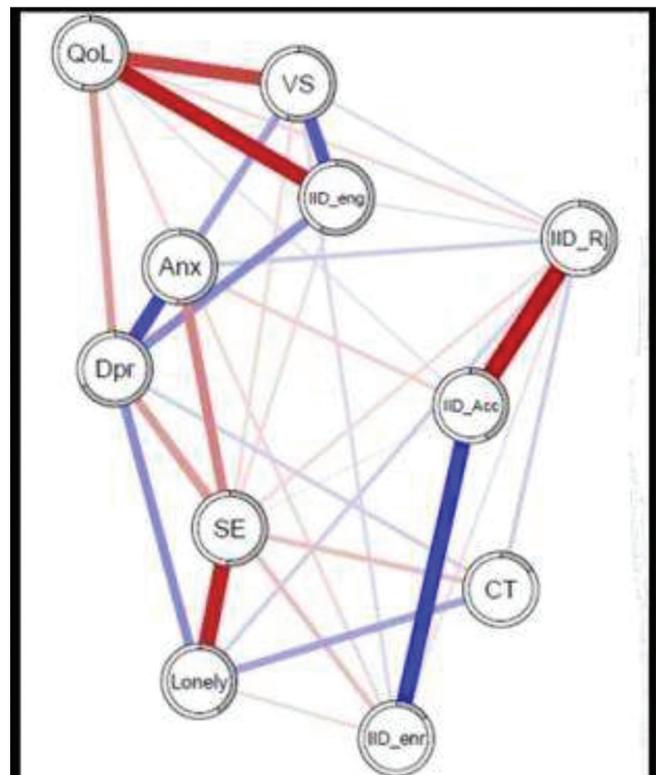


Abb.1 Reguliertes partielles Korrelationsnetzwerk-Stichprobe 1

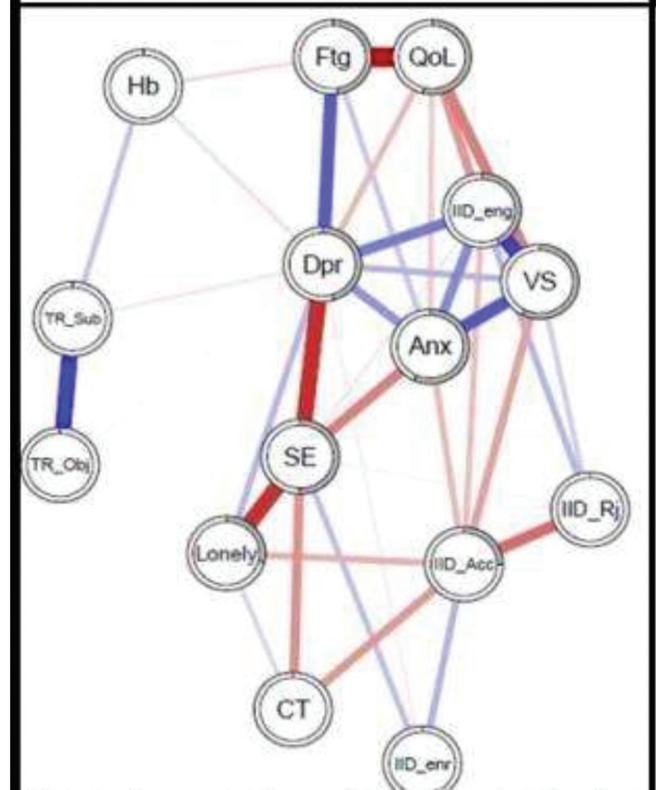


Abb. 2 Reguliertes partielles Korrelationsnetzwerk-Stichprobe 2

► Abb.1 und 2

Anwendungsbeobachtung eingesetzt (5 Frauen 8 Männer, 28 bis 84 Jahre, Glasgow-Blatchford-Score 6 bis 12 (M 10; SD 2). Bei HI $\geq 1,0$ schloss sich eine Doppelballonenteroskopie (DBE) an.

Ergebnisse Die Applikation der HPa erfolgte komplikationsfrei in 9 Fällen oral und in 4 Fällen durch endoskopische Platzierung ins Duodenum und war in allen Fällen technisch erfolgreich. In 7/13 Fällen war der HI $\geq 1,0$ (M 1,4; SD 0,7) als Hinweis auf eine Dünndarmblutung. Bei innerhalb von 24 h (Median 22 h) durchgeführter DBE konnten in allen 7 Fällen Angiodysplasien - 3 davon mit aktiver Sickerblutung - als wahrscheinliche Blutungsquelle detektiert und mittels Argon-Plasma-Koagulation therapiert werden. Es kam zu keiner erneuten Blutung. In 1/6 Fällen mit HI < 1 erbrachte eine nachfolgende Videokapselenteroskopie den Nachweis eines nicht blutenden Jejunalkulus.

Schlussfolgerungen Diesen präliminären Daten zur Folge scheint die HemoPill acute® aktive Dünndarmblutungen rasch und zuverlässig nachzuweisen. Die diagnostisch/therapeutische Sequenz aus HemoPill acute® und Doppelballonenteroskopie könnte einen interessanten, beschleunigten Behandlungspfad für Dünndarmblutungen darstellen. Limitationen: Das aktuelle HemoPill acute®-System bietet eine Messdauer von nur 2 h. Ab Mitte 2020 soll diese auf 9h verlängert werden. Weitere vergleichende Untersuchungen sind erforderlich, um Stellenwert und Einsatzgebiet der HemoPill acute® näher zu definieren.

P 010 Multiple mechanistic anti-inflammatory activity of STW5-II on mouse intestinal organoids

Autoren Elbadawi M¹, MAMmar R², Aziz-Kalbhenn H², Rabini S², Efferth T¹

Institut 1 Institute of Pharmaceutical and Biomedical Sciences-Johannes Gutenberg University, Pharmaceutical Biology, Mainz, Deutschland; 2 BAYER Consumer Health, Darmstadt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716135

Background Intestinal inflammation is a key player in the pathogenesis of many functional and organic gastrointestinal diseases. Inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis and Crohn's disease are characterized by high grade inflammation, while irritable bowel syndrome is associated with low-grade inflammation.

Aim To establish organoids-based model of intestinal inflammation and to investigate the molecular mechanisms of the herbal medicinal product STW 5-II.

Methods Mouse intestinal organoids were cultured in Matrigel domes. Organoids were treated with increasing doses of STW 5-II for 24 hours followed by inflammation induction. A cocktail of pro-inflammatory cytokines (IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-6) and bacterial components (lipopolysaccharide LPS-B5, flagellin) was used to induce intestinal inflammation. The exact mechanisms of STW 5-II were elaborated using microarrays analysis, qPCR, western blot, immunohistochemistry and immunofluorescence. We have investigated the expression of many pro-inflammatory genes such as STAT1, NF κ B, NOS2, TNF α and IFN γ in addition to some anti-inflammatory mediators such as SIRT1 and IL10.

Results Microarrays analyses highlighted multiple inflammatory pathways that could be affected by STW 5-II. It decreases the expression of pro-inflammatory mediators such as STAT1, NF κ B, NOS2, TNF α and IFN γ , while it upregulates the anti-inflammatory mediators such as SIRT1 and IL10. These findings were further confirmed by qPCR. Corresponding protein expression was confirmed by immunoblotting, IHC and immunofluorescence. STW 5-II was effective in a dose dependent manner in attenuating the cytokines-mediated inflammation within the organoids.

Conclusion STW 5-II shows very potent anti-inflammatory activity with multiple mechanistic targets. STW 5-II could be a promising therapy to alleviate intestinal inflammation associated with IBS, UC and Crohn's disease.

P 011 Evaluating association between faecal calprotectin and endoscopic outcomes in Ulcerative colitis using the HICKORY open-label induction cohort

Autoren Reinisch W¹, El Azzouzi B², Li R³, Lacey S⁴, Daperno M⁵, Mishkin D⁶, Park K⁷, Hassanali A⁷, Hussain F⁸, YS Oh⁷

Institut 1 Medical University of Vienna, Department of Internal Medicine III, Wien, Österreich; 2 Roche, Burgess Hill, Vereinigtes Königreich; 3 Roche, Mississauga, Kanada; 4 Roche, Welwyn Garden City, Vereinigtes Königreich; 5 Maurizioano Hospital, Turin, Italien; 6 Atrius Health, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika; 7 Genentech, Inc., South San Francisco, Vereinigte Staaten von Amerika; 8 IQVIA, Durham, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0040-1716136

Background Faecal calprotectin (FC) is used to monitor disease activity in UC, but there is no consensus on optimal cutoff values to predict endoscopic outcomes. This study aimed to evaluate the association between FC and endoscopic disease activity and to propose a meaningful cutoff FC value to predict endoscopic outcomes using data from the open-label induction (OLI) cohort of HICKORY (NCT02100696).

Methods Phase 3 HICKORY study evaluates etrolizumab in anti-TNF α -experienced patients with moderate-to-severe UC. We included patients who received ≥ 1 dose of etrolizumab 105 mg subcutaneously every 4 weeks during a 14-week induction period. Change in FC was calculated at week 14. Endoscopic activity was measured by Mayo Clinic Score (MCS) Endoscopic Subscore (ES) using a robust central-reading model. Endoscopic improvement was defined as ES=0/1; clinical remission as MCS ≤ 2 and no individual subscore > 1 . FC analysis was performed by Covance® (Bühlman FC ELISA assay). Receiver operator characteristic (ROC) curve analyses were used to calculate cutoff FC values.

Results 97 patients (mean age 41 \pm 13 years) were included in the analysis. Median (interquartile range) baseline duration of disease was 6.3 (3.2-12.3) years with a median MCS of 9 (8-10). Median baseline FC and ES were 1976 (1043-3452) μ g/g and 3 (3-3). At week 14, median FC percentage change was -53% (-83 to 5). A numerical association between changes in FC level and ES was observed (Table). A cutoff FC value of 236 μ g/g was observed to predict endoscopic improvement with $> 70\%$ sensitivity and specificity; ROC area under the curve was 0.89 (Fig. not shown). Similar results were observed for clinical remission.

Conclusion In this exploratory analysis using HICKORY OLI cohort data, changes in FC appear to associate with changes in ES. A cutoff FC value of 236 μ g/g predicted endoscopic improvement. In UC, FC may be a useful noninvasive biomarker for ascertaining endoscopic disease activity in clinical trials; however, further clinical studies validating FC cutoffs against centrally read endoscopy are needed.

► **Tab. 1** Change in Faecal Calprotectin [μ g/g, median (IQR)] by Shifted ES from Baseline to Week 14

ES at baseline	ES at week 14		
	0-1	2	3
2	-845 (-1957 to -436), n=5	-1401 (-2500 to 458), n=11	-82 (-3164 to 461), n=3
3	-1273 (-2779 to -70), n=11	-1083 (-4766 to 354), n=12	-450 (-1653 to 564), n=55

P 012 German Celiac Registry (GeCeR) - Untersuchung der Lebensqualität und psychosozialen Belastung bei Zöliakie

Autoren Bokemeyer B^{1,2,3}, Baas S⁴, Blömacher M¹, Koletzko S^{5,6}, Schuppan D^{7,8}

Institut 1 Kompetenznetz Darmerkrankungen e.V., Kiel, Deutschland; **2** Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin 1, Kiel, Deutschland; **3** Interdisziplinäres Crohn Colitis Centrum Minden - ICCCM, Minden, Deutschland; **4** Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e.V., Stuttgart, Deutschland; **5** LMU Klinikum, Dr. von Hauner'sches Kinderspital, München, Deutschland; **6** School of Medicine Collegium Medicum University of Warmia and Mazury, Department of Paediatrics, Olsztyn, Polen; **7** Universitätsklinikum Mainz, Institut für Translationale Immunologie und Zentrum für Zöliakie, Nahrungsmittelallergien und Autoimmunerkrankungen, Mainz, Deutschland; **8** Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Division of Gastroenterology, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0040-1716137

Einleitung Zöliakie ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit einer Prävalenz von ~ 1%. Die Krankheit wird häufig verspätet oder nicht diagnostiziert, da man sich oftmals ihrer vielfältigen klinischen Manifestationen nicht bewusst ist. Die Erhebung der Belastung der Patienten durch die Erkrankung und ihre Komorbiditäten sowie die Erfassung des Bedarfs zur Verbesserung der Versorgungsqualität sollte eine Priorität der Versorgungsforschung sein. Um diese Lücke zu schließen, haben die Deutsche Zöliakie-Gesellschaft (DZG e.V.) und das Kompetenznetz Darmerkrankungen ein deutschlandweites Patientenregister für Zöliakiepatienten (GeCeR) initiiert, um die aktuelle Qualität in Diagnose und medizinischer Betreuung der Betroffenen offenzulegen.

Methoden Das GeCeR ist als patientenzentriertes Online-Register konzipiert. Eingeschlossen werden Betroffene aller Altersgruppen mit einer selbst gemeldeten Zöliakie-Diagnose. Die Fragebögen erfassen Informationen zur diagnostischen Abklärung, zu Symptomen und Komorbiditäten, zur subjektiven und objektiven Belastung der Patienten durch die Zöliakie (Gesundheitszustand, Lebensqualität, psychosoziale und physische Komorbiditäten) sowie zur aktuellen medizinischen Betreuung und Behandlung. Die Verifizierung der Diagnose wird durch einen Fragebogen an den betreuenden Arzt ergänzt. Die Teilnehmer erhalten alle 12 Monate einen weiteren Fragebogen zur Nachkontrolle.

Ergebnisse Die Rekrutierung begann am 31. Oktober 2019 durch eine Ankündigung auf der Online-Plattform und der Patientenzeitschrift der DZG und wird u.a. durch regionale Patientengruppen, Ärzte, medizinische Fachgesellschaften erweitert. Bis Ende April hatten sich über 2800 Personen registriert, über 1000 Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgesendet. Eine erste Analyse der Daten wird bis Ende August 2020 vorliegen.

Zusammenfassung Die sehr hohe Registrierungsrate innerhalb der ersten Monate deutet auf ein großes Interesse der Patienten an der Kommunikation ihres Gesundheitszustands hin. Die Daten aus diesem Register werden prospektive Daten über die aktuelle Faktenlage in Deutschland liefern sowie Lücken und Bedürfnisse mit dem Ziel identifizieren, die Versorgungssituation zu verbessern und weitere Forschung einschließlich neuer therapeutischer Optionen zu fördern.

P 013 Der Verlust des RAS - Inhibitors Docking Protein 1 (DOK1) ist ein häufiges Ereignis in serratierten kolorektalen Läsionen

Autoren Merkel A¹, Hetjens S², Weidner P¹, Gaiser T³, Belle S¹, MP Ebert¹, Burgermeister E¹, Gutting T¹

Institut 1 Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; **2** Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität

Heidelberg, Mannheim, Deutschland; **3** Pathologisches Institut Mannheim, Med. Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716138

Einleitung Kolonadenome sind Vorläufer von kolorektalen Karzinomen. Neben der traditionellen Adenom-Karzinom-Sequenz, ausgehend von tubulären, villösen und tubulovillösen Adenomen, gibt es eine serratierte Karzinogenese. Diese beinhaltet hyperplastische Polypen und serratierte Adenome. DOK1 ist ein Adapterprotein, das u.a. mit dem EGFR-Signalweg interagiert, als Tumorsuppressor gilt und im kolorektalen Karzinom oft verloren geht. Für Funktion und Prognose ist auch die subzelluläre Lokalisation relevant, so kann zytosolisches DOK1 die Proliferation von Tumorzellen hemmen und geht mit einer besseren Prognose einher, nukleäres DOK1 verliert diese Funktionen.

Ziele Ziel ist die Charakterisierung der Expression von DOK1 in kolorektalen Adenomen im Kontext zu klinischen Variablen und Histologie.

Methodik Endoskopisch entfernte Adenome (n=93) wurden auf DOK1 und dessen Assoziation zu klinischen Variablen untersucht. Nach immunhistochemischen Färbungen wurde mikroskopisch ein Histo - Score zur Quantifizierung der Expression in dysplastischem und nicht-dysplastischem Gewebe bestimmt. Mit den Daten wurden uni - und multivariate Auswertungen erstellt.

Ergebnis Im Gegensatz zum kolorektalen Karzinom fand sich in Adenomen wenig nukleäre Expression. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Lokalisation. Große Adenome exprimierten tendenziell mehr DOK1, insgesamt fand sich allerdings weniger DOK1 in dysplastischem Gewebe (Median 3,18 vs. 3,71, p=0,009). In serratierten Läsionen war DOK1 niedriger exprimiert als in traditionellen Adenomen (Median 1,98 vs. 3,67, p=0,0026). Fälle mit synchronen serratierten Läsionen exprimierten weniger DOK1 als ohne synchrone Läsionen (Median 1,92 vs. 3,82, p < 0,0001). Eine ROC-Analyse für die Expression von DOK1 zeigte zudem eine gute Vorhersagekraft für das Vorliegen einer serratierten Histologie (Odds ratio 0,424, p=0,0004).

Schlussfolgerung Die Expression von DOK1 in der kolorektalen Karzinogenese scheint zeit- und kontextabhängig zu sein, zudem sind die Ergebnisse hinsichtlich einer Rolle als Tumorsuppressor kontrovers. Der Verlust von DOK1 spielt möglicherweise eine besondere Rolle in der serratierten Karzinogenese.

P 014 A novel tool for analysing microbial pattern changes detected by flow cytometry

Autoren Kupschus J¹, Dauzenroth N², Rathjens J², Ickstadt K², Janssen S³, Esser C¹, Hochrath K¹

Institut 1 IUF-Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Düsseldorf, Deutschland; **2** TU Dortmund, Institute for Mathematical Statistics with Application in Biometrics, Dortmund, Deutschland; **3** Justus-Liebig-Universität Gießen, Algorithmic Bioinformatics, Giessen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716139

The microbiota is an essential part of most organisms and interacts with the host in countless ways. This interaction has a strong influence on the host health status and wellbeing. Currently, deep sequencing methods such as next-generation sequencing are the gold-standard to assess the bacterial microbiome. However, there are alternative methods available. A recently described method¹ uses flow cytometry to discriminate bacteria based on DNA-staining and size. Our aim was, to use this approach and i) to develop a novel and easy way to evaluate characteristic features and differences between given microbiota samples and ii) to implement easy and universal access to this tool for scientists.

For implementing our method, we used the R statistical programming language with software packages from the CRAN and Bioconductor archives. First, all files containing flow cytometry data relating to the experiment to be investigated are merged into a single data set, on the basis of which a template in form of a hexagon grid is created. This template is then laid over the scatter plots of the individual samples one by one. In this way, a data set is created which contains the proportion of the measured events for each hexagon. Based on this information we use nonparametric statistics to assess differences

and characteristic features between and within sample groups. In a second step, a web-application using R shiny, implemented with our bioinformatic approach was designed.

Besides statistical output the developed analysis tool provides graphical representations of the data set. A non-metric multidimensional scaling plot is used for visualization of differences in microbial patterns between groups (e.g. treatment, sex, age). Automated heatmap clustering is conducted on the samples and highlights areas with similarities within groups. Furthermore, a series of plots is applied to visualize differences between individual hexagons of sample groups which allows to identify bacterial populations of interest.

The created analysis tool provides researchers the possibility to quickly follow the heterogeneity and dynamic changes in the gut microbiome after experimental interventions. This way no in-depth programming knowledge is required for using the bioinformatic approach.

P 015 Orale Eisensubstitution (therapie?) bei CED - weniger ist meist mehr?

Autoren Farrag K¹, Aksan A², Schröder O³, Stein J³

Institut 1 Krankenhaus Sachsenhausen, Innere Medizin/Gastroenterologie, Frankfurt, Deutschland; 2 Universität Gießen, Gießen, Deutschland; 3 Krankenhaus Sachsenhausen, Gastroenterologie, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716140

Hintergrund Der Eisenmangel mit oder ohne Anämie stellt die häufigste extra-intestinale Manifestation bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar. Als orale Standardtherapie gilt eine 2 (3)mal tägliche Einnahme von 30 - 60 mg Eisen, die aufgrund v.a. intestinaler Nebenwirkungen in mehr als 60% zu einer unzureichenden Therapieadhärenz führt^{1,2}. Zentrales Stellglied in der Regulation der Eisenhomöostase ist das Akutphaseprotein Hepcidin, das Hemmung von Ferroportin die intestinale Eisenresorption reduziert. Nachgewiesenermaßen führt eine Eisensubstitution (oral oder i.v.) zu Zunahme der Hepcidinsynthese. Über die zeitliche Abfolge sowie deren Bedeutung für Frequenz bzw. Dosis einer oralen Eisensubstitution bei Patienten mit CED liegen bisher keine Daten vor^{1,2}.

Methoden Bisher (04/2020) wurden 30 CED-Patienten (17 MC; 13 CU; 42,9 ±14,7 Jahre, 60% ♂, Tabelle 1) mit einem absoluten (AD) oder funktionellen Eisenmangel (FD) eingeschlossen, die nach einer Nüchternblutentnahme entweder 30 oder 60 mg Eisen als Fe-II-sulfat oder Fe-III-Maltol um 8 Uhr morgens erhielten. Die Bestimmung des Serumhepcidins erfolgte mittels LC-MS am Einnahmetag um 8.00 sowie um 16.00 Uhr.

Ergebnisse Eine orale Eisengabe führt dosisabhängig sowohl bei Fe-II-Sulfat als auch bei Fe-III-Maltol zu einer Abnahme der Eisenresorption und bereits innerhalb von 8 Std. zu einem signifikanten Anstieg des Serumhepcidins. Es zeigte sich zudem eine signifikante negative Korrelation zwischen der Eisenresorptionsrate und den Hepcidinkonzentration.

► Tab. 1

	Alle	CU	MC	AD	FD
Δ[Fe]2hr	18,2 (-223,7-183,0)	31,8 (-223,7-183,0)	11,7 (-12,2-146,9)	17,4 (-30,9-183,0)	22,5 (-223,7-146,9)
Totale Resorptionsrate (AUC)	50,2 (-394,6-461,4)	31,8 (-223,7-183,0)	11,7 (-12,2-146,9)	17,4 (-30,9-183,0)	22,5 (-223,7-146,9)
Hepcidin baseline	10,1 (6,4-37,7)	7,8 (6,4-18,5)	12,4 (6,4-37,7)	9,5 (6,4-37,7)	11,0 (6,4-36,2)
ΔHepcidin (0 = => 8 h)	10,3 (-7,1-53,3)	11,8 (0,0-19,6)	2,3 (-7,1-53,3)	13,3 (-2,4-53,3)	0,9 (-7,1-14,9)

Fazit Diese ersten präliminären Daten lassen den Schluss zu, dass zu einer Optimierung der oralen Eisentherapie eine Verlängerung der Dosierungsintervallen und nicht eine Erhöhung der Tagesdosis sinnvoll ist. Die Ermittlung optimaler Dosierungen und Dosierungsintervalle bei längerfristiger Eisensupplementierung bleibt den weiteren Untersuchungen vorbehalten.

[1] Aksan A Farrag K Stein J. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019.

[2] Farrag K Lipp HP Stein J. AMT 2019;37:105-112.

P 016 Barrierestabilisierende und anti-inflammatorische Effekte durch eine Kombination aus Myrrhe-, Kaffeekohle- und Kamillenblütentrockenextrakt in einem Co-Kultur-Zellmodell der entzündlichen intestinalen Mukosa

Autoren Weber L^{1,2}, Lipowicz B², Vissionon C^{1,2}

Institut 1 Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Leipzig, Deutschland; 2 Repha GmbH Biologische Arzneimittel, Langenhagen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716141

Die Kombination aus Myrrhe (*Commiphora molmol* Engl.), Kaffeekohle (*Coffea arabica* L.) und Kamillenblütentrockenextrakt (*Matricaria chamomilla* L.) wird als traditionelles pflanzliches Arzneimittel Myrrhinil-Intest[®] zur Therapie gastrointestinaler Erkrankungen genutzt. Es wurde 2018 durch zunehmende klinische Evidenz in die aktualisierte S3-Leitlinie Colitis Ulcerosa aufgenommen¹. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher nicht vollständig geklärt.

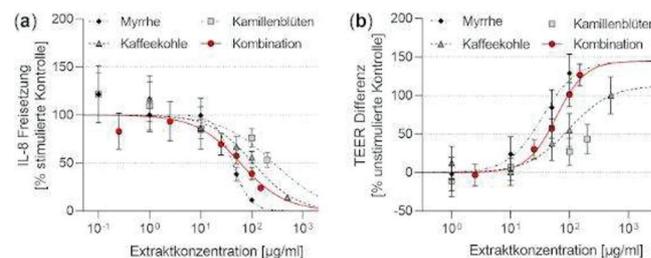
In der Studie sollte der Einfluss der Kombination auf die entzündliche Kommunikation zwischen Immun- und Epithelzellen und die Barrierestörung in einem Co-Kultur-Zellmodell der intestinalen Mukosa beurteilt werden. Zudem wurde die Beteiligung pharmakologischer Interaktionen zwischen den Einzelkomponenten betrachtet.

Zur Modellierung der Darmmukosa wurden Caco-2 und HT29-MTX Zellen auf Transwell-Einsätzen ausdifferenziert und durch Co-Kultur mit LPS-aktivierten THP-1 Makrophagen über 48 h entzündlich stimuliert. Zeitgleich erfolgte die Behandlung mit verschiedenen Konzentrationen der Pflanzenextrakte. Die Barrierefunktion wurde über Messungen des transepithelialen elektrischen Widerstands (TEER) evaluiert und die Sekretion von Entzündungsmediatoren (IL-6, TNF, IL-8, MCP-1, PGE₂) durch ELISA quantifiziert.

Die Dreifachkombination sowie Einzelextrakte von Myrrhe und Kaffeekohle steigerten in höheren Konzentrationen den TEER. Pro-inflammatorische Mediatorausschüttung wurde durch die Kombination und alle drei Pflanzenextrakte in unterschiedlichem Ausmaß inhibiert. Abb. 1 zeigt exemplarische Konzentrations-Wirkungs-Kurven.

Die Ergebnisse deuten auf eine Hemmung der entzündungsfördernden Kommunikation zwischen Immun- und Epithelzellen und der resultierenden intestinalen Barrierestörung durch die pflanzliche Dreifachkombination hin, zu der synergistische und additive Interaktionen zwischen den Einzelkomponenten beitragen.

[1] Kucharzik T et al. Aktualisierte Leitlinie Colitis ulcerosa. Z Gastroenterol 2019; 57: 1321-1405.



► Abb 1. Beeinflussung der IL-8 Freisetzung (a) und TEER Differenz (b) intestinaler Epithelzellmonolagen.

P 017 Nutzen der zweiten Generation der Kolon-Kapsel zur Detektion kolorektaler Polypen - systematischer Review und Meta-Analyse

Autoren Möllers T¹, Gildein L², Schwab M^{3,4,5}, Hoffmeister M¹, Albert J², Brenner H^{1,6,7}, Jäger S^{3,4}

Institut 1 Deutsches Krebsforschungszentrum, Klinische Epidemiologie und Altersforschung, Heidelberg, Deutschland; 2 Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Gastroenterologie und Hepatologie, Stuttgart, Deutschland; 3 Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart, Deutschland; 4 Universitätsklinik Tübingen, Department für Klinische Pharmakologie, Tübingen, Deutschland; 5 Universität Tübingen, Department für Pharmazie und Biochemie, Tübingen, Deutschland; 6 Deutsches Krebsforschungszentrum, Preventive Oncology, Heidelberg, Deutschland; 7 Deutsches Krebsforschungszentrum, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716142

Hintergrund Die Teilnehmerquote am Darmkrebsvorsorgeprogramm ist in Deutschland niedrig. Die Kolon-Kapselendoskopie könnte im Sinne einer Ausweitung des Angebots zu einer Erhöhung der Teilnehmerquoten führen. Dieser systematische Review und Metaanalyse untersucht die diagnostische Treffsicherheit, Qualität des Darmreinigung-Regimes und die Patientenperspektive der Kolon-Kapselendoskopie.

Methodik Wir führten eine systematische Literaturrecherche in PubMed, EMBASE und Cochrane Register for Clinical Trials durch. Wir errechneten zusammengefasste Schätzwerte hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und diagnostischem Wahrscheinlichkeitsverhältnis mit entsprechendem 95%-igem Konfidenzintervall.

Ergebnisse Aus den identifizierten 840 Studien schlossen wir 13 in den systematischen Review und 9 in die Meta-Analyse ein. Die zusammengefasste Sensitivität und Spezifität für Polypen ≥ 6 mm waren 87% (95% CI: 83%-90%) und 87% (95% CI: 76%-93%), für Polypen ≥ 10 mm 87% (95% CI: 83%-90%) und 95% (95% CI: 92%-97%). Unter den eingeschlossenen Studien schlossen 31% Ergebnisse über die Patientenperspektive ein und zeigten divergierende Ergebnisse hinsichtlich einer Präferenz für Koloskopie oder Kolon-Kapselendoskopie. Die Vorbereitungs-Regime zeigten eine deutliche Varianz hinsichtlich eines adäquaten Reinigungsgrades (61-92%).

Schlussfolgerung In Anbetracht einer guten diagnostischen Präzision eignet sich die Kolon-Kapselendoskopie für das Screening des kolorektalen Karzinoms. Nichts desto trotz ist die Patientenperspektive auf die Kolon-Kapselendoskopie selten erfasst, so dass es letztlich unklar bleibt ob sie zu einer höheren Akzeptanz der Bevölkerung und damit Steigerung der Screeningquoten führen kann.

P 018 Wirksamkeit und Therapiesicherheit von Tofacitinib in der Behandlung der mittelschweren und schweren Colitis ulcerosa sowie potentielle Prädiktoren eines Ansprechens: eine multizentrische Auswertung

Autoren Hoffmann P¹, AM Globig², Thomann A³, Hasselblatt P², Reindl W³, Gauss A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; 2 Universitätsklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716143

Einleitung Tofacitinib ist in Deutschland seit August 2018 für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa zugelassen. Bisher gibt es jedoch kaum Daten über dessen Wirksamkeit in der klinischen Praxis.

Material und Methoden Dies ist eine retrospektive multizentrische Studie mit drei beteiligten Universitätsambulanzen für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Baden-Württemberg. Eingeschlossen wurden alle Patienten, welche seit August 2018 Tofacitinib erhielten und bis zum 30. April 2020 die

Therapiewoche 8 abgeschlossen haben. Der primäre Studienendpunkt war die steroidfreie klinische Remission zu Therapiewoche 8, definiert durch einen Partial Mayo Score von ≤ 2 . Sekundäre Studienendpunkte waren das laborchemische Ansprechen zu Therapiewoche 8 und 24, die steroidfreie klinische Remission zu Therapiewoche 24, die Rate an Proktokolektomien bis zum Ende der Datenerhebung sowie (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse. Die Auswertung erfolgte mittels χ^2 -Test und Mann-Whitney-U-Test sowie einem Signifikanzniveau von $P=0,05$.

Ergebnisse Insgesamt konnten 38 Patienten eingeschlossen werden, worunter lediglich ein Patient Biologika-naiv war. Zu Therapiebeginn erhielten 55,3% der Patienten eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie. Den primären Endpunkt einer steroidfreien klinischen Remission zu Therapiewoche 8 erreichten 11 von 38 Patienten (28,9%). Ein höherer Body Mass Index war der einzige prädiktive Parameter für eine Remission unter Tofacitinib. Bis Therapiewoche 8 traten drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Pneumonie, schwerer Colitis ulcerosa Schub mit stationärem Aufenthalt sowie eine Notfallkolektomie) sowie 12 unerwünschte Ereignisse auf. Bis zum Ende der Datenerhebung im April 2020 benötigten sieben Patienten eine Proktokolektomie (18,4%).

Schlussfolgerung In der klinischen Praxis zeigt sich für die mittelschwere bis schwere Colitis ulcerosa unter Tofacitinib eine mit der Zulassungsstudie vergleichbare Remissionsrate bei vertretbarem Nebenwirkungsprofil.

P 019 Revival der Ussing-Kammer: Erforschung der funktionellen Dyspepsie

Autoren Hose D¹, Tobias M², Pfau K², Rogoll D², Meining A²

Institut 1 Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II - Gastroenterologie, Würzburg, Deutschland; 2 Uniklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II - Gastroenterologie, Würzburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716144

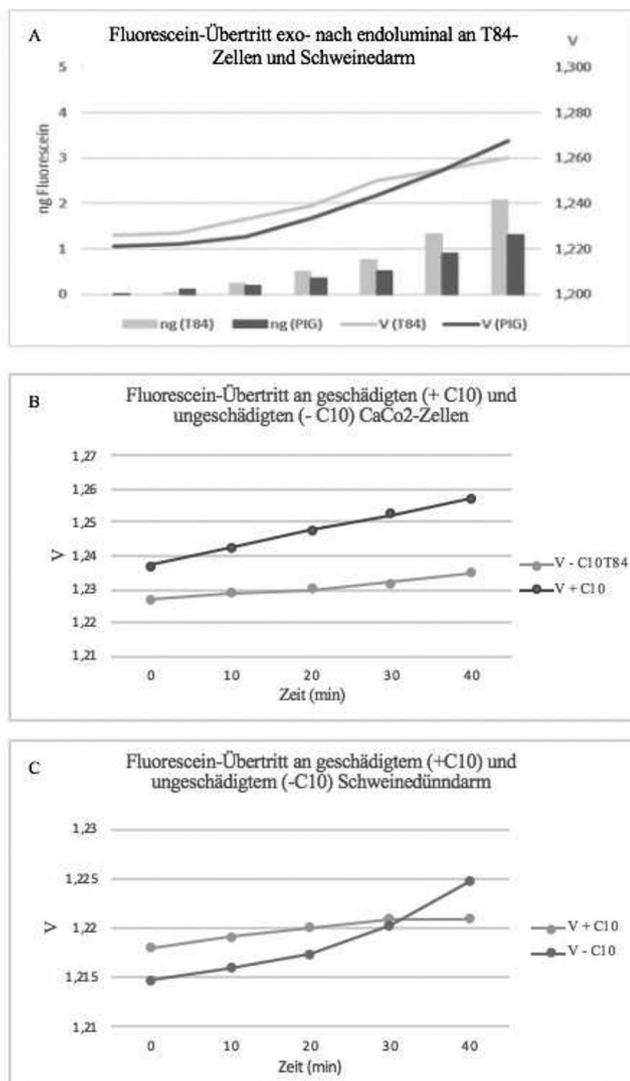
Die funktionelle Dyspepsie (FD) gehört zu den häufigsten funktionellen Störungen. Jedoch ist nur in 20-30% eine Ursache nachweisbar. Ein Ansatz zur Detektion allergenvermittelter Darmbeschwerden als Ursache der FD ist der Nachweis einer gestörten Dünndarmbarriere nach Provokation durch „probe-based confocal laserendoscopy“ (pCLE). Bisher gibt es kaum Erkenntnisse zum Pathomechanismus. Da der Ansatz eine invasive Untersuchung benötigt, wäre eine Messung der Barriestörung mittels Kapsel (Fluoreszenzzunahme nach Provokation) sinnvoll.

Etablierung eines Fluoreszenzsensors mittels Ussing-Kammer als *ex vivo*-Modell zur Entwicklung einer speziellen Messkapsel i.R. eines BMBF-Projekts (VersaPill®).

In der Ussing-Kammer wurden 2 Kompartimente durch Gewebe (T84, CaCo-2-Zellen, Schweinedarm) getrennt. Die Messung elektrophysiologischer Parameter erfolgte über eine Voltage-Clamp-Anlage; der Übertritt von exoluminalem Fluorescein mittels endoluminal angebrachter Fluoreszenzsonde. Um Veränderungen der intestinalen Barrierefunktion zu imitieren, wurden CaCo2-Zellen und duodenale Mukosa des Schweins mit Caprylsäure (C10) geschädigt und anschließend der Fluorescein-Übertritt erneut gemessen.

An Darmzellen und an Schweinedarm konnte eine zeitabhängige endoluminale Konzentrationszunahme von Fluorescein nachgewiesen werden (►Abb.1.A). Nach Schädigung konnte an CaCo2-Zellen ($p < 0,01$) und in den ersten Minuten an Darmmukosa ($p < 0,05$) ein signifikant schnellerer Fluoresceinübertritt gezeigt werden (►Abb.1B,C).

Mit dem *ex vivo*-Modell der modifizierten Ussing-Kammer können durch endo- und exoluminale Fluorescein-Konzentration Zellreihen und Gewebe auf ihre Barrierefunktion untersucht werden. Da im Vergleich zu ungeschädigter bei geschädigter Barriere die endoluminale Fluorescein-Konzentration rascher ansteigt, kann der Schädigungsgrad gemessen und eine Dysfunktion der Darm-Barriere angenommen werden. Der nächste Schritt ist die Korrelation mit der pCLE und die Konzeptübertragung in eine Kapsel.



▶ **Abb. 1** Fluorescein-Übertritt A) Darm/T84-Zellen B) Schädigung CaCo2-Zellen C) Schädigung Darm

P 021 The role of the transcription factor *Tbx3* in the embryonic development of the murine pancreas and regeneration of acute pancreatitis

Autoren MK Melzer^{1,2}, Gout J¹, Schirge S³, Arnold F¹, Lickert H³, Bolenz C², Seufferlein T¹, Perkhofer L¹, Kleger A¹

Institut 1 Ulm University, Department of Internal Medicine I, Ulm, Deutschland; 2 Ulm University, Department of Urology, Ulm, Deutschland; 3 Helmholtz Zentrum München, Institute of Diabetes and Regeneration Research, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716145

Introduction Re-activation of genetic programs from early development is crucial for injury-induced organ regeneration. Interestingly, differentiation potential and self-renewal capabilities of pluripotent stem cells are shared features with tissue resident stem cells, a source of organ regeneration. *T-Box Transcription Factor 3 (Tbx3)* has been shown to facilitate somatic reprogramming into induced pluripotent stem cells and act as a dynamic switch in activation of pluripotency, and thus stem cell renewal.

Aims Therefore, we hypothesize that *Tbx3* is expressed and important during embryonic maturation of pancreatic development and favors regeneration of acute pancreatitis due to control of self-renewal capacity.

Results Using a *Tbx3-Venus* reporter mouse strain, we showed that *Tbx3* expression is augmented at different stages during embryonic development of the pancreas and absent in adult pancreas. However, pancreas specific deletion of *Tbx3* already at embryonic stage using a p48-Cre mouse line did not show any phenotypic differences of the architecture of the adult pancreas compared to their wildtype counterparts. Interestingly, induction of experimental acute pancreatitis by caerulein led to an upregulation of *Tbx3* expression during the regeneration phase.

Conclusion Taken together, we observed *Tbx3* expression during embryonic development and again during acute pancreatitis. This may indicate that *Tbx3* favors tissue development and repair through regulation of stem cell compartments. To strengthen these initial findings, a detailed characterization throughout the regeneration of pancreatitis will shed light into the exact relevance of *Tbx3*.

P 022 Exploring roles of ATM-deletion in pancreatic cancer vulnerabilities and cancer-associated fibroblast/tumor cell crosstalk

Autoren Gout J, Roger E, Arnold F, Müller M, Seufferlein T, Perkhofer L, Kleger A

Institute 1 University Hospital Ulm, Internal Medicine I, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716146

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the fourth leading cause of cancer-associated death in the Western World. Recent sequencing studies found ATM serine/threonine kinase (ATM) frequently mutated in PDAC. Our laboratory previously showed that the loss of ATM accelerates EMT and promotes genomic instability in an oncogenic KRAS^{G12D} context (Atm^{fl/fl}; Kras^{G12D}; p48^{Cre}, AKC). We could identify a new targeted and synergistic route to reach highest efficiency with lowest toxicity by allowing synthetic lethality in ATM-deficient PDAC patients (PARP/ATR/DNA-PK inhibition; Gout, Perkhofer, in revision). Surprisingly, a stabilization of P53 was observed in AKC tumors suggesting a response to genomic instability that could slow down the tumorigenesis. Because PDAC displaying both TP53 and ATM mutations represent a subtype that could be more resistant to DNA damaging treatment, we studied the effect of P53 KO in an Atm-deleted context. For that, we generated an Atm^{fl/fl}; Trp53^{fl/fl}; Kras^{G12D}; p48^{Cre}(APKC) mouse model displaying a shortened survival. A drug screening showed that responsiveness of APKC cells to DNA damaging drugs is reduced. As well, the efficiency of our PAD therapy was decreased when applied on APKC cells, proving that PAD-induced apoptosis in AKC cells was at least partially mediated by P53 and highlighting that TP53 status should be verified before considering a treatment with DNA damaging agents. In parallel, systematic characterization of pancreatic tumors and isolated tumor cells revealed the more mesenchymal phenotype of APKC cells. Interestingly, cancer-associated fibroblasts (CAFs) content of APKC tumors also differs when compared to other tumors as shown by the higher proportion of inflammatory CAFs present in APKC tumors. This suggests a putative role of this CAF subpopulation in the development of the aggressive ATM^{KO}/P53^{KO} phenotype. Trying to decipher the role of ATM deficiency in tumor phenotype and in CAF/tumor crosstalk, we performed a protein array on tumor cell conditioned medium which found that APKC cells effectively secrete more inflammatory factors. To summarize, preliminary data provided first evidence that ATM status could play a role in switching CAF phenotype which in turn could dramatically promote tumor aggressiveness.

P 023 Budesonid als effektive und nebenwirkungsarme Therapie der IgG4-assoziierten Autoimmunpankreatitis und -Cholangitis

Autoren [Christoph S. Gerken G, Kahraman A](#)

Institute 1 [Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0040-1716147](#)

Einleitung Die IgG4-assoziierten Erkrankungen werden als systemische, chronisch-entzündliche Syndrome angesehen. Pathognomonisch sind eine Organomegalie, erhöhte IgG4-Serumspiegel, dichte lymphoplasmazytische Infiltrate (reich an IgG4-positiven Plasmazellen) sowie eine Fibrose in den betroffenen Organen. Am häufigsten sind das Pankreas in Form einer Autoimmunpankreatitis (AIP) sowie die Gallenwege im Sinne einer Autoimmunchoolangitis (AIC) betroffen. Standard ist eine gewichtsadaptierte Steroidtherapie zur Induktion. Steroid-Nebenwirkungen wie Hypertonus, Osteoporose, Cushing-Syndrom und Diabetes mellitus (DM) sind häufig. Budesonid ist ein orales Kortikosteroid mit einem hohen (80-90%) hepatischen first-pass-Effekt und minimaler systemischer Absorption, assoziiert mit weniger systemischen Nebenwirkungen.

Ziel Retrospektive Analyse der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Budesonid in der Therapie der IgG4-assoziierten AIP und AIC.

Methodik Zwischen 2010 und 2019 wurden Daten von Patienten analysiert, welche die internationalen Kriterien für eine IgG4-assoziierte Erkrankung erfüllen (AIC/AIP) und mit Budesonid therapiert wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Multiorganbefall oder Leberzirrhose.

Ergebnis Insgesamt wurden 11 männliche Patienten (medianes Alter 37 Jahre, Range 24-84 Jahre) mit einer IgG4-assoziierten Erkrankung (4 AIP, 6 AIC und 1AIP/AIC) mit Budesonid therapiert (Dosis max. 9 mg, min. 3 mg). Der mittlere BMI betrug 25 kg/m² (6 Normalgewicht, 3 Übergewicht, 2 Adipositas Grad 1). Bei 3 Patienten war ein DM Typ 2, bei 2 Patienten eine arterielle Hypertonie und bei einem Patienten eine KHK bekannt. In allen Fällen kam es zu einer Stabilisierung der IgG4-spezifischen Krankheitssituation. Es zeigten sich in 6 Fällen fallende und in 5 Fällen niedrig stabile IgG4-Werte. Bei 6 Patienten kam es zu rückläufigen Cholestase-Parametern bzw. Pankreasenzymen und bei 5 Patienten konnten stabil niedrige Werte erreicht werden. Es kam zu keinen signifikanten Steroid-induzierten Nebenwirkungen.

Schlussfolgerung In unserer Fallserie kommt Budesonid als effektive therapeutische Alternative bei IgG4-assoziiierter AIC und AIP, insbesondere bei älteren und bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen durch systemisch wirksame Steroide, in Betracht.

P 024 PARP inhibitor resistance induces massive genome alterations responsible of the acquisition of multidrug resistance in DNA damage repair-deficient pancreatic cancer

Autoren [Gout J¹, Perkhofer L¹, Morawe M¹, Arnold F¹, Roger E¹, Müller M¹, Seufferlein T¹, PO Frappart², Kleger A¹](#)

Institut 1 [University Hospital Ulm, Internal Medicine I, Ulm, Deutschland](#); 2 [University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0040-1716148](#)

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the 4th leading cause of cancer-related death in the Western World. Recent sequencing studies found *ATM serine/threonine kinase(ATM)* as the most frequently mutated DNA damage repair gene, involved in homologous recombination (HR), in PDAC. We previously showed that ATM loss promotes EMT and genomic instability. In line with the altered genomic integrity of ATM-mutated PDAC, we demonstrated the efficacy of strategies like PARP and ATR inhibition. Moreover, synergy was found upon inhibition of PARP, ATR, and DNA-PK leading to synthetic lethality in ATM-deficient PDAC. Unfortunately, long-term maintenance monotherapy with PARP inhibitor(PARPi) might promote resistance acquisition. We then

explored PARPi resistance within the ATM-null background. Several PARPi-resistant AKC(*Atm^{fl/fl}; Kras^{G12D}; p48^{Cre}*) cell lines were generated and characterized. Interestingly, resistance persisted even after olaparib removal. PARPi-resistant AKC (R-AKC) cells exhibited impaired proliferation and increased genomic instability. These observations together with persisting PARPi resistance beyond drug release suggest permanent genome alterations. Thus, we performed a whole exome sequencing (WES) on parental and R-AKC cells. Interestingly, it revealed a higher number of single-nucleotide variants as well as copy number alterations in the resistant ATM-deficient counterparts. Intriguingly, we observed a structural aberration pattern with an amplification of a particular locus called *Abcb1amplicon* in R-AKC. Numerous genes located at this locus were previously associated with tumorigenesis and multidrug resistance (MDR). RNA-sequencing followed by qPCR validation confirmed that structural amplification patterns in R-AKC cells directly translate into a transcriptional regulation of upregulated MDR genes e.g. *Mdr1*. WES also provided evidence of clonal evolution during acquired resistance, suggesting that massive genomic instability in the context of HR-deficiency can lead to massive genetic rearrangements favoring PDAC drug resistance and aggressivity. Hence, PARPi monotherapy needs to be monitored with caution, particularly in case of remission as instead of preventing relapse it can trigger a MDR rendering subsequent strategies inefficient.

P 025 Effekte von Gemcitabine und einem Arzneipflanzenextrakt der japanischen Kamppflanzentradition in einem Pankreaskarzinom-Mausmodell

Autoren [Napp J¹, Rausch H², Ellenrieder V¹, Cameron S¹](#)

Institut 1 [Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und GI-Onkologie, Göttingen, Deutschland](#); 2 [Phytochem Referenzsubstanzen, Neu-Ulm, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0040-1716149](#)

Einleitung Das duktales Pankreaskarzinom ist durch einen aggressiven Phänotyp und infauste Prognose charakterisiert. Neben tumoreigenen Prozessen führen chronische Entzündungsprozesse und Mikrozirkulationsstörungen zu ‚Wundheilungsstörung‘ und Stromabildung. Traditionell wurden Arzneipflanzenrezepturen wie Jumentaihoto (*Panax-ginseng, Atractylodes-lancea, Poria-cocos, Glycyrrhiza-uralensis, Angelica-acutiloba-Radix, Paeonia-lactiflora, Cnidium-officinale, Rehmannia-glutinosa, Astragalus-membranaceus, Cinnamomum-cassia*) verwendet.

Ziele Untersucht werden Überleben, Tumorwachstum und -Mikroenvironment nach Behandlung mit Gemcitabine und der Arzneipflanzenrezeptur Jumentaihoto in einem Pankreaskarzinom-Mausmodell.

Methodik In Fortsetzung unserer *in-vitro* Versuche mit KPCbl6 Zellen, haben wir nun ein orthotopes Mausmodell verwendet. Es werden KPC-Zellen in den Pankreasschwanz männlicher Wildtyp Black6 (C57BL/6) Mäuse implantiert. Die Therapie beginnt nach der ersten sonographischen Tumordarstellung (ca. 7 Tage). Nach einer Behandlungsphase von 4 Wochen (definierter Endpunkt) oder Erfüllung der Abbruchkriterien wird der Versuch beendet. Die Kontrollgruppe erhält keine Therapie, eine Gruppe erhält Gemcitabine (100mg/kg alle 3 Tage) i.p., eine Gruppe den standardisierten Arzneipflanzenextrakt Jumentaihoto (1000mg/1kg) p.o., die dritte Gruppe erhält Gemcitabine plus Jumentaihoto. Tumorgröße und Gewicht der Tiere werden protokolliert. Zuletzt werden Blut und Gewebe asserviert zur histochemischen Darstellung von Infiltration, Fibrose und Entzündung sowie zur Untersuchung des Zyto- und Chemokinprofils.

Ergebnis Wir konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie das Überleben der tumortragenden Mäuse signifikant verlängert und die Infiltration des Tumors in das Pankreasgewebe hemmt. Das Überleben ist unabhängig von der Tumorgröße. Während Lymphozyten für das Tumormikroenvironment zunächst keine Rolle spielen, zeigt sich eine vermehrte Infiltration von Makrophagen in den doppelt behandelten Tieren.

Schlussfolgerung Die Kombination von Gemcitabine und Juzentaihoto beeinflusst Überleben und Tumormikroenvironment. Es bleibt zu klären, ob es zu einer Differenzierung zu proinflammatorischen, tumorsuppressiven (M1) Makrophagen im Tumormikroenvironment kommt.

P 027 Patient-derived pancreatic cancer organoids as a personalized preclinical tool for drug response prediction

Autoren [AK Beutel](#), [Gout J](#), [Scheible J](#), [Koehntop R](#), [Roger E](#), [Perkhofer L](#), [MM Haenle](#), [Mueller M](#), [Ettrich T](#), [Seufferlein T](#), [Alexander K](#)
Institute 1 University Hospital Ulm, Department of Internal Medicine 1, Ulm, Deutschland
 DOI [10.1055/s-0040-1716150](#)

Given the dismal prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) there is an urgent need for personalized therapeutic strategies in order to improve survival. A promising approach is a culture set-up of organoids generated from tumor tissue that enables specific drug testing and the development of individualized treatment regimens. Organoids are three-dimensional cultures derived from tissue specific stem cells with the capacity to self-organize into structures that recapitulate features of tissue architecture and function found *in vivo*. We recently demonstrated that patient-derived xenograft tumor (PDX) and corresponding PDX-derived organoids show high concordance on a morphological, immunohistochemical and deep molecular profiling level concluding that patient-derived organoids (PDOs) may represent a feasible approach to predict drug response. Tissue samples for generation of PDOs were acquired by means of ultrasound-guided biopsy of the primary tumor and its metastases, EUS (endoscopic ultrasound)-guided fine needle biopsy and surgical resection. PDOs from more than 30 treatment-naïve and pretreated PDAC patients were successfully isolated and expanded with a satisfying PDO generation efficiency above 75%. To evaluate drug response of standard-of-care chemotherapeutics, a viability assay was used to calculate the cell death ratio (dead cells upon drug treatment/dead cells upon vehicle treatment) reflecting the cytotoxic effect. Repetition of standardized drug screens confirmed the robustness of our method. Drug-dose response tests with ten different dosages covering two orders of magnitude allowed us to calculate the AUC (area under the curve) and to cluster *in vitro* response for each drug. PDOs exhibited heterogeneous responses to standard-of-care substances and PDO drug prediction profiles paralleled the observed patient response. Thus, we present a feasible preclinical tool for drug response prediction to pave the way towards an organoid-based precision medicine in clinical routine.

P 028 Functional genomic screening during somatic cell reprogramming identifies *Dkk3* as a roadblock of organ regeneration

Autoren [Arnold F¹](#), [PU Mahaddalkar²](#), [Bergmann W³](#), [Gout J¹](#), [JM Kraus⁴](#), [Roger E¹](#), [Perkhofer L¹](#), [Seufferlein T¹](#), [PC Hermann¹](#), [Kleger A¹](#)
Institut 1 Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; 2 Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland; 3 Universität Rostock, Rostock, Deutschland; 4 Universität Ulm, Ulm, Deutschland
 DOI [10.1055/s-0040-1716151](#)

Somatic cell reprogramming toward induced pluripotency can partly erase disease- and aging-associated phenotypes. Factors relevant to this process might also impact organ regeneration. Here, we identified Dickkopf 3 (*Dkk3*) as a roadblock of organ regeneration using combined transcription-factor-induced reprogramming and RNA-interference techniques as a screening assay. Genetic loss of *Dkk3* enhanced the generation of induced pluripotent stem cells but did not hinder *de novo* derivation of embryonic stem cells and three-germ layer differentiation. Organoid derivation assays from intestine, liver, and pancreas of *Dkk3* knock out mice did not reveal colony formation differences, while *in vivo* injury induced DKK3 expression in wild type animals, respectively.

Accordingly, *Dkk3* null mice displayed less liver damage at time of regeneration upon CCl₄-induced acute liver failure. Similarly, recovery from experimental pancreatitis was accelerated albeit the extend of initial damage level was similar. Regeneration onset occurred in the acinar compartment accompanied by virtually abolished canonical Wnt-signaling in the *Dkk3* null animals. Mechanistic analysis identified the downregulation of the Hedgehog (Hh) repressor Gli3 as a trigger of increased Hh-signaling upon *Dkk3* loss. In contrast, treating knockout mice with a Hh inhibitor worsened improved pancreatic regeneration. Collectively, our data reveal *Dkk3* as a roadblock toward pluripotency and regeneration to establish a direct, previously unacknowledged link between DKK3-/canonical Wnt- and Hh-signaling.

P 029 Functional genomics to identify regulators of pancreatic commitment from human pluripotent stem cells

Autoren [Krüger J](#), [Heller S](#), [Breunig M](#), [Pasquini L](#), [Morawe M](#), [Melzer M](#), [Müller M](#), [Seufferlein T](#), [Kleger A](#)
Institute 1 University Hospital Ulm, Internal Medicine 1, Ulm, Deutschland
 DOI [10.1055/s-0040-1716152](#)

The use of pluripotent stem cells (PSCs) opened up a wide range of possibilities for medical research, ranging from disease-modelling and drug-screening to regenerative medicine approaches. Virtually every cell line of the body can be generated from PSCs by recapitulating the embryonic development *in vitro*. However, some developmental processes remain poorly understood, thus differentiation into pure populations remains challenging. While some cell types can be easily generated with high purity, the differentiation into endodermal and especially pancreatic cells remains difficult due to a lack of understanding of the early development. In order to better understand the underlying mechanisms of definitive endoderm (DE) differentiation, an shRNA knockdown screen was performed in human PSCs driven towards DE as well as mesoderm/ectoderm followed by deep sequencing. shRNA abundance in the respective groups was analysed and shRNAs were considered a hit when they were lost in one and enriched in the counteracting sample group. The most promising hits were selected for further investigation: using the CRISPR-Cas9 system, homozygous and heterozygous knockout lines were generated. In a well-established differentiation setup, knockout and control lines were differentiated towards DE and stage-specific differentiation markers were analysed by flow cytometry and quantitative PCR. For two of the hits, DSC2 (Desmocollin 2) and Col4A1 (Collagen Type IV Alpha 1 Chain), an impaired differentiation towards DE was observed, matching the results of the primary screening. Endodermal differentiation markers like GATA6, FOXA2 and SOX17 were expressed on a lower level in the knockout cell lines compared to the respective controls, as observed in qPCR and flow cytometry experiments. This might result in a lineage bias during pancreatic development. However, subsequent differentiation towards pancreatic endoderm and pancreatic progenitors was not significantly disturbed. This endodermal screening approach might reveal novel key genes for pancreatic development unknown until now. Further investigation into their molecular function is necessary to uncover novel mechanisms underlying DE development and enable a deeper understanding of the complex signalling network of differentiation.

P 030 Maintenance therapy for ATM-deficient pancreatic cancer by multiple DNA repair pathway inhibition after platinum-based chemotherapy

Autoren [Roger E¹](#), [Gout J¹](#), [Beutel AK¹](#), [Arnold F¹](#), [Müller M¹](#), [Rasche V²](#), [Seufferlein T¹](#), [Kleger A¹](#)
Institut 1 University Hospital Ulm, Internal Medicine I, Ulm, Deutschland; 2 University Hospital Ulm, Internal Medicine II, Ulm, Deutschland
 DOI [10.1055/s-0040-1716153](#)

Mutations in DNA-damage repair (DDR) genes can ascribe vulnerability toward PARP1 inhibitors allowing tailored interventions in certain cancer types. Personalized medicine in treating pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is still in its infancies albeit PDAC-related death is projected rising over the next decade. Most recently, PARP1-inhibitor maintenance therapy after platinum-based induction improved progression-free survival in germline BRCA1/2 mutated PDAC. Transferability of such concept to other mutant DDR genes is unclear. We conducted a placebo-controlled, three-armed preclinical trial to evaluate the efficacy of multi-DDR interference (mDDRi) as a maintenance therapy vs. FOLFIRINOX-ongoing implemented with ATM-deficient PDAC lines upon orthotopic transplantation. Kaplan-Meier analysis, time resolved cross-sectional imaging by MRI, histology as well as *in vitro* analysis was applied as analytical readout.

Median overall survival was significantly longer in the maintenance arm followed by FOLFIRINOX-ongoing and placebo. Survival benefit in the maintenance arm was mirrored in highest DNA damage load, accompanied by reduced primary cancer size and metastatic load. *In vitro* analysis suggests FOLFIRINOX-driven selection of more invasive subclones, erased by the subsequent mDDRi treatment, in line with reduced metastatic burden *in vivo*.

Collectively, this preclinical trial substantiates mDDRi as novel therapeutic option in PDAC and extends the concept to non-BRCA1/2 mutant PDAC.

P 031 Reconstruction of regulatory networks to predict gene function in pancreatic development and disease

Autoren [Heller S¹](#), [Schwab J²](#), [Breunig M¹](#), [HA Kestler²](#), [Kleger A¹](#)
Institut 1 Ulm University, Internal Medicine 1, Ulm, Deutschland; 2 Ulm University, Medical Systems Biology, Ulm, Deutschland
DOI [10.1055/s-0040-1716154](#)

The complex gene regulatory networks (GRNs) establishing acinar, ductal, and endocrine lineages during pancreatic organogenesis are poorly understood. Albeit each compartment gives rise to a different set of diseases, there is a genetic overlap between pancreatic development and both pancreatic cancer and diabetes. Therefore, a better understanding of transitions during normal development and disease could inform cell engineering efforts and lead to improved therapies. By reconstructing pancreatic GRNs, we aim to understand the perturbed programs in monogenic diabetes and boost cell engineering.

We applied Boolean network models which are widely used models for regulatory processes. Initial modeling of the regulatory functions was based on manual and text-mining approaches. We used tools such as BoolNet and ViSi-Bool to model and simulate the Boolean networks. Next, we focused on real-valued time-series of RNA-seq data over the different pancreas developmental stages. After binarization (BiTrinA), the regulatory dependencies between components are inferred and integrated into the network.

First, we developed an initial Boolean network model of HNF6 signaling in pancreatic progenitor cells. This Boolean network model is based on extensive literature research and comprises 38 key genes. Then, we refined the initial Boolean network using the previously described time-series omics data. Our extended network model was validated using knowledge from interaction databases and proved overall accurate. Finally, we apply this model to predict developmental changes during pancreas differentiation in cells depleted of specific genes. We plan to simulate loss of HNF6, a novel diabetes gene recently identified and well characterized by our group, in order to predict transcriptional alterations. In the future, we will further expand this network with the input of bulk and single-cell-resolved transcriptional and chromatin dynamics data to elaborate the pancreatic lineages.

Our Boolean network reconstructing several stages of pancreas development is a valuable tool to predict gene function in developing and diseased pancreas. This model provides the theoretical basis to understand the organization of the human pancreas - the principle to decode pancreatic disease.

P 032 Serum IgG4 levels outperform IgG4/IgG RNA ratio in differential diagnosis of IgG4-related disease

Autoren [Schulte L](#), [Arnold F](#), [Siegel F](#), [Backhus J](#), [Perkhofer L](#), [Beutel A](#), [Müller M](#), [Kleger A](#)
Institute 1 Universitätsklinik Ulm, Innere Medizin 1, Ulm, Deutschland
DOI [10.1055/s-0040-1716155](#)

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a chronic inflammatory-fibrosing disorder affecting virtually any organ, but most frequently the pancreaticobiliary system. Differential diagnosis is challenging due to a highly variable clinical presentation and relies on multiple diagnostic criteria rather than on single markers. Previously, qPCR-based measurements of the IgG4/IgG mRNA ratio that originate from dominant IgG4⁺ B-cell receptor (BCR) clones have been propagated as a critical endeavor to fill this diagnostic gap. In the current study, we demonstrated in concordance with de Vires *et al.* on independent cohorts and with different methodological setups that IgG4/IgG mRNA ratio is prone to false-positive results, which could cause misdiagnosis of pancreaticobiliary cancer. Furthermore, we found superior test accuracy of serum IgG4 levels, likewise not a perfect biomarker itself. Therefore, our study questions the clinical benefit of IgG4/IgG mRNA ratios in the differential diagnosis of IgG4-RD in support of de Vires *et al.* but concurrently underpins the necessity for more reliable biomarkers to differentially diagnose IgG4-RD.

P 033 HNF6 in human pancreatic duct development

Autoren [Heller S](#), [Breunig M](#), [Merkle J](#), [Melzer MK](#), [Müller M](#), [Kleger A](#)
Institute 1 Ulm University, Internal Medicine 1, Ulm, Deutschland
DOI [10.1055/s-0040-1716156](#)

Background Recently, we identified the novel diabetes gene *HNF6* regulating the transcriptional and epigenetic machinery critical for proper pancreatic endocrine development. In addition to a diabetic phenotype, patients lacking functional *HNF6* also suffered from exocrine pancreatic insufficiency, absence of gallbladder and of extrahepatic biliary duct. Moreover, *HNF6* was shown to play an important role during duct morphogenesis in mice supporting a functional role during human pancreatic duct development. Therefore, we aim to investigate the underlying molecular basis by which loss of *HNF6* causes different pancreatic phenotypes in patients.

Methods We used genome-edited human embryonic stem cells to dissect the functional consequences of defective *HNF6* in pancreatic ductal development. Our novel and unique differentiation protocol yields virtually pure pancreatic duct-like cells resembling key features of adult human pancreatic ducts. Finally, various stages of development were characterized to assess the morphology, differentiation, and proliferation of *HNF6*-depleted ductal cells.

Results During *in vitro* differentiation, loss of *HNF6* results in diminished formation of pancreatic progenitor (PP) cells. To efficiently initiate ductal differentiation, we purified PP cells using the stage-specific surface marker GP2. *HNF6*-depleted ductal organoids showed initially an increased cyst size similar to the mouse model but failed to maintain organoids in consecutive passages supported by loss of proliferation marker Ki67. Moreover, ductal organoids expressed markers such as CK19, CK8 and CFTR but showed increases in maturation marker CK7. This might correlate with an early decrease in NKX6.1 leading to premature formation of ducts and loss of proliferation capacity. Also, organoids lacking *HNF6* tend to lose primary cilia during maturation in accordance with the mouse model.

Conclusion Our *in vitro* approach to direct human *HNF6*-depleted PSCs towards pancreatic duct-like cells recapitulates aspects of patient phenotypes and therefore, provides a valuable methodology to characterize pancreatic diseases. However, further time-resolved RNA- and ATAC-seq analysis is necessary to reveal exact transcriptional and molecular mechanisms during ductal development.

P 034 Obeticholic acid (OCA) improves experimental non-invasive markers of NASH and advanced fibrosis: results of a secondary analysis from the month-18 interim analysis of the REGENERATE study

Autoren Schattenberg J¹, Boursier J², Loomba R³, QM Anstee⁴, Harrison S⁵, Sanyal A⁶, Rinella M⁷, ZY Younossi⁸, Goodman Z.⁸, Bedossa P⁹, Fournier C¹⁰, Stenklsson M¹¹, Shringarpure R¹¹, Zaru L.¹¹, Venugopal A¹¹, Mac Conell L¹¹, Ratziu V¹²

Institut 1 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland; 2 Angers University Hospital, Angers, Frankreich; 3 University of California, San Diego, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Vereinigtes Königreich; 5 Pinnacle Clinical Research Center, San Antonio, Vereinigte Staaten von Amerika; 6 Virginia Commonwealth University, Richmond, Vereinigte Staaten von Amerika; 7 Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; 8 Betty and Guy Beatty Center for Integrated Research, Inova Health System, Falls Church, Vereinigte Staaten von Amerika; 9 Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, Frankreich; 10 Echosens, Paris, Frankreich; 11 Intercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika; 12 Sorbonne Université, Hôpital Pitié - Salpêtrière, Paris, Frankreich

DOI 10.1055/s-0040-1716157

Background The REGENERATE month-18 interim analysis showed that treatment with OCA improved liver fibrosis in patients with NASH as well as established non-invasive assessments of fibrosis and NASH. New biomarker indices are being developed to improve ability to predict NASH grade and fibrosis stage. FibroMeter (FM) is designed to predict presence of significant fibrosis ($F \geq 2$). FM combines age, gender, alpha 2 macroglobulin (A2M), INR, platelets, urea and GGT, while FM VCTE uses the same biomarkers except urea and includes liver stiffness (LS) by vibration-controlled transient elastography (VCTE). The FAST score, designed to identify patients with NASH and NAFLD Activity Score (NAS) ≥ 4 and $F \geq 2$, combines LS by VCTE with Controlled Attenuation Parameter (CAP) score and AST.

Methods NASH patients with fibrosis stages 2 and 3 were randomized (1:1:1) to placebo (N=311), OCA 10 mg (n=312) or OCA 25 mg (N=308) QD. In a subset of patients with available values, changes in FM (N=604), FM VCTE (N=604), and FAST (N=391) were analyzed using mixed-effect repeated measures model with treatment, baseline, visit, visit by treatment interaction and stratification factors to be included in the model. LS mean and p-values are based on mixed-effect repeated measure model.

Results At baseline, there was no significant difference in scores across treatment groups. Patients with stage 3 fibrosis at baseline had higher scores than those with stage 2 fibrosis, consistent with prior publications (data not shown). OCA-treated patients experienced improvements in FM, FM VCTE and FAST as of the first assessed timepoint (month 6) which were sustained through month 18. While this therapeutic response was observed in both OCA dose groups, no improvement was observed in the placebo group.

Conclusion OCA treatment resulted in early and sustained improvements in experimental non-invasive assessments of fibrosis NASH, consistent with previously reported histologic improvements. Specifically, improvements in FM and FM VCTE are consistent with OCA's anti-fibrotic effect, while improvements in FAST are consistent with amelioration of key histologic features of NASH, including both inflammation and fibrosis.

P 035 Die Augmentation mit Alpha1-Antitrypsin assoziiert bei Patienten mit klassischem Alpha1-Antitrypsin-Mangel (Pi*ZZ-Genotyp) mit besseren Leber-Parametern

Autoren Hamesch K^{1,2}, Schneider C¹, Mandorfer M³, LS Moeller⁴, Pereira V⁵, Pons M⁶, Benini F⁷, Stichel F⁸, Reichert MC⁹, Woditsch V¹, Voss J¹, Lindhauer C¹, Fromme M¹, Lurje G¹⁰, Bals R¹¹, Koczulla R¹², Chorostowska-Wynimko J¹³, Miravittles M¹⁴, Janciauskiene S¹⁵, WJ Griffiths¹⁶, Lammert F.⁹, Trautwein C^{1,2}, Genesca J⁶, Aigner E¹⁷, Trauner M³, Krag A⁴, Strnad P^{1,2}

Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; 2 Coordinating Center for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Related Liver Disease of the European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER) and the European Association for the Study of the Liver (EASL) Registry Group "Alpha-1 Liver", Aachen, Deutschland; 3 Medical University Vienna, Division of Gastroenterology und Hepatology, Wien, Österreich; 4 Odense University Hospital, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense, Dänemark; 5 Centro Hospitalar do Funchal, Department of Gastroenterology, Madeira, Portugal; 6 Vall d'Hebron Hospital, Clinic for Gastroenterology und Hepatology, Barcelona, Spanien; 7 Spedali Civili and University, Gastroenterology Unit, Brescia, Italien; 8 University Hospital of Zurich, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zürich, Schweiz; 9 Saarland University Medical Center, Department of Internal Medicine II, Homburg, Deutschland; 10 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Surgery, Berlin, Deutschland; 11 Saarland University Medical Center, Department of Medicine V, Homburg, Deutschland; 12 Marburg University Hospital, Clinic for Pneumology, Marburg, Deutschland; 13 National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Department of Genetics and Clinical Immunology, Warschau, Polen; 14 Vall d'Hebron Hospital, Clinic for Pneumology, Barcelona, Spanien; 15 Medical University Hannover, German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Deutschland; 16 Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Department of Hepatology, Cambridge, Vereinigtes Königreich; 17 Paracelsus Medical University/ Salzburger Landeskliniken (SALK), First Department of Medicine, Salzburg, Österreich

DOI 10.1055/s-0040-1716158

Hintergrund Die klassische Form des Alpha1-Antitrypsin (AAT)-Mangels (Pi*ZZ-Genotyp) stellt aufgrund der Lungen- und Leberbeteiligung eine der häufigsten letal verlaufenden Erberkrankungen dar. Während die intravenöse Augmentation mit AAT die Progression der Pi*ZZ-assozierten Lungenerkrankung hemmt, gibt es für die Pi*ZZ-assozierte Lebererkrankung keine spezifische Therapie. Da eine AAT-Gabe *in vitro* zu einer verminderten hepatozytären AAT-Expression führt und da AAT in experimentellen Mausmodellen hepato- protektiv wirkt, evaluierten wir den Einfluss der AAT-Augmentation auf den Leber-Phänotyp bei Pi*ZZ-Patienten.

Methodik 574 Pi*ZZ-Patienten aus 11 europäischen Ländern, davon 259 ohne und 315 mit AAT-Augmentation, erhielten eine systematische klinische und laborchemische Untersuchung. Bei allen Probanden wurde eine hepatische Komorbidität und pathologischer Alkoholkonsum ausgeschlossen. Die Lebersteifigkeit (LSM) wurde mittels transientser Elastographie bestimmt. Die Daten wurden für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus und mittleren Alkoholkonsum adjustiert.

Ergebnis Pi*ZZ-Patienten, die eine AAT-Augmentation erhielten, waren älter und hatten eine ausgeprägtere pulmonale Symptomatik (u.a. höherer CAT (COPD Assessment Test) und häufiger Heimsauerstofftherapie). Dahingegen zeigten augmentierte Pi*ZZ-Probanden niedrigere AST-Werte (69% vs. 74% ULN, $P=0.0004$), sowie verminderte APRI- und FIB-4-Werte (0.32 vs. 0.38 units, P

$< .0001$ und 2.21 vs. 2.26 units, P

$< .0001$) als nicht-augmentierte Pi*ZZ-Probanden. Augmentierte Probanden hatten seltener LSM ≥ 7.1 kPa, APRI ≥ 0.5 und FIB4 ≥ 3.25 , allesamt hinweisend

auf eine signifikante Leberfibrose (OR=0.59 [0.38-0.94], OR=0.32 [0.18-0.56] und OR=0.32 [0.18-0.57], respektive). Dahingegen zeigte sich kein Unterschied der CAP-Werte. Probanden, die ≥ 5 Jahre augmentiert wurden, hatten niedrigere AST-, GGT- und Bilirubin-Serumspiegel als auch niedrigere LSM-, APRI- und FIB4-Werte als Probanden, die < 5 Jahre augmentiert wurden.

Schlussfolgerung In einer großen Pi*ZZ-Kohorte zeigte sich, dass die AAT-Augmentationstherapie positive Auswirkungen auf die Pi*ZZ-assoziierten Leberphänotypen haben könnte. Weitere, prospektive Studien sind nötig, um diese Beobachtung zu bestätigen und die zugrundeliegenden Mechanismen aufzudecken.

P 036 Assoziation von rs16944 im Interleukin-1-beta-Gen mit der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms in kaukasischen Patienten mit chronischer Virushepatitis

Autoren Fischer J¹, Long S¹, Koukouloti E^{1,2}, Müller T³, Fueloep B⁴, Heyne R⁵, Eslam M⁶, George J⁶, Finkelmeier F⁷, Waidmann O⁷, Berg T¹, van Bömmel F¹

Institut 1 Sektion Hepatologie, Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; 2 Research Institute and Diabetes Center, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 'Attikon' University General Hospital, Hepatogastroenterology Unit, Second Department of Internal Medicine - Propaedeutic, Athen, Griechenland; 3 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum (CVK), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 4 Klinik für Allgemeine, Innere Medizin und Gastroenterologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland; 5 Leberzentrum Checkpoint, Berlin, Deutschland; 6 Storr Liver Unit, Westmead Hospital and Westmead Millennium Institute, Universität Sydney, Sydney, Australien; 7 Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie und Hepatologie, Pneumologie und Allergologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716159

Einleitung Das proinflammatorische Zytokin Interleukin-1-beta (IL-1b) vermittelt die angeborene und erworbene Immunantwort und begünstigt die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei viralen Hepatitiden. Veränderungen im *IL-1b*-Gen können die Genexpression und die Signalübertragung beeinflussen und die Progression der Lebererkrankung forcieren. In dieser Studie wurde die Assoziation von Polymorphismen in der Promotorregion des *IL-1b*-Gen mit dem Fortschritt der Lebererkrankung bei kaukasischen Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus-(HBV)- und Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Infektion untersucht.

Methoden Es wurden 632 kaukasische Patienten mit chronischer HBV-Infektion, von denen 105 Patienten eine Leberzirrhose und 64 Patienten ein HCC entwickelten, genotypisiert. Des Weiteren wurden 101 kaukasische Patienten mit chronischer HCV-Infektion und HCC und 124 passende HCV-Kontrollen ohne HCC rekrutiert. Die genomische DNA wurde aus Vollblut isoliert und die Polymorphismen rs1143623, rs1143627 und rs16944 bestimmt.

Ergebnisse Die Frequenzen von rs1143627 TT und rs16944 CC waren sowohl in der HBV- als auch in der HCV-Kohorte bei Patienten mit HCC höher als bei Patienten ohne HCC (HBV: rs1143627 TT: 48% vs. 33%, $p=0.018$, rs16944 CC: 47% vs. 31%, $p=0.001$; HCV: rs1143627 TT: 53% vs. 39%, $p=0.032$, rs16944 CC: 53% vs. 40%, $p=0.031$). In der multivariaten Analyse blieb der rs16944 CC-Genotyp unabhängig mit dem Vorkommen eines HCCs bei chronischer HBV-Infektion (OR=3.78 [95% CI: 1.08-13.27] $p=0.038$) und bei chronischer HCV-Infektion (OR=1.80 [95% CI: 1.01-3.21] $p=0.048$) assoziiert. In der Haplotypenanalyse war der Haplotyp mit den Varianten rs1143627 TT und rs16944 CC ein Risikofaktor für die Entwicklung eines HBV- bzw. HCV-assoziierten HCCs

(HBV: OR=1.55 [95% CI: 1.04-2.32] $p=0.033$; HCV: OR=1.66 [95% CI: 1.09-2.53] $p=0.017$).

Schlussfolgerung In dieser Studie konnten wir zeigen, dass der Polymorphismus rs16944 im *IL-1b*-Gen mit dem Vorkommen eines HCC bei chronischer HBV- und HCV-Infektion in kaukasischen Patienten assoziiert ist. Der Polymorphismus scheint ein Risikofaktor für die Entwicklung eines HCCs bei viralen Hepatitiden zu sein. Eine Bestätigung der Ergebnisse in weiteren Kohorten und funktionelle Analysen sind erforderlich.

P 037 Assoziation zwischen Diabetes mellitus und hepatischer Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose

Autoren Labenz C, Nagel M, WM Kremer, Hilscher M, CA Schilling, JM Schattenberg, PR Galle, MA Wörns

Institute 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716160

Einleitung Diabetes mellitus (DM) kann zu erhöhten Ammoniakwerten und vermehrter systemischer Inflammation führen und damit bei Patienten mit Leberzirrhose zur hepatischen Enzephalopathie beitragen. Eine mögliche Assoziation zwischen DM, glykämischer Kontrolle und dem Vorliegen einer covert HE (CHE) bzw. der Entwicklung einer overt HE (OHE) wurde bei Patienten mit Leberzirrhose bisher nicht prospektiv untersucht.

Methodik Zwischen 03/2017 und 12/2019 wurden Patienten mit Leberzirrhose im Rahmen einer prospektiven Studie erfasst. Bei Studieneinschluss wurde das Vorliegen einer CHE mittels PSE-Test untersucht und die Entwicklung einer OHE über einen medianen Verlauf von 17 Monate beobachtet. Zur Analyse wurden verschiedene logistische, Cox und propensity-score-weighted Regressionsmodelle durchgeführt (Adjustierung für MELD, Child-Pugh Stadium, Albumin, OHE Anamnese, Natrium und CHE (in den Modellen für OHE)).

Ergebnisse Von 228 von 240 erfassten Patienten lagen Follow-up Daten vor. Der mediane MELD lag bei 10 (IQR 8; 14); 80 (33,3%) litten an einer CHE. 65 (27,1%) Patienten litten an einem DM. 39 (16,3%) Patienten wiesen einen HbA1c $\geq 6.5\%$ auf. Patienten mit DM wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine bessere Leberfunktion als Patienten ohne DM auf. In Regressionsanalysen zeigte sich nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren das Vorliegen eines DM als unabhängiger Risikofaktor sowohl für die Prävalenz einer CHE (OR 2,203, 95% CI 1,126-4,312, $p=0.021$) als auch für die Entwicklung einer OHE (HR 3,362, 95% CI 1,407-8,034, $p=0.006$). Diese Assoziationen konnten in propensity-score-weighted Regressionsmodellen bestätigt werden (Prävalenz CHE: OR 2,152, $p < 0,001$; Entwicklung OHE: HR 1,976, $p=0,002$). In Subgruppen-Analysen zeigte sich, dass vor allem Patienten mit einem HbA1c $\geq 6.5\%$ ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer CHE oder die Entwicklung einer OHE hatten und es konnte ein dosisabhängiger Effekt zwischen HbA1c und OHE-Risiko nachgewiesen werden (HR 1,248, $p=0,048$).

Schlussfolgerung Das Vorliegen eines DM ist mit einem erhöhten Risiko für das Vorliegen einer CHE bzw. die Entwicklung einer OHE bei Patienten mit Leberzirrhose assoziiert. Die glykämische Kontrolle stellt ein mögliches Ziel zur Verringerung des HE-Risikos in diesem Kollektiv dar.

P 038 Barrieren der Hepatitis-C-Virus (HCV) Elimination in Deutschland: warum erhalten diagnostizierte Patienten keine Therapie?

Autoren Buggisch P¹, Heiken H², Mauss S³, Weber B⁴, Jung MC⁵, Görne H⁶, Heyne R⁷, Hinrichsen H⁸, Hidde D⁹, König B⁹, Pires dos Santos AG¹⁰, Niederau C¹¹, Wedemeyer H¹², Berg T¹³

Institut 1 ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 2 Privatpraxis, Hannover, Deutschland; 3 Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie, Düsseldorf, Deutschland; 4 Praxiszentrum Friedrichsplatz/Kompetenzzentrum für Suchterkrankungen, Kassel,

Deutschland; 5 Leberzentrum, München, Deutschland; 6 MediZentrum Hamburg, Praxis für Suchtmedizin, Hamburg, Deutschland; 7 Leberzentrum am Checkpoint, Berlin, Deutschland; 8 Zentrum für Gastroenterologie und Hepatologie, Kiel, Deutschland; 9 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland; 10 AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika; 11 Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen, Oberhausen, Deutschland; 12 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland; 13 Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, and Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716161

Einleitung Trotz Verfügbarkeit wirksamer und gut verträglicher direkt antiviraler Substanzen verzögert sich bei vielen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus (CHCV)-Infektion eine Therapie oder wird dauerhaft nicht durchgeführt. In dieser Studie wurden Charakteristika von Patienten, bei denen eine Entscheidung für oder gegen Beginn einer HCV-Therapie getroffen wurde, verglichen und die Gründe hierfür anhand der Aussagen der Ärzte ermittelt.

Methodik Die CURRENT C 2.0-Studie war eine epidemiologische, nicht interventionelle Fall-Kontroll-Studie, in der Patienten mit CHCV-Infektion an 43 Prüfzentren in Deutschland (09/17-06/18) identifiziert wurden. Es wurden demographische Daten der Patienten mit/ohne Therapie ausgewertet. Die Gründe, warum Ärzte und/oder Patienten sich gegen die Initiierung oder für die Verschiebung der Therapie entschieden, wurden dokumentiert.

Ergebnis Von 793 Patienten begannen 573 (72%) eine Therapie, bei 220 (28%) wurde keine Therapie initiiert. Bei 88 (40%) der Patienten ohne Therapie wurde diese auf einen späteren Zeitpunkt verschoben, bei 132 (60%) war dauerhaft keine Therapie geplant. Bei Patienten mit vs. ohne Therapie waren 102 (18%) vs. 76 (35%) über 60 Jahre alt, 86 (15%) vs. 32 (15%) zirrhotisch, 70 (12%) vs. 40 (18%) schwere Alkoholiker (>40 g/Tag [m]/>30 g/Tag [w]), 45 (8%) vs. 48 (22%) hatten eine Drogenhistorie und 166 (29%) vs. 93 (42%) erhielten eine Opioidsubstitutionstherapie (OST). Der häufigste berichtete Grund für die Nichteinleitung der Behandlung war der Patientenwunsch (93, 42%), insbesondere aufgrund der Angst vor einer Behandlung (38, 17%) oder vor Nebenwirkungen (29, 13%). Weitere häufige Gründe waren ein wahrgenommener oder erwarteter Mangel an Compliance, hohes Patientenalter, psychiatrische oder andere Begleiterkrankungen, Drogen-/Alkoholmissbrauch und OST.

Schlussfolgerung In dieser Real-World Population wurde bei 28% der CHCV-Patienten keine Therapie initiiert. Gründe hierfür waren u.a. Patientenwunsch, hohes Alter, Drogen- und schwerer Alkoholgebrauch. Um eine HCV-Elimination zu erreichen ist es wichtig, unentschlossene Patienten über die Relevanz einer Behandlung aufzuklären und historische Hindernisse für die Einleitung einer Therapie, wie Drogen- und Alkoholkonsum, abzubauen und zu überwinden.

P 039 The liver copper status alters the development of steatosis in mice

Autoren Gottlieb A, Muchenditsi A, Lutsenko S

Institute 1 Johns Hopkins Universität, Abteilung für Physiologie, Baltimore, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0040-1716162

Background The association between copper (Cu) misbalance and liver steatosis has been reported in experimental models and in human disease. Inactivation of the copper transporter ATP7B causes copper (Cu) accumulation in the liver and Wilson Disease (WD). The contribution of Cu misbalance to the development of liver steatosis is not well understood.

Aim To address this issue, we compared the effect of a high-fat-high-sugar diet (HFHSD) on C57BL/6J (wt) and C57BL/6J Atp7b^{-/-} knockout mice (WD model).

Methods C57BL/6J (wt) and C57BL/6J Atp7b^{-/-} mice were fed HFHSD or normal chow (NC) for 12 weeks (starting at age of 4 weeks). At each time point, all animals were evaluated for their body fat content using NMR spectrometry,

liver enzymes, lipid profile, copper levels (by atomic absorption spectrometry), and mitochondrial function (measuring Thioredoxin, NADP⁺/NADPH ratio, and cytochrome c activity). Proteomics analyzes of male livers were performed at the age of 16 weeks to compare affected pathways.

Results Atp7b^{-/-} mice accumulate less fat on HFHSD compared to the wt controls; the effect is more pronounced in males. Unexpectedly, the WD phenotype is less severe in Atp7b^{-/-} mice fed HFHSD compared to NC: liver enzymes are less elevated in Atp7b^{-/-} mice on HFHSD compared to NC, and lower than in wt mice on HFHSD. Cu levels are also lower in Atp7b^{-/-} mice fed HFHSD compared to NC. Proteomics analyzes reveal changes affecting the cholesterol and bile acid biosynthesis for the HFHSD groups. Atp7b^{-/-} mice fed the HFHSD show additional changes involving the cytochrome P450 system.

Conclusion Cu modifies the organism response to HFHSD in WD model and steatosis development through specific pathways. Reciprocally, HFHSD improves the WD liver phenotype by decreasing Cu levels. The results suggest tight metabolic connections between Cu homeostasis and steatosis development in a WD mouse model.

P 040 Etablierung eines alkoholinduzierten Tiermodells für akut-auf-chronisches Lebersversagen (ACLF)

Autoren KM Schwarzkopf¹, Eberle L¹, Klein S¹, Schierwagen R¹, FE Uschner¹, Ortiz C¹, Torres S¹, MM Mücke¹, Zeuzem S¹, Hintermann E², Christen U², Schäfer L², Trebicka J¹

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Zentrum der Inneren Medizin 1, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Uniklinik Frankfurt, Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716163

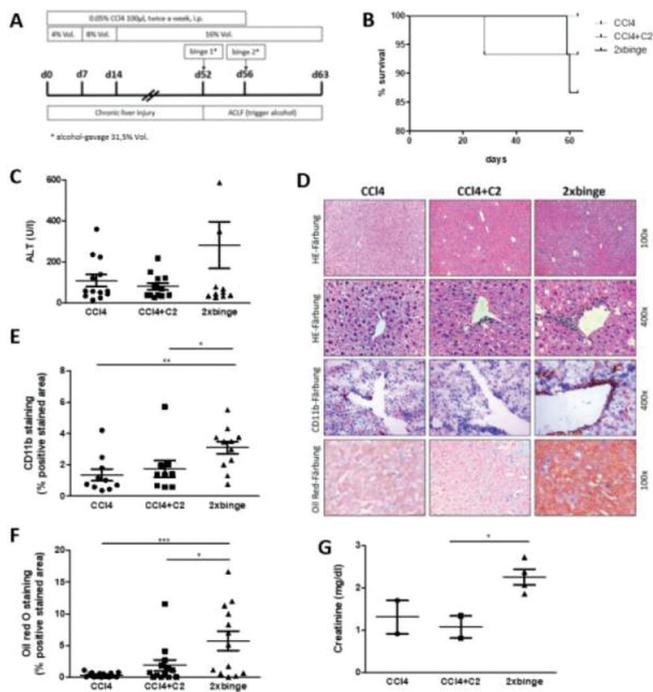
Einleitung Beim akut-auf-chronischen Lebersversagen (ACLF) handelt es sich um ein schweres klinisches Syndrom bei Patienten mit Leberzirrhose, das aus einer akuten Dekompensation entsteht. Alkoholschäden stellen einen häufigen Trigger für das ACLF dar, weshalb wir in unserem Alkohol-Modell, Alkohol-Binges als akuten Auslöser für die Entwicklung eines ACLF verwendet haben (C2-ACLF).

Ziele Ziel dieser Studie war es, ein neues Tiermodell für das C2-ACLF zu entwickeln.

Methodik Um ein ACLF zu induzieren, erhielten C57BL/6-Mäuse 2x wöchentlich eine intraperitoneale (i.p.) Tetrachlormethan (CCl4)-Injektion über einen Zeitraum von 8 Wochen. Zusätzlich wurde, in Analogie zu *Brol et al.*, Alkohol in aufsteigender Konzentration in das Trinkwasser gemischt. Als akuter Trigger für die Entwicklung eines ACLFs dienten zwei Alkohol-Gavages (2xbinge, ►Abb1A). Als Kontrolle dienten Tiere mit chronischem Leberschaden durch entweder CCl4 i.p. (CCl4) oder einer Kombination aus CCl4 i.p. und Alkohol im Trinkwasser (CCl4+C2). Serum- und Gewebeprobe wurden entnommen. ALT- und Kreatinin-Werte wurden analysiert und immunhistochemische Färbungen durchgeführt.

Ergebnisse Mäuse mit ACLF wiesen eine deutlich höhere Mortalität (►Abb1B), sowie eine starke Schädigung der Leber auf (►Abb1C). In der HE-Färbung zeigte sich ein starker Verlust der Gewebestruktur und eine verstärkte Immunzell-infiltration um die Portalfelder, im Vergleich zu den Kontroll-Gruppen (►Abb1D). Die Infiltrate bestanden zum Großteil aus CD11b⁺ Makrophagen (►Abb1D/E), die bei der Entstehung von ACLF eine Schlüsselrolle spielen. Eine signifikante Verfettung der Leber konnte mittels Oil Red-Färbung nachgewiesen werden (►Abb1D/F). Extrahepatische Schäden zeigten sich durch einen Kreatininanstieg in der ACLF-Gruppe (►Abb1G).

Schlussfolgerung Wir präsentieren ein neues C2-induziertes-ACLF-Modell, welches typische Charakteristika des humanen ACLF aufzeigt. Anhand dieses Modells können künftig gezielte Therapieansätze entwickelt werden.



► **Abb. 1** A: Versuchsaufbau; B: n=15; C: n=15; D: Histologie; E: n=9-12; F: n=13-15; G: n=2-4; (*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001)

P 041 Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie zur akuten Hepatitis C bei HCV-monoinfizierten und HCV/HIV-koinfizierten Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren

Autoren Graf C¹, Lutz T², Knecht G², Stephan C³, Bickel M², Gute P², KH Peiffer¹, Vermehren J¹, Zeuzem S¹, Dietz J¹, Sarrazin C^{1,4}
Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Infektiologikum, Frankfurt am Main, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Frankfurt, Infektiologie, Frankfurt am Main, Deutschland; 4 St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716164

Einleitung In mehreren Ballungszentren wurde eine Epidemie von akuten Hepatitis C Virusinfektionen (aHCV) bei HIV-infizierten Männern (MSM, men who have sex with men) beobachtet. Die SVR Raten (sustained virologic response) nach einer DAA (direct acting antivirals) Therapie waren hoch, jedoch wurden bei MSM wiederholte HCV-Reinfektionen beobachtet. In dieser Studie wurden die epidemiologischen, klinischen und phylogenetischen Parameter der akuten Hepatitis C über einen 10 Jahres Zeitraum untersucht.

Methodik In diese prospektive, laufende Beobachtungsstudie wurden zwischen 2009 und 2019, 167 Patienten mit einer akuten Hepatitis C Infektion an drei Zentren in Frankfurt eingeschlossen. Es waren 24 Patienten HCV-monoinfiziert und bei 143 lag eine HCV/HIV Koinfektion vor (MSM). Das HCV NS5B Gen wurde zur Evaluation der HCV Genotypen mittels PCR amplifiziert und sequenziert.

Ergebnisse In den ersten 5 Studienjahren war die Prävalenz der HCV Genotypen (GT): GT1a, 72% (n = 76/106); GT1b, 7% (n = 7/106); GT2, 3% (n = 3/106); GT3, 4% (n = 4/106); GT4, 12% (n = 13/106) und GT unbestimmt, 3% (n = 3/106). In den letzten 5 Studienjahren wurden mehr GT4-Infektionen (20%, n = 12/61) festgestellt, während andere HCV GT stabil blieben (n=49) und die HCV Diagnosen abnahmen. Die spontanen HCV Ausheilungsraten waren bei HCV-monoinfizierten Patienten höher im Vergleich zu HIV-koinfizierten Patienten (37%, n = 7/19 versus 13%, n = 18/135 mit Follow-up-Daten (FU)). Insgesamt hatten 65% der Patienten (n = 109/167) eine antivirale Behandlung und FU

abgeschlossen. Es wurden 60 Patienten mit pegylierten Interferon/Ribavirin (P/R) mit/ohne DAAs behandelt, zwei Individuen hatten ein virologisches Versagen. Weitere 49 Patienten wurden mit DAAs interferonfrei behandelt und alle wurden geheilt. Bei insgesamt 19% (n=27/143) der HIV-koinfizierten Patienten wurden eine oder mehrere akute HCV-Reinfektionen nach Viruselimination nachgewiesen.

Schlussfolgerung Während der letzten 5 Studienjahre stieg die Prävalenz von HCV GT4, während die aHCV Inzidenz abnahm. Spontane Ausheilungsraten waren bei HCV-monoinfizierten Patienten höher. Bei 19% der HIV-koinfizierten Patienten wurde eine HCV Reinfektion nachgewiesen, die Auswirkungen auf die HCV Elimination bei MSM haben könnte.

P 042 Prognostischer Algorithmus aus fettfreier Muskelmasse und Fläche Spontaner Portosystemische Shunts identifiziert Zirrhosepatienten mit exponentiell hohem Risiko für hepatische Enzephalopathie und Mortalität

Autoren Praktinjo M¹, Abu-Omar J¹, Chang J¹, Böhlng N¹, AM Sprinkart², Attenberger U², CP Strassburg¹, Jansen C¹, Trebicka J³, Faron A², Luetkens J²
Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Radiologie, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716165

Einleitung Sarkopenie und Spontane Portosystemische Shunts (SPSS) sind häufige Komplikationen der Leberzirrhose und beide assoziiert mit erhöhter Rate an Hepatischer Enzephalopathie (HE).

Ziele Diese Studie evaluiert den simultanen Einfluss von Muskelmasse und SPSS, gemessen aus Routine-CT, auf das Outcome von Patienten mit Leberzirrhose.

Methodik Dies ist eine retrospektive monozentrische Analyse von konsekutiven Patienten mit Leberzirrhose und CTs. Die Skelettmuskelmasse (inkl. Fettfreiem Muskelindex, FFMI, als Surrogat für Sarkopenie) und die Totale Querschnittsfläche von SPSS (TSA) wurden aus CTs quantifiziert. Primärer Endpunkt war die Entwicklung von HE. Sekundärer Endpunkt war 1-Jahres Mortalität.

Ergebnis Von 301 Evaluationen wurden 176 Patienten eingeschlossen. Patienten mit niedrigem (L-)FFMI und großen (L-)TSA zeigten hohe Raten von HE Entwicklung und Tod. In der multivariaten Analyse waren niedrige FFMI and große TSA unabhängige Prädiktoren der HE Entwicklung (L-FFMI HR=2.68, CI 1.21-5.92; L-TSA HR=2.48 CI=1.32-4.69) und 1-Jahres Mortalität (L-FFMI, HR=7.68, CI 1.75-33.74; L-TSA, HR=3.05, CI 1.32-7.04). Das simultane Vorhandensein von L-FFMI and L-TSA erhöht das Risiko für die HE Entwicklung (HR 12.7, CI 2.9-55.39) und 1-Jahres Mortalität (HR 13.66, CI 1.75-106.50) exponentiell. Es wurde ein einfacher Algorithmus mit 3 Risikogruppen (niedriges, moderates und hohes Risiko für HE und Mortalität) entwickelt.

Schlussfolgerung Diese Studie zeigt als erste einen potentiell synergistischen Effekt von niedriger Muskelmasse und großer TSA für die Entwicklung von HE und Mortalität. Simultanes Screening für Sarkopenie and TSA aus Routine-CT kann mit Hilfe eines einfachen Algorithmus, Hochrisiko-Patienten identifizieren.

P 043 Evolution of hepatitis C virus genotype 1a vs. 1b distribution reflects profound changes of HCV epidemiology in Germany between 2004 and 2018 - Analysis of 17,093 patients from five consecutive registries including the German Hepatitis C-Registry (DHC-R)

Autoren KG Simon¹, Serfert Y², Buggisch P³, Mauss S⁴, KH Böker⁵, Klinker H⁶, Müller T⁷, Merle U⁸, Hüppe D⁹, MP Manns¹⁰, Wedemeyer H^{2,10,11}, Hepatitis C-Register D²

Institut 1 MVZ Dres. Eisenbach, Simon, Schwarz GbR, Leverkusen-Schlebusch, Deutschland; 2 Leberstiftungs-GmbH Deutschland, Hannover, Deutschland; 3 ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 4 Center for HIV and Hepatogastroenterology, Düsseldorf, Deutschland; 5 Hepatologische Praxis, Hannover, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; 7 Charité Campus Virchow-Klinikum (CVK), Berlin, Deutschland; 8 Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; 9 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne, Herne, Deutschland; 10 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 11 Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716166

Background and aims Hepatitis C virus (HCV) genotype (GT) 1 is the most common HCV GT in Western and Central Europe. Overall, GT1a is found more frequently in persons who have acquired HCV by drug use while HCV GT 1b has frequently been transmitted by transfusion of blood products before 1992. HCV GT 1 subtypes show different responses to some of the approved direct acting antivirals which still has relevance as, e.g. elbasvir/grazoprevir is widely used in some European countries. A more detailed knowledge on the evolution of HCV GT 1a vs. 1b would lead to a better understanding of HCV epidemiology which could have consequences for HCV elimination strategies.

Method The present analysis is based on five German non-interventional registry studies and comprises data on 17,093 HCV GT 1 patients documented between 2004 and 2018 [ML17071, ML19464, ML21645, ML25724 (initially sponsored by Roche Pharma AG) and the German Hepatitis C-Registry (DHC-R) initiated by the German Liver Foundation.

Results Overall, 7,662 patients were infected with HCV GT 1a and 9,431 patients with HCV GT 1b. GT 1a patients were younger (46.5 years vs. 51.2 years) and more often male (70% vs. 52%). Previous or ongoing drug abuse was documented more frequently for HCV GT 1a patients throughout the study periods with highest frequencies in the most recent period (2017-2018; 44% for HCV GT 1a and 10.3% for HCV GT 1b). Until 2013, more HCV GT 1b than HCV GT1a infected patients were obese and had diabetes mellitus while the proportion of patients with liver cirrhosis did not differ between these subgenotypes. A significant change in the HCV GT 1a/1b ratio was observed over time in men with less than 40% being infected with HCV GT 1a in 2004-2007 and about 60% in 2017/2018. In contrast, only 28-38% of women had HCV GT 1a infection throughout all study periods. There were no regional differences within Germany in HCV GT 1a/1b distribution despite a higher proportion of HCV GT 1b infected women in eastern Germany in 2004-2007 (86%).

Conclusion A marked increase of HCV GT 1a infection associated with drug use was observed in men but not women in Germany between 2004 and 2018. Metabolic comorbidities such as overweight and diabetes mellitus were associated with HCV GT 1b infected women.

P 044 Implementation of a national registry for patients with primary biliary cholangitis (PBC): the German PBC cohort

Autoren Wiegand J¹, Günther R², Naumann U³, Stölzel U⁴, Berg C⁵, Bantel H⁶, Stein K⁷, Heinzow H⁸, AE Kremer⁹, WP Hofmann¹⁰, Kautz A¹¹, Beuers U¹², Trautwein C¹³, Franke A¹⁴, Piotrowski K¹⁴, Berg T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Kiel, Deutschland; 3 UBN Praxis, Berlin, Deutschland; 4 Klinikum Chemnitz, Chemnitz, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; 6 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 7 Praxis Hepatologie Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; 8 Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; 9 Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; 10 Praxis Gastroenterologie am Bayerischen Platz, Berlin, Deutschland; 11 Deutsche Lebehilfe, Köln, Deutschland; 12 Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Niederlande; 13 Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland; 14 Zentrum für Klinische Studien Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716167

Background Primary biliary cholangitis (PBC) is characterized by inflammation and destruction of bile ducts which may progress to biliary cirrhosis. Due to low prevalence and slow disease progression it is difficult to investigate the prognosis of subgroups or to evaluate the effectiveness of therapeutic interventions on clinical outcomes. National registry data for Germany do not exist so far. Thus, the German PBC Cohort was implemented as a non-interventional study (NIS)

Methods A confirmed PBC diagnosis according to EASL guidelines (at least two of three criteria positive: elevated alkaline phosphatase (AP), AMA-M2 positivity, PBC compatible liver biopsy) is requested and treatment with at least one licensed PBC medication. Subgroups are classified according to their response to therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) as responders or primary or secondary incomplete responders (Paris II criteria). Newly diagnosed patients were diagnosed within the last six months prior to inclusion.

Results Recruitment started in September 2019. As of 12 March 2020, 13 initiated of 37 participating centers (n=7 academic, n=2 non-academic hospitals, n=4 outpatient practices) recruited 72 patients (90.3% female, mean (SD) age 59.8 (11.3) years, BMI 27.4 (5.4), 9% (N=6) with cirrhosis). PBC diagnosis was confirmed by elevated AP and AMA-M2 positivity in 83.3% of cases, 45.8% underwent biopsy, 41.7% fulfilled all three diagnostic criteria.

PBC patients were classified as responders (N=40), primary (N=10) or secondary (N=13) incomplete responders, respectively. Median disease duration was 7 [4;10] vs. 7 [2;9] vs. 6 [4;14] years, respectively. 2 of the 6 cirrhotic patients were in the incomplete responder groups. 9 patients were newly diagnosed.

All patients were treated with UDCA (median daily dosage 12.8 [10.9; 14.8] mg/kg), 11/68 received obeticholic acid (OCA), 1/68 bezafibrate, and 1/68 budesonide. OCA was used in 10/20 incomplete responders.

Chronic fatigue was reported in 11.8% of patients, itching of mild (45%) or moderate (55%) severity in 29.4% of cases.

Conclusion The German PBC Cohort has been successfully established as a prospective nationwide registry. Current recruitment and clinical data will be presented at the meeting.

P 046 Validierung des „Clinical Frailty Scale“ zur Prognoseeinschätzung von Patienten mit Leberzirrhose

Autoren Kremer WM, Nagel M, Reuter M, Hilscher M, Michel M, Kaps L, Galle PR, Sprinzel MF, Wörns MA, Labenz C

Institute 1 Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716168

Hintergrund Gebrechlichkeit (frailty) tritt häufig bei Patienten mit Leberzirrhose auf, wird jedoch auch regelhaft unterschätzt. Der „Clinical frailty scale“ (CFS) ermöglicht eine unkomplizierte Quantifizierung der Gebrechlichkeit. Bisher wurde der CFS nur in einer kanadischen Kohorte bestehend aus ambulanten Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Ziel dieser Studie war es den Nutzen des CFS zur Prognoseeinschätzung von ambulanten und stationären Patienten mit Leberzirrhose zu untersuchen. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die Vorhersagekraft des CFS unabhängig von der jeweiligen Muskelmasse der Patienten ist.

Methoden 200 ambulante und 99 stationäre Patienten mit Leberzirrhose wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Die ambulanten Patienten wurden im Median 364 Tage nachverfolgt, die stationären Patienten für jeweils 28 Tage. Alle Patienten wurden mittels CFS untersucht (Wertebereich 1 (sehr fit) - 9 (terminal krank)). Frailty wurde als CFS > 4 und pre-frailty als CFS > 3 bestimmt. Der primäre Endpunkt der Studie war das transplantationsfreie Überleben. Eine CT-Diagnostik zur Muskelquantifizierung lag für 64 Patienten der stationären Kohorte vor. Als Muskelindex wurde der TPMA bestimmt (transverse psoas muscle area).

Ergebnisse Der mediane CFS lag in beiden Kohorten bei 3. 21 (10,5%) der ambulanten Patienten zeigten sich als mindestens pre-frail (CFS>3) und 26 (26,3%) der stationären Patienten frail (CFS > 4). In einer Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein höherer CFS (HR 1,534, p = 0,007), das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie, Albumin und ein erhöhter MELD-Score als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität. In einem logistischen Regressionsmodell zeigte sich ein CFS von > 4 (OR 4,627, p = 0,045) nach Adjustierung für das Vorliegen eines ACLF und Infektionen als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte 28-Tage-Mortalität bei stationären Patienten. Sarkopenie zeigte indes keine signifikante Assoziation mit erhöhter Mortalität.

Schlussfolgerung Ein höherer CFS ist sowohl bei ambulanten als auch stationären Patienten unabhängig von der Muskelmasse mit erhöhter Mortalität assoziiert. Vor allem bei ambulanten Patienten könnte der CFS durch seine einfache Umsetzbarkeit zur Risikostratifizierung eingesetzt werden.

P 047 Reduzierte Effektivität der transjugulären Leberbiopsie bei Patienten mit Leberzirrhose

Autoren Eichholz J, MM Kirstein, Book T, Wedemeyer H, Voigtländer T

Institute 1 Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716169

Einleitung Die transjuguläre Leberbiopsie (TJLB) und die Messung des Lebervenenschlussdruckes („hepatic venous pressure gradient“ (HVPG)) sind etablierte diagnostische Prozeduren für Patienten mit akuter oder chronischer Lebererkrankung. Die technische Durchführung der TJLB und HVPG-Messung kann bei fortgeschrittener Lebererkrankung erschwert sein.

Ziele Wir haben konsekutive TJLB und HVPG-Prozeduren hinsichtlich technischem Erfolg, Komplikationen, Qualität der Leberbiopsien, Indikationen und Therapieänderungen bei Patienten mit und ohne vorliegende Leberzirrhose analysiert.

Methodik In der Studienperiode von 2010-2018 wurden 575.

Prozeduren retrospektiv identifiziert und statistisch analysiert. Die Patienten wurden nach dem Vorliegen einer Leberzirrhose eingeteilt.

Ergebnis Bei 259 (45%) Patienten lag eine Leberzirrhose vor, wohingegen bei 316 (55%) Patienten keine Leberzirrhose diagnostiziert wurde. Der technische Erfolg der TJLB war bei Patienten ohne Leberzirrhose signifikant höher (287;

92%) verglichen mit Patienten mit Leberzirrhose (184; 76,7%, (p = 0,001)). Der technische Erfolg der HVPG-Messung war nicht unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (p = 0,553). Die Leberbiopsiezylinder waren signifikant kürzer bei Patienten mit Leberzirrhose (p = 0,001). Therapieänderungen, aufgrund der TJLB und HVPG-Messung, wurden bei 163 (28,4%) Patienten durchgeführt. Bei Patienten mit Leberzirrhose erfolgte signifikant seltener eine Therapieanpassung verglichen mit Patienten ohne Leberzirrhose (p = 0,001). Insgesamt traten 17 Komplikationen bei 575 Interventionen auf (3%). Es zeigte sich kein Unterschied in der Komplikationsrate für Patienten mit und ohne Leberzirrhose (9/259; 3,5% vs. 8/316; 2,5%; p = 0,506) oder für Patienten mit Gerinnungsstörung und/oder Aszites (p > 0,05).

Schlussfolgerung Der technische Erfolg und die klinischen Konsequenzen der TJLB sind direkt an das Vorhandensein einer Leberzirrhose gebunden, wobei der technische Erfolg trotzdem hoch ist. Obwohl die TJLB und HVPG-Messung sehr effektive und sichere Prozeduren darstellen, sollten diese Faktoren bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

P 048 Durable response in the markers of cholestasis through 5 years of open-label extension study of obeticholic acid in primary biliary cholangitis

Autoren Rupp C¹, Nevens F², ML Shiffman³, JPH Drenth⁴, Bowls CL⁵, Vargas V⁶, Andreone P⁷, van Erpecum K⁸, Liberman A⁹, Pencke R¹⁰, Smoot Malecha E⁹, Mac Conell L⁹, Trauner M¹¹

Institut 1 Klinik für Gastroenterologie, Infektionen, Vergiftungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; 2 University Hospital KULeuven, Leuven, Belgien; 3 Liver Institute of Virginia, Bon Secours Mercy Health, Newport News, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 UMC St. Radboud, Nijmegen, Niederlande; 5 University of California, Davis, Sacramento, Vereinigte Staaten von Amerika; 6 Hospital Vall d'Hebron, Universität Autònoma, CIBERehd, Barcelona, Spanien; 7 Center for Research and Study of Hepatitis, University of Bologna, Department of Medical and Surgical Sciences, Bologna, Italien; 8 University Medical Center Utrecht, Department of Gastroenterology and Hepatology, Utrecht, Niederlande; 9 Intercept Pharmaceuticals, Inc., San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika; 10 Retrophin, San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika; 11 Medical University of Vienna, Vienna, Österreich

DOI 10.1055/s-0040-1716170

Background Obeticholic acid (OCA) is a selective and potent farnesoid X receptor agonist indicated for treatment of primary biliary cholangitis (PBC). POISE was a placebo-controlled, phase 3 study of the efficacy and safety of OCA in PBC, and included a 12-month double-blind phase with a 5-year open-label extension (OLE).

Methods Key inclusion criteria included PBC diagnosis, alkaline phosphatase (ALP) $\geq 1.67 \times$ upper limit of normal (ULN) and/or total bilirubin $>ULN$ to $< 2 \times ULN$, and on a stable dose of—or intolerant of—UDCA. During the double-blind phase, 216 patients were randomized to daily placebo, OCA 5-10 mg (titrated after 6 months based on response and tolerability), or OCA 10 mg. 193/198 patients completing the double-blind phase enrolled in the OLE and received OCA. The POISE composite primary endpoint was the percentage of patients with ALP $< 1.67 \times ULN$, with a reduction of $\geq 15\%$ from baseline, and total bilirubin $\leq ULN$ at 12 months. This analysis pooled double-blind placebo (OCA baseline was OLE day 0) and double-blind OCA patients to evaluate the efficacy and safety of up to 72 months of OCA treatment.

Results 146 patients (76%) completed the protocol as specified following administrative shutdown of the study. 158 patients (82%) completed 4 years of OCA treatment and 116 (60%) patients completed 5 years of OCA treatment; 52 patients who had received OCA in the double-blind phase completed 6 years on treatment. The percentage of patients meeting the primary endpoint was 46% at 12 months and 50% at 48, 60, and 72 months. Significant and durable reductions were observed for ALP, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and gamma-glutamyl transferase throughout the study

(Table). Mean total bilirubin remained stable through 72 months of OCA treatment. Throughout the study there was no significant worsening in hepatic stiffness as measured by transient elastography in a subset of patients. During the OLE, 8 patients (4%) discontinued treatment due to pruritus. Adverse events were consistent with the established safety profile of OCA in PBC, with no new safety observations during long term treatment out to 6 years.

Conclusion OCA treatment resulted in sustained improvement in liver biochemistry during up to 6 years of follow-up.

P 049 Sicherheit und Wirksamkeit einer 8-Wochen-Therapie mit Glecaprevir/Pibrentasvir bei therapienaiven Patienten mit kompensierter Zirrhose: Daten aus dem Deutschen Hepatitis C-Register

Autoren Klinker H¹, Naumann U², Bondin M³, Rössle M⁴, Lohmann K⁵, König B⁵, Cornberg M⁶

Institut 1 Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; 2 UBN-Praxis Berlin, Berlin, Deutschland; 3 AbbVie Inc., North Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 PraxisZentrum für Gastroenterologie und Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland; 5 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland; 6 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716171

Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) ist eine direkt antivirale wirksame Wirkstoffkombination, die zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten mit Genotyp (GT) 1-6 ohne und mit kompensierter Zirrhose (CC) zugelassen ist. Die Ergebnisse der EXPEDITION-8-Studie führten zur 8-Wochen-zulassung bei therapienaiven (TN) Patienten mit CC der GT 1,2,4-6 (EMA) bzw. der GT 1-6 (FDA). Zurzeit sind Real World Daten zu dieser kurzen Therapiemöglichkeit begrenzt; insbesondere für GT3. Studienziel ist die Untersuchung der Real World Wirksamkeit und Sicherheit der pangentotypischen, achtwöchigen G/P-Therapie bei TN/CC Patienten aus dem deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R).

Das DHC-R ist eine nationale, multizentrische und prospektive Registerstudie. Daten wurden von HCV-Patienten (TN/CC) erhoben, die vom 02.08.2017-01.01.2020 mit G/P über 8 Wochen behandelt wurden. Eine CC wurde wie folgt bestätigt: sonographischer, histologischer oder klinischer Zirrhose- oder Aszites-Befunde, Fibroscan>12.5kPa, Aspartat-Aminotransferase/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI)>2 oder FIB-4>3.25. Der primäre Endpunkt war die SVR12 (intent-to-treat population). Sicherheit oder Laborwertveränderungen wurden ebenfalls erfasst.

187 TN/CC- Patienten wurden eingeschlossen zur 8-Wochen-Therapie mit G/P: 52% mit GT1 und 36% mit GT3 (Tabelle 1). 123 Patienten hatten SVR12-Daten dokumentiert; 97.6% der Patienten erreichten SVR12, 1 Patient hatte einen Relapse, und 2 Patienten waren Lost-to-follow-up. In der Sicherheitspopulation (n=167) wurden insgesamt 55 unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst: zwei waren schwerwiegende UEs und kein UE resultierte im Therapieabbruch. Die häufigsten UEs (>5%) waren Müdigkeit (10%) und Kopfschmerzen (8%). Bei den Patienten mit dokumentierten Laborwerten während Therapie hatte 1 Patient (N=138) einen Gesamt-Bilirubin-Wert von >3xULN.

In dieser Real World-Kohorte war die 8-Wochen-Therapie mit G/P gut verträglich und zeigte eine hohe Wirksamkeit.

	Total N=187
Männlich, n (%)	117 (63)
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	53 (12,3)
Genotype (GT), n (%)	
1	97 (52)
2	6 (3)
3	68 (36)
4	12 (6)
Gemischt/Unbekannt	2/2 (1/1)
Thrombozyten, Median (range) (/μl) ^a	147500 (17500 - 509000)
Thrombozyten < 100.000, n (%)	25 (13,6)
Bilirubin, Median (range) (mg/dl) ^b	0,6 (0,2 - 2,4)
Albumin, Median (range) (g/dl) ^c	4,2 (2,9 - 6,3)
Patienten mit Opioidsubstitution, n (%)	57 (31)

^a N = 184 Patienten

^b N = 169 Patienten

^c N = 84 Patienten

Tab. 1 Charakteristika zu Therapiebeginn

P 051 Eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren ist bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und Behandlung mittels transarterieller Chemoembolisation mit einer erhöhten Mortalität assoziiert

Autoren Sturm L, Müller L, Schultheiß M, JP Huber, Thimme R, Bettinger D
Institute 1 Uniklinik Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716172

Einleitung In den letzten Jahren konnten mehrere Studien Assoziationen einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mit einer erhöhten Inzidenz von Komplikationen und sogar einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose zeigen. Bisher gibt es keine Daten zu dem möglichen Einfluss einer PPI-Therapie bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC).

Ziele Vor diesem Hintergrund war es Ziel unserer Studie, den prognostischen Effekt einer PPI-Therapie in einer Kohorte von HCC-Patienten, die mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) behandelt wurden, zu untersuchen.

Methodik N = 358 Patienten mit einem HCC, die erstmalig eine Behandlung mittels TACE erhielten, wurden in eine retrospektive Analyse eingeschlossen. Wir untersuchten Effekte einer PPI-Therapie mittels uni- und multivariabler Regressionsmodelle.

Ergebnis 167 der 358 Patienten (46,6%) erhielten eine Therapie mit PPI. Das mediane transplantfreie Überleben nach TACE war bei Patienten mit einer PPI-Therapie gegenüber Patienten ohne eine PPI-Therapie signifikant geringer (16 Monate vs. 26 Monate, p = 0.006). Dabei blieb eine PPI-Therapie auch nach Miteinbeziehung anderer prognostischer Faktoren wie Alter, Tumorstadium und Leberfunktion ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Überleben. Für die Assoziation der PPI-Therapie mit dem reduzierten Überleben bestand eine Dosisabhängigkeit: Mit steigender PPI-Tagesdosis nahm die Mortalität der Patienten signifikant zu (p = 0.01). Auch dieser Effekt blieb nach Berücksichtigung anderer prognostischer Faktoren bestehen. Bemerkenswerterweise lag bei 58,1% der Patienten mit einer PPI-Therapie keine eindeutige Indikation hierfür vor.

Schlussfolgerung Die vorliegende Studie zeigt, dass eine PPI-Therapie mit einem signifikant reduzierten Überleben bei HCC-Patienten nach erstmaliger TACE assoziiert ist. Die Indikation für eine Behandlung mit PPI sollte daher bei dieser Patientengruppe sorgfältig geprüft werden. Weitere, prospektive Studien sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zu validieren.

P 053 Prognostic score utilizing glypican-3 serum levels for the prediction of 6-month outcome after transarterial therapies for patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma

Autoren Olbrich A¹, Gros O², Lordick F³, Forstmeyer D³, Sucher R⁴, Seehofer D⁴, TO Petersen⁵, Maiwald B⁵, Berg T¹, van Bömmel F¹

Institut 1 Leipzig University Medical Center, Division of Hepatology, Department of Oncology, Gastroenterology, Hepatology, Pulmonology, and Infectious Diseases, Leipzig, Deutschland; 2 Helios Clinic Köthen, Department of Anesthesia and Intensive Care, Köthen, Deutschland; 3 Leipzig University Medical Center, University Cancer Center Leipzig (UCCL), Leipzig, Deutschland; 4 Leipzig University Medical Center, Department of Visceral, Vascular, Thoracic and Transplant Surgery, Leipzig, Deutschland; 5 Clinic St. Elisabeth and St. Barbara Hospital Halle, Clinic for Diagnostic and Interventional Radiology, Halle, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716173

The selection of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC) for transarterial therapies currently relies on liver function and tumor properties. Outcome prediction by circulating biomarker is desirable, but not established. The aim of this study was to assess experimental HCC biomarkers for their association with survival after transarterial therapies.

Data were retrospectively collected from 125 consecutive HCC patients with intermediate stage HCC (BCLC-B) undergoing either transarterial chemoembolization (TACE, n=98) and/or selective internal radiation therapy (SIRT, n=28) at one German University Hospital between 2010 and 2017. Patients and tumor characteristics including total diameter and number of tumor lesions, C-reactive protein (CRP), platelets, leucocyte counts, albumin, bilirubin and alanine transaminase (ALT) levels as well as circulating HCC biomarkers including AFP, AFP-L3, des-gamma-carboxy prothrombin (DCP), alone and summarized in the GALAD score, glypican-3 (GPC-3), and Dickkopf-related protein 1 (Dkk-1) were quantified on cryopreserved serum samples taken prior to therapy.

Univariate analyses showed that lower GPC-3 as well as DCP serum levels were significantly associated with 6-month survival. Moreover, higher GALAD-scores were associated with a poorer prognosis. In contrast, all other patient and tumor related parameters showed no significant difference regarding 6-month survival. By multivariate analysis, the biomarkers with the highest association with treatment response were GPC-3, the number of lesions and CRP. A combination of these three markers in a new prognostic score GLC ($GLC = 2.873 - 2.161/100 * GPC-3 \text{ (pg/ml)} - 0.185 * \text{number of lesions} - 0.052 * CRP \text{ (mg/l)}$) was developed resulting in a specificity of 72.7% and sensitivity of 77.9% for prediction of 6-month-survival.

The combination of novel HCC biomarkers might be a potent tool for tailoring individualized treatment strategies for patients with intermediate stage HCC. The GLC-Score can help to estimate the 6-month-survival rate of these patients with high sensitivity and specificity.

P 054 Interleukin 22 (IL-22) im Serum ist in zwei verschiedenen Tiermodellen für das akut-auf-chronische Lebersversagen (ACLF) erhöht

Autoren Schwarzkopf KM¹, Eberle L¹, Uschner FE¹, Schierwagen R¹, Klein S¹, Mücke MM¹, Schäfer L², Clària J^{3,4}, Zeuzem S¹, Hintermann E², Christen U², Lange CM⁵, Welsch C¹, Trebicka J^{1,3}

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik I, Frankfurt, Deutschland; 2 Pharmazentrum Frankfurt/ZAFES, Frankfurt, Deutschland; 3 European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure, Barcelona, Spanien; 4 Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spanien; 5 Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716174

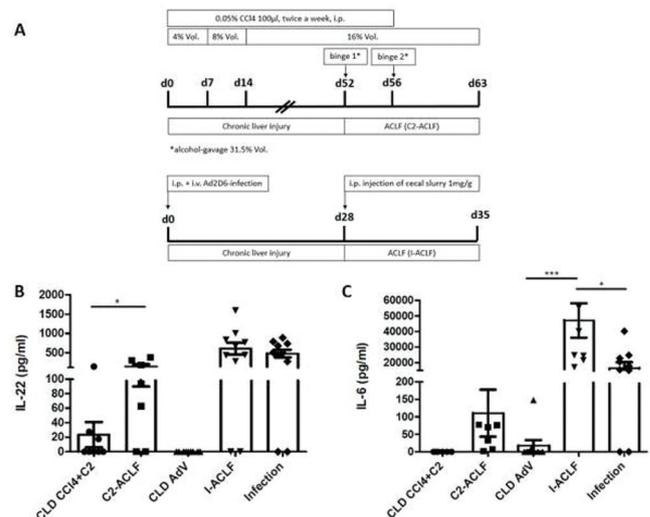
Einleitung IL-22 zeigt sowohl *in vitro* als auch in Tiermodellen kontext- und zellspezifisch entweder hepatoprotektive oder hepatotoxische Eigenschaften. Bei Patienten mit Leberzirrhose sind hohe Serumwerte von IL-22 mit dem Vorliegen eines akut-auf-chronischen Lebersversagens (ACLF) und Mortalität assoziiert. Das ACLF ist durch eine systemische Inflammation auch in Abwesenheit von Infektionen gekennzeichnet. Welche Rolle IL-22 hierbei spielt ist bisher unklar.

Ziele Etablierung von Tiermodellen für das ACLF und Untersuchung zu IL-22 Serumspiegeln in zwei unterschiedlichen Mausmodellen mit chronischem Leberschaden.

Methodik Bei C57BL/6-Mäusen mit einer chronischen Lebererkrankung auf dem Boden einer Autoimmunhepatitis (CYP2D6-induziert, AdV) oder einer chronischen alkoholischen Zirrhose (CCl4 in Kombination mit Ethanol über das Trinkwasser, CCl4+C2) wurde ein zusätzlicher akuter Leberschaden (Stuhlsuspension intraperitoneal 1mg Stuhl/g Maus [I-ACLF] oder zweimalige Gavage mit Alkohol [C2-ACLF]) ausgelöst. Als Kontrollen dienten Mäuse mit chronischer Lebererkrankung sowie naive Mäuse mit Infektion durch Stuhlsuspension i.p. Im Serum erfolgte die Bestimmung von IL-22 und IL-6 9 Stunden nach der zweiten Gavage bzw. 12 Stunden nach Induktion der Infektion (Abb. 1A).

Ergebnis Im Vergleich zu der chronischen Leberschädigung sind beim C2-ACLF die IL-22 Serumwerte signifikant erhöht. Die IL-22 Serumwerte waren sowohl bei I-ACLF als auch einer Infektion bei gesunder Leber signifikant erhöht (Abb. 1B). Parallel zeigte sich eine signifikante Erhöhung der IL-6 Serumwerte sowohl bei einem C2-ACLF als auch bei einem I-ACLF gegenüber den Kontrollgruppen (Abb. 1C).

Schlussfolgerung Unsere ACLF-Tiermodelle zeigen signifikant erhöhte IL-22 und IL-6 Serumspiegel und entsprechen demnach Beobachtungen beim humanen ACLF. Anhand dieser Tiermodelle können wir die Rolle von IL-22 und auch seine Rolle als möglicher Angriffspunkt zielgerichteter Therapien untersuchen.



► **Abb 1** A: Methodik ACLF B: IL-22 Serumwerte C: IL-6 Serumwerte

P 055 Malnutrition hat einen signifikanten Einfluss auf das Sturzrisiko hospitalisierter Patienten mit Leberzirrhose

Autoren Abedin N, Welsch C, Zeuzem S, Bojunga J, Dultz G
Institute 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Frankfurt am Main, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0040-1716175

Einleitung Ein schlechter Ernährungszustand ist eine häufig beschriebene Komplikation der Leberzirrhose, der fortschreitend in dramatischem Abbau von Muskulatur mündet (Sarkopenie). Die damit einhergehende Gebrechlichkeit (frailty) trägt wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten bei und könnte das Sturzrisiko erhöhen.

Ziele Ziel ist es, das Sturzrisiko von hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose zu charakterisieren und Risikofaktoren zu identifizieren, welchen präventiv entgegengewirkt werden kann.

Methodik In eine retrospektive Analyse wurden hospitalisierte Patienten mit Leberzirrhose am Universitätsklinikum Frankfurt (2014-2019) eingeschlossen, bei vorliegendem Sturzprotokoll näher charakterisiert und Risikofaktoren untersucht. Das Ernährungsrisiko wurde über des nutritional risk screening (NRS) erfasst, welches bei Aufnahme erfolgte.

Ergebnis Es wurden 5830 Krankenhausaufenthalte von 2553 Patienten untersucht, in denen bei 206 Patienten insgesamt 251 Stürze dokumentiert wurden. Von den Patienten mit Sturzprotokoll (Altersmedian 64 Jahre) lag bei 127 eine alkoholisch bedingte Leberzirrhose und bei 54 eine virale Genese vor. Die häufigsten Aufnahmediagnosen waren eine hydropische Dekompensation (91/206) oder eine hepatische Enzephalopathie (62/206). Die meisten Stürze wurden als „Heruntergleiten beim Aufstehen“ (93/251) beschrieben, 47 Stürze ereigneten sich auf dem Weg ins Bad. Schwere Sturzfolgen wurden bei 14 Stürzen (5,6%) erfasst, leichte Sturzfolgen bei 96 (38,25%) der untersuchten Stürze. Bei 147 (58,57%) Stürzen wurden keine Folgen nachgewiesen. Nach dem NRS hatten 60 von 168 Fällen ein Ernährungsrisiko >1, eine milde bis schwere Störung des Ernährungszustandes. Ein NRS Score >1 zeigte signifikante Korrelationen mit schweren Sturzfolgen (p = 0,015). Das männliche Geschlecht (p = 0,005; OR 2,837) und Malnutrition (p = 0,01, OR 2,579) waren in der multivariaten Analyse unabhängig mit der Schwere der Sturzfolgen assoziiert.

Schlussfolgerung Patienten mit Leberzirrhose, die im Krankenhausaufenthalt stürzen, haben ein hohes Risiko für moderate bis schwere Verletzungen. Eine Fehlernährung ist ein unabhängiger Risikofaktor bzgl. des Sturzrisikos von Patienten, sodass eine standardisierte Erhebung und Präventionsmaßnahmen notwendig sind.

P 056 Management des Pruritus als extrahepatische Manifestation der PBC - ein Leitfaden für den Praxisalltag

Autoren Kremer A¹, Bantel H², Denk G³, Hinrichsen H⁴, Hohenester S³, Kahraman A⁵, Nierhoff D⁶, Rupp C⁷, Vermehren J⁸, Schiefke I⁹, Wiegand J¹⁰

Institute 1 Medizinische Klinik I, Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Deutschland; 2 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 3 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, München, Deutschland; 4 GHZ Kiel - Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum Kiel, Kiel, Deutschland; 5 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; 6 Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; 7 Klinik für Gastroenterologie, Infektionen, Vergiftungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; 8 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; 9 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum St. Georg, Leipzig, Leipzig, Deutschland; 10 Klinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie,

Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716176

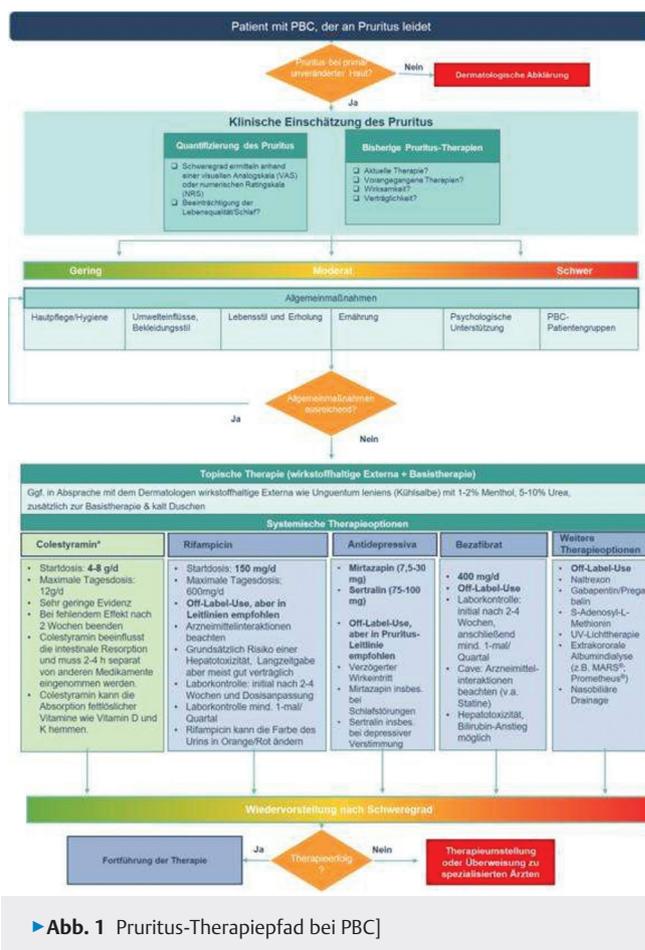
Einleitung Die Primär Billäre Cholangitis (PBC) ist eine seltene, chronisch-entzündliche, cholestatische Autoimmunerkrankung der Leber. Da PBC-assoziierte Symptome, wie insbesondere Pruritus und Fatigue, die Lebensqualität deutlich einschränken können, sollten diese Symptome abgefragt und betroffenen Patienten eine objektive Quantifizierung ihrer Beschwerden und validierte Therapieoptionen angeboten werden. Der nachfolgend vorgestellte Praxisleitfaden zum symptomatischen Management des Pruritus ist für das schrittweise Vorgehen in der täglichen Praxis konzipiert und soll eine Grundlage darstellen für alle Ärzte, die PBC Patienten behandeln.

Ziel Entwicklung eines Leitfadens zur Vorgehensweise bei Pruritus als extrahepatischer Manifestation der PBC auf Basis der *EASL - und **DGVS - Empfehlungen, der die schrittweise Umsetzung einer leitlinienbasierten Versorgung in der deutschen Praxis ermöglicht.

Methodik Eine Expertengruppe hat einen konsensbasierten Leitfaden zum Management von Pruritus als extrahepatische Manifestation der PBC erarbeitet, der klinische und therapierelevante Entscheidungsschritte beschreibt und in Form eines praktischen Entscheidungsdiagramms zusammenfasst.

Ergebnisse Der Leitfaden (► **Abb.1**) orientiert sich am deutschen Versorgungsalltag und bimerücksichtigt ein verlaufsgerichtetes Management der extrahepatischen Manifestationen mit Schwerpunkt auf Pruritus:

- Klinische Einschätzung der Symptome
- Stratifizierung nach Schweregrad der Symptome
- Einleiten einer Therapie
- Therapiekontrolle



► **Abb. 1** Pruritus-Therapiepfad bei PBC]

Schlussfolgerung Der vorgestellte Leitfaden ergänzt die EASL- und DGVS-Leitlinien um einen praktischen Entscheidungsleitfaden, der die wichtigsten Schritte für ein leitliniengerechtes Management des Pruritus als extrahepatische Manifestation der PBC gewährleistet und zu einer optimalen integrierten Versorgung von PBC-Patienten beitragen kann.

*EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2017

**S2k-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“, St and: 09/2017

P 057 Krankenhausmortalität bei TIPS-Anlage wegen therapierefraktärem Aszites - die Rolle des AKIN-Stadiums

Autoren Philipp M¹, Fischer K¹, Blattmann T¹, Kröger J-C², Heller T², Weber M-A², Lamprecht G¹

Institut 1 Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Rostock, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Rostock, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Kinder- und Neuroradiologie, Rostock, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716177

Einleitung Eine TIPS-Anlage ist bei therapierefraktärem Aszites wirksam. Der Einfluss von Nierenfunktion, TIPS-Anlage und deren Wechselwirkung auf das Überleben sind weitgehend unklar. Es wurden daher mit einer retrospektiven Datenauswertung die Zusammenhänge von TIPS-Anlage, akutem Nierenversagen und Krankenhaussterblichkeit analysiert.

Patienten und Methoden Mittels einer Datenbankanalyse wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 2008 bis 2017 einen TIPS wegen therapierefraktärem Aszites erhielten, ermittelt (n = 225; m: 164, w: 61). Mittels Propensity-Score-Matching wurde jedem dieser Patienten ein Patient mit vergleichbarer Erkrankungsschwere zugeordnet, der keinen TIPS erhielt (n = 225, m 159, w: 66). Für jeden Patienten wurde das jeweils höchste Stadium eines Nierenversagens nach der AKIN-Einteilung ermittelt. Patienten mit vorbestehender Dialysepflichtigkeit wurden ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte mittels R Version 3.4.4.

Ergebnis Die Verteilung der einzelnen AKIN-Stadien beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($\chi^2(3) = 1,73, p = 0,63$). Eine multiple logistische Regression mit AKIN-Stadium und TIPS-Anlage im Modell zeigte ein schlechteres Überleben bei AKIN 3 (Odds-Ratio für Tod im Krankenhaus: 14,01 (95%-KI: 5,06 - 38,83)) und AKIN 2 (3,86 (1,12 - 13,26)) sowie ein besseres Überleben bei TIPS-Anlage (0,44 (0,20 - 0,99)) jeweils verglichen mit kein AKIN bzw. keine TIPS-Anlage. AKIN 1 hatte ebenso wie die Interaktion von TIPS-Anlage und AKIN keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Entsprechend fand sich ein numerisch besseres Überleben in der TIPS-Gruppe in jeder AKIN-Klasse. Dabei fiel auf, dass der Vorteil durch TIPS-Anlage in den Subgruppen AKIN 1 (Odds-Ratio 0,33) und AKIN 2 (OR 0,2) größer als in AKIN 3 oder bei keinem AKIN (OR 0,55 bzw. 0,57) war.

Schlussfolgerung Es ergeben sich Hinweise auf eine geringere Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit therapierefraktärem Aszites, die einen TIPS erhielten, verglichen mit ähnlich schwer erkrankten Patienten, die keinen TIPS erhielten. Dieser Vorteil ist bei niedrigeren AKIN-Stadien (1 und 2) am größten.

P 058 Die Blut-basierte Metabolomanalyse identifiziert spezifische Biomarker für Patienten mit und ohne alkoholische Leberzirrhose

Autoren Meyer J^{1,2}, Dreyhaupt J³, Schwerdel D², Ettrich T², Backhus J², Dollinger MM^{2,4}, Seufferlein T², Berger AW^{2,5}

Institut 1 Universitätsklinikum Basel, Klinik für Innere Medizin, Basel, Schweiz; 2 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 3 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Med. Biometrie, Ulm, Deutschland; 4 Klinikum Landshut, Medizinische Klinik I, Landshut,

Deutschland; 5 Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin - Gastroenterologie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716178

Einleitung Das Vorliegen einer Leberzirrhose frühzeitig zu erkennen hilft, Komplikationen zu vermeiden. Wenig invasive Ansätze wären hierfür wünschenswert. Das Metabolom könnte eine relevante Ressource sein. Hier erfolgte eine umfassende Metabolomanalyse, um die blutbasierten Metabolomprofile von Patienten mit und ohne alkoholische Leberzirrhose zu vergleichen. Als Kontrollen dienten altersentsprechende Patienten ohne Lebererkrankung.

Ziele Ermittlung von unterschiedlichen blutbasierten metabolomischen Signaturen bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose ohne und mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), Patienten mit anderen Lebererkrankungen sowie Gesunden.

Methodik Von 30 Personen wurden venöse Blutproben gesammelt: Gesundkontrollen (Con, n = 12), Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose ohne und mit HCC (aLiC, n = 6 bzw. aLiC+HCC, n = 6) sowie Patienten mit anderen Lebererkrankungen (oLiD, n = 6). Die Proben wurden mittels Triple-Quadrupol-Massenspektrometrie unter Verwendung des AbsoluteIDQ® p180 Kit (Biocrates®) analysiert. Eine univariate Analyse mittels ANOVA und Zweistichprobent-Test für paarweise Gruppenvergleiche im Fall eines signifikanten Ergebnisses sowie eine logistische Regressionsanalyse wurden zur statistischen Auswertung inkl. Bonferroni-Adjustierung für multiples Testen durchgeführt.

Ergebnis Eine ANOVA ergab 29 zwischen den Gruppen signifikant diskriminierende Analyte. Von diesen waren im t-Test 25 signifikant niedriger in der Gruppe "Con" vs. "aLiC", v.a. SM C16:1 (p = 0,00001), SM (OH) C22:2 (p = 0,0003), lysoPC a C20:4 (p = 0,0002), PC aa C32:3 (p = 0,000004) und PC aa C36:5 (p = 0,0002). In ähnlichem Maß unterschieden die Analyte zwischen den Kohorten "Con" und "aLiC+HCC" sowie teilweise "oLiD" und "aLiC". Hierbei handelte es sich überwiegend um Änderungen der Konzentrationen von Lyso- und Phosphatidylcholin und Sphingomyelin. Signifikante Unterschiede zwischen "Con" und "oLiD" bzw. "aLiC" und "aLiC+HCC" bestanden nicht.

Schlussfolgerung Unsere Daten liefern Hinweise auf mehrere spezifische Biomarker zur Differenzierung Gesunder und nicht-zirrhotoser Lebererkrankungen von Patienten mit Leberzirrhose. Unter diesen Markern wurden einige im Zusammenhang mit alkoholischen Lebererkrankungen noch nicht beschrieben.

P 059 Metabolische Komplikationen nach orthotoper Lebertransplantation - eine retrospektive Analyse

Autoren Lintel-Höping V¹, Aehling NF¹, Herber A¹, Veelken R¹, Rademacher S², Sucher R², Seehofer D², Berg T¹, Engelmann C^{1,3,4}

Institut 1 Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland; 3 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 4 UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, London, Vereinigtes Königreich

DOI 10.1055/s-0040-1716179

Einleitung Die Prognose von Patienten im Langzeitverlauf nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) wird wesentlich von kardiovaskulären Ereignissen bestimmt.

Ziele Um die Häufigkeit und die Effekte metabolischer Komplikationen wie Dyslipidämie, Diabetes mellitus (DM) und Adipositas bei Patienten nach OLT zu untersuchen führten wir eine retrospektive Analyse aller Patienten, die an unserem Zentrum transplantiert wurden durch.

Methodik Von 681 Patienten, die zwischen Januar 2000 und Dezember 2012 am Universitätsklinikum Leipzig transplantiert wurden, konnten insgesamt 550 Patienten in unsere Analyse eingeschlossen werden. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 70 Monate (0-192). Ausgeschlossen wurden Patienten jünger als 18 Jahre, kombinierte und Re-Transplantationen. Epidemiologische und klinische Daten wurden aus der Patientenakten erhoben. Die

statistische Analyse erfolgte mittels Querschnitts- und Längsschnittsanalysen inklusive einer multivariaten Cox-Regression.

Ergebnis 359 der 550 Patienten (65,3%) waren männlich. Die häufigste Indikation zur OLT war eine Alkohol-assoziierte Lebererkrankung. Zum Zeitpunkt der Evaluation zur OLT waren 331 Patienten (60,5%) übergewichtig (BMI >25 kg/m²).

12 Monate nach OLT entwickelten 35/526 (6,7%) eine Dyslipidämie und 55/351 (15,7%) einen DM. Die Entwicklung einer Dyslipidämie war häufiger bei Patienten, die eine mTORi-basierte Immunsuppression erhielten (68% vs. 32%, $p < 0,001$) und nahm ebenfalls mit dem Alter (HR=1,037) und dem BMI (HR=1,045) zu. Die Entwicklung eines DM bei mTORi-basierter Immunsuppression war zwar seltener, jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,437$).

Mit zunehmendem Spender- und Empfängeralter ($p = 0,04$ bzw. $p = 0,005$) verkürzte sich die Zeit bis zur Entwicklung einer Dyslipidämie. Weder Alter noch BMI hatten einen Einfluss auf die Entwicklung eines DM. DM und das Alter konnten mittels multivariater Cox-Regression als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Letalität im Langezeitverlauf nach OLT ermittelt werden.

Schlussfolgerung Die Existenz einer Dyslipidämie, Adipositas und eines DM bereits vor OLT sowie Alter des Empfängers und Spenders stellen wesentliche Risikofaktoren für metabolische Komplikationen nach OLT dar.

P 060 Ängste und Verhaltensweisen von Lebertransplantationspatienten während der COVID19-Pandemie in Deutschland

Autoren Reuken P¹, Rauchfuss F², Albers S³, Settmacher U², Trautwein C³, Bruns T³, Stallmach A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716180

Hintergrund Durch die COVID19-Pandemie im Frühjahr 2020 wurde die medizinische Versorgung in Deutschland extrem beeinträchtigt. Während es viele Daten zu Risikogruppen wie älteren oder pulmonal vorerkrankten Patienten gibt sind die Ängste und Verhaltensweisen von Patienten nach Lebertransplantation bislang noch unklar.

Methoden Im April 2020 wurde an 948 Patienten nach Transplantation oder an Patienten auf der Warteliste, die in zwei deutschen Transplantationszentren betreut werden, ein Fragebogen versendet, der Ängste, Verhaltensweisen, Einstellungen und subjektive Folgen von COVID-19. Derselbe Fragebogen wurde jeweils von Angehörigen ausgefüllt.

Resultate Insgesamt 365 Patienten nach erfolgter Transplantation und 112 Wartelistenpatienten haben den Fragebogen beantwortet, ebenso 394 Angehörige aus demselben Haushalt als Kontrollen. Sieben Patienten (1,5%) und 10 Kontrollen (2,5%) hatten Kontakt zu einem bestätigten COVID19-Fall. 65% Organempfänger und 55% der Patienten auf der Warteliste hatten Angst vor einer Infektion mit SARS-CoV-2. Im Vergleich zu ihren Angehörigen war bei Organempfänger Angst vor einer Infektion stärker ausgeprägt ($P = 0,03$); diese haben häufiger persönliche Schutzausrüstungen getragen ($P < 0,001$). Dabei waren weibliches Geschlecht (Odds Ratio 1,65; $P = 0,04$) und der Gebrauch von Steroiden (Odds Ratio 2,01; $P = 0,03$) bei Organempfängern unabhängig mit der Angst vor einer Infektion assoziiert. Jüngere Patienten und diejenigen, deren Transplantation kürzer zurücklag hatten mehr Angst vor einem schweren Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion, während die Angehörigen insbesondere eine Verschlechterung der medizinischen Versorgung befürchten haben. Trotz dieser Sorgen haben nur 15% der Patienten das Transplantationszentrum als eine relevante Informationsquelle angegeben. 44% der Organempfänger haben Termine aufgrund der COVID19-Pandemie verschoben, während lediglich ein Patient ohne Rücksprache die Immunsuppression reduziert hat.

Schlussfolgerungen Ängste und Sorgen in Bezug auf COVID19 sind bei Transplantationspatienten häufig. Da das Transplantationszentrum nur von einer

Minderheit als Informationsquelle genutzt wird, ist ein aktives Zugehen auf die Patienten, z.B. durch Versenden von Informationsmaterial, dringend notwendig.

P 061 Relevanz einer extrahepatischen Metastasierung bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom

Autoren Mähringer-Kunz A¹, Theres-König M^{1,2}, Hahn F¹, Stöhr F¹, Düber C¹, Galle P², Weinmann A^{2,3}, Kloeckner R¹

Institut 1 Johannes Gutenberg Universität, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Mainz, Deutschland; 2 Johannes Gutenberg Universität, Innere Medizin, Mainz, Deutschland; 3 Johannes Gutenberg Universität, Clinical Registry Unit (CRU), Mainz, Deutschland

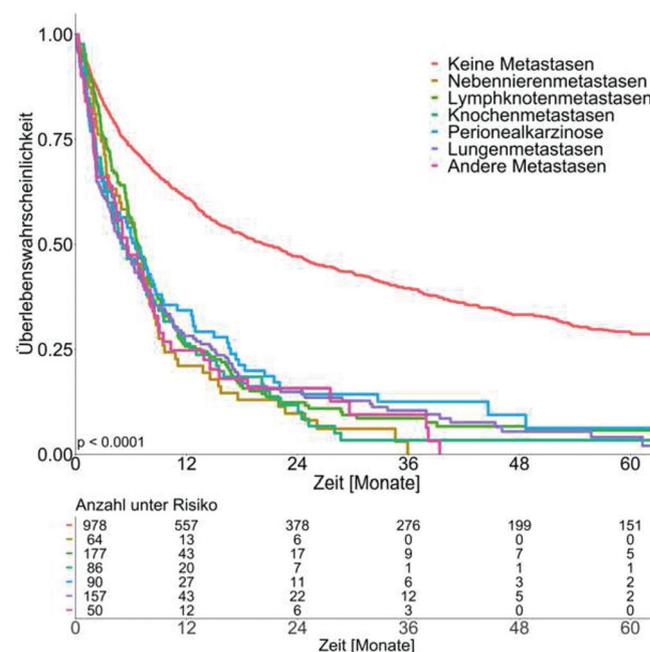
DOI 10.1055/s-0040-1716181

Der Nachweis extrahepatischer Metastasen bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) bedingt ein fortgeschrittenes Stadium (BCLC-C) und hat daher erhebliche Therapierelevanz.

Ziele Ziel dieser Studie war, 1. den prognostischen Einfluss extrahepatischer Metastasen allgemein und 2. aufgeteilt nach Metastasen-Lokalisation zu bestimmen.

Methodik Es wurden alle Patienten mit HCC, die zwischen 01/2005 und 12/2019 in unserem Referenzzentrum behandelt wurden, eingeschlossen. Die Schnittbildgebung wurde von einem auf HCC-Bildgebung spezialisierten Radiologen erneut überprüft, um Datum und Ort der Metastasen-Entwicklung zu bestimmen. Die Metastasen-Lokalisation wurde in sechs Kategorien eingeteilt: Lymphknoten (LK), Peritoneum (P), Lunge (L), Knochen (K), Nebenniere (NN) und sonstige (S). Zusätzlich wurde untersucht, ob eine Gefäßinfiltration vorlag.

Ergebnisse Insgesamt entwickelten 373/1522 (24%) Patienten extrahepatische Metastasen. Das mediane OS nach HCC-Erstdiagnose betrug 20,5 Monate für Patienten ohne und 11,0 Monate für Patienten mit extrahepatischen Metastasen ($p < 0,001$). Die häufigsten Metastasen-Lokalisation waren: LK ($n = 181$; 12%), L ($n = 157$; 10%), P ($n = 90$; 6%), K ($n = 87$; 6%), NN ($n = 64$; 4%) und S ($n = 16$; 1%); das OS ab Diagnose der entsprechenden Metastasen betrug 6,1, 5,1, 6,5, 5,1, 6,6 und 5,6 Monate ($p > 0,05$, Abbildung 1). Die Inzidenz der



► **Abb. 1** Kaplan-Meier-Kurve der unterschiedlichen Metastasen-Lokalisationen (nicht signifikant unterschiedl.)

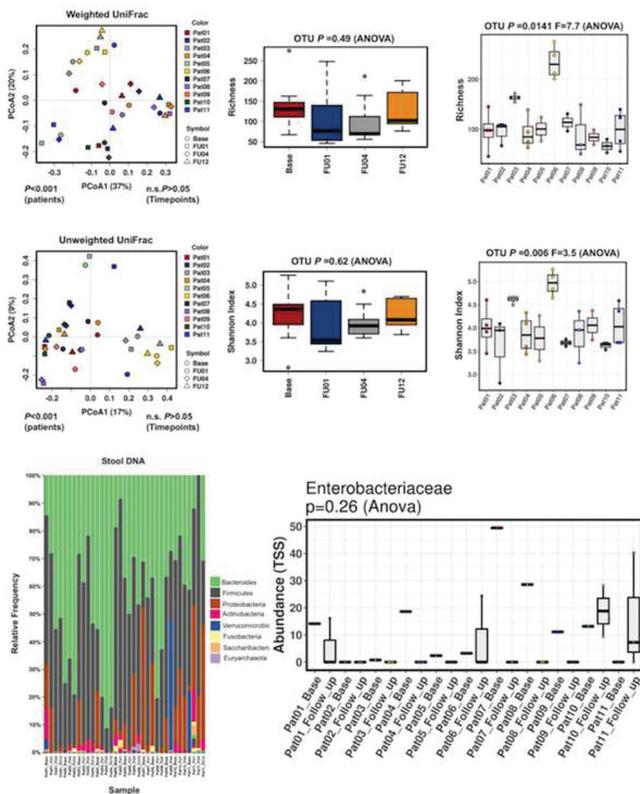
Gefäßinfiltration war bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen signifikant höher (176/373; 47,2%) als bei Patienten ohne (273/1149; 23,8%) ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung Eine extrahepatische Metastasierung korrelierte signifikant mit dem OS, interessanterweise unabhängig von ihrer Lokalisation. Daher ist für die Entscheidung eine systemische Therapie zu beginnen, die Lokalisation der Metastasierung von eher untergeordneter Bedeutung. Da die Metastasierung stark mit der Gefäßinfiltration korrelierte, sollte die Diagnose einer Gefäßinfiltration ein zusätzliches Ganzkörper-CT triggern um eine Metastasierung auszuschließen.

P 062 Stuhl- und Sputum-Mikrobiom-Analysen während einer Chinolon-basierten Prophylaxe zur Risikoreduktion einer spontan bakteriellen Peritonitis

Autoren Mücke MM¹, Rüschenbaum S², Mayer A¹, Mücke VT¹, Schwarzkopf KM¹, Zeuzem S¹, Kehrman J³, Scholtysik R⁴, Lange CM²
Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland; **2** Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; **3** Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; **4** Institut für Zellbiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716182

Einleitung Eine chinolon-basierte antibiotische Prophylaxe wird bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und hohem Risiko für eine spontan bakterielle Peritonitis (SPB) empfohlen. Bisher ist die Auswirkung einer Langzeitgabe von Antibiotika bei diesem Patientenkollektiv nur unzureichend untersucht. **Ziele** Ziel dieser Studie war die Erfassung von Veränderungen des humanen Stuhl- und Sputummikrobioms bei Patienten mit Zirrhose unter leitliniengerechter, antibiotischer SBP-Prophylaxe.



► **Abb. 1** Zusammensetzung, Vielfalt und Shannon Index der Stuhlproben vor/unter Prophylaxe.

Methodik Patienten mit Leberzirrhose und der Indikation eine SBP-Prophylaxe gemäß aktueller Leitlinien wurden prospektiv untersucht. Stuhl- und Sputumproben wurden vor Beginn, eine Woche, 4 Wochen und 12 Wochen unter antibiotischer Prophylaxe untersucht. Bakterielle DNA und RNA wurden mittels 16S rRNA-Sequenzierung analysiert, relative Abundanzen, α - und β -Diversität berechnet und mit klinischen Endpunkten korreliert.

Ergebnis Insgesamt wurden 35 Stuhl- und 19 Sputumproben von 11 Patienten (mittl. Follow-up 119d) untersucht. Wir beobachteten keine signifikante Reduktion der Shannon-Diversität oder bakteriellen Vielfalt nach Beginn der Prophylaxe ($p > 0,05$). Darmmikrobiota unterschieden sich signifikant zwischen den einzelnen Patienten ($p < 0,001$) aber veränderten sich nicht signifikant über den Einnahmezeitraum ($p > 0,05$). Eine hohe relative Abundanz von *Enterobacteriaceae* $> 20\%$ während der Prophylaxe fand sich bei 3 Patienten, jedes Mal mit einem spezifischen klinischen Szenario assoziiert: Entwicklung einer Sekundärinfektion u/o. Detektion multiresistenter *Enterobacteriaceae*. Das Sputummikrobiom zeigte keine relevanten Veränderungen während der Prophylaxe. **Schlussfolgerung** Die interindividuellen Unterschiede in α - und β -Diversität des Stuhlmikrobioms waren hoch, die Prophylaxe hatte jedoch keinen relevanten Effekt auf das Mikrobiom. Hohe relative Abundanzen von *Enterobacteriaceae* unter Prophylaxe könnten ein Hinweis auf ein Prophylaxeversagen oder Incompliance sein.

P 063 Definition der Elastographiewerte zu den einzelnen Leberfibrosegraden bezogen auf Mini-Laparoskopie und/oder Histologie-Ergebnisse

Autoren Backhus J, Hänle M, Seufferlein T, Zizer E
Institute 1 Uniklinik Ulm, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716183

Einleitung ARFI-Elastographie stellt eine gut etablierte Methode zur Evaluation der Leberfibrosegrade dar. Allerdings gehen die definierten cut-off-Werte aus den Untersuchungen zu korrespondierenden Histologieergebnissen der Leberbiopsien hervor. Im Vorfeld konnte jedoch die Kombination aus Mini-Laparoskopie (ML) und Histologie eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenen Fibrosestadien (ACLD) detektieren, verglichen mit den Ergebnissen der Histologieuntersuchung alleine.

Ziele Evaluation der ARFI-Werte für einzelne Leberfibrosestadien für Mini-Laparoskopie, Histologie und beide Untersuchungstechniken.

Methodik Bei 101 Patienten mit ML und Leberbiopsie erfolgte am selben Tag zuvor eine Elastographie-Untersuchung der Leber. Die Evaluation der einzelnen Fibrosestadien (F0-F4) erfolgte anhand der Ergebnisse der ML-Untersuchung, der Histologie, sowie beider Methoden.

Ergebnis In dem untersuchten Patientengesamtkollektiv zeigte sich zwar für die niedrigen Fibrosegrade eine starke Korrelation zwischen den ermittelten ARFI-Werten für ML- und Histologie. Bei den Patienten mit ACLD zeigte sich jedoch eine signifikante Diskrepanz zwischen den ermittelten Elastographieergebnissen (ML-basierte ARFI-Werte vs. Histologie: $1,43\text{m/s} \pm 0,92$ vs. $1,69\text{m/s} \pm 1,06$). Hierbei zeigte die Subgruppe der Patienten mit Fettlebererkrankung interessanterweise keine Unterschiede in den ermittelten ARFI-Ergebnissen zwischen den einzelnen Referenzmethoden (ML/Histologie: $1,47\text{m/s} \pm 0,9$ vs. $1,4\text{m/s} \pm 0,9$); die Gruppe der Patienten mit autoimmunen/autoimmun-cholestatischen Lebererkrankungen wies jedoch einen signifikanten Unterschied in den ermittelten Elastographiewerten für ACLD bezogen auf die Ergebnisse aus den ML-Untersuchungen als Referenz vs. Histologie ($1,6\text{m/s} \pm 0,85$ vs. $1,92\text{m/s} \pm 1,43$).

Schlussfolgerung Die aktuell anhand der Histologie (als Referenzmethode) definierten Werte für ARFI-Elastographie für einzelne Leberfibrosestadien geben in unserer Untersuchung nicht den tatsächlichen Schädigungsgrad der Leber wieder. Anhand größerer Patientenkollektive mit ML- und Histologie-basierter Evaluation der Leberfibrosegrade wäre zu prüfen, ob eine Korrektur der aktuellen ARFI-Elastographiewerte bezogen auf das jeweilige Leberfibrosestadium erforderlich wäre.

P 064 Risikostratifizierung bei fortgeschrittenen Gallengangskarzinomen: Validierung des A.L.A.N. Scores

Autoren Mähringer-Kunz A¹, Müller L¹, Bartsch F², Czauderna C³, Düber C¹, Galle P³, Weinmann A^{3,4}, Kloeckner R¹, Hahn F¹

Institut 1 Johannes Gutenberg Universität, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Mainz, Deutschland; **2** Johannes Gutenberg Universität, Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Mainz, Deutschland; **3** Johannes Gutenberg Universität, Innere Medizin, Mainz, Deutschland; **4** Johannes Gutenberg Universität, Clinical Registry Unit (CRU), Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716184

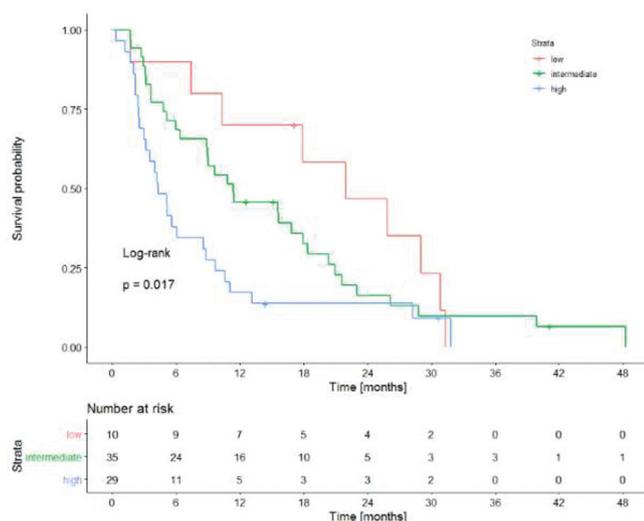
Einleitung Zusätzlich zu etablierten klinischen Parametern haben sich immuninflammatorische Marker als prognostische Faktoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Gallengangskarzinom herauskristallisiert. Der kürzlich vorgestellte A.L.A.N.-Score kombiniert beides in einem leicht zu berechnenden Modell.

Ziele Ziel dieser Studie war es, die erste externe Validierung dieses Scores durchzuführen.

Methodik Es wurden alle Patienten mit inoperablem Gallengangskarzinom, die von 2006 bis 2018 eine Erstlinien-Chemotherapie erhielten und die Einschlusskriterien der Originalstudie erfüllten, eingeschlossen (n = 74). Der A.L.A.N.-Score beinhaltet die folgenden Parameter: Neutrophilenzahl, Lymphozyten/Monozyten-Verhältnis, Albumin und Neutrophilen/Lymphozyten-Verhältnis. Es wurden univariate und multivariate Hazard-Regressionsanalysen durchgeführt, um die Parameter des Scores hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) zu bewerten; der Konkordanzindex (c-Index) und der integrierte Brier-Score (IBS) wurden berechnet, um die prädiktive Performance des Scores zu evaluieren.

Ergebnis Niedrige, mittlere und hohe A.L.A.N.-Werte entsprachen einem medianen OS von 21,9, 11,4 bzw. 4,3 Monaten, was zu einer signifikanten Risikostratifizierung führte (Log-Rank p = 0,017, Abbildung 1). Auch in der multivariaten Analyse blieb ein hoher A.L.A.N.-Score ein unabhängiger Prädiktor für ein geringeres OS (p = 0,016); das Neutrophilen/Lymphozyten-Verhältnis war hingegen kein signifikanter Faktor mehr (p > 0,05). Die Performance des Scores, das individuelle Überleben der Patienten vorherzusagen, war mit einem c-Index von 0,63 insgesamt nur mäßig.

Schlussfolgerung Insgesamt war die Performance des A.L.A.N.-Scores nur mäßig. Daher ist eine Therapieentscheidung allein auf der Grundlage dieses Scores nicht möglich; diese sollte stattdessen stets nach ausführlicher interdisziplinärer Diskussion in einem Tumorboard getroffen werden.



► **Abb. 1** Das OS von niedrigen, mittleren und hohen A.L.A.N.-Score-Werten betrug 21,9, 11,4 und 4,3 Monate.

P 065 Eine frühzeitige intensivmedizinische Behandlung sowie ein vorbestehender TIPS können das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose und Infektionen auf der Intensivstation signifikant verbessern

Autoren Hoppmann H, Michels B, Maier-Stockner C, Gülow K, Müller-Schilling M, Schmid S

Institute 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin 1, Regensburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716188

Einleitung Bei weiterhin unzureichenden Zahlen von Organspendern, sind Patienten mit Leberzirrhose eine häufige Patientengruppe auf den Intensivstationen (ICU). Die mit dieser Erkrankung einhergehende Immunsuppression sorgt für vermehrte Infektionen und eine überdurchschnittlich hohe Sepsisrate. Diese Patienten sind für die behandelnden Teams extrem fordernd.

Ziele Diese Studie soll bei Patienten mit Leberzirrhose u.a. die Häufigkeit der Sepsis, das Outcome und die Einflussfaktoren auf das Überleben untersuchen.

Methodik In dieser retrospektiven Analyse wurden 157 Patienten mit Leberzirrhose, die auf einer universitären Intensivstation mit hepatologischem Schwerpunkt hospitalisiert waren (2017), analysiert. Primärer Endpunkt war die Mortalität innerhalb des Krankenhauses. Der Fokus dieser Arbeit lag auf potentiellen Einflussfaktoren des innerklinischen Outcomes.

Ergebnis Von 157 Patienten mit Leberzirrhose wurde bei 131 (83%) eine Sepsis nach den Sepsis-3 Kriterien diagnostiziert. Häufigste Ursache der Sepsis waren Pneumonie (25%), Harnwegsinfekt (20%) sowie die spontan bakterielle Peritonitis (17%). Bei 76% der Patienten mit Sepsis gelang der Keimnachweis. Häufig lagen Enterokokken und gram-negative Keime vor. Mit 13,1 Tagen lag die mittlere Verweildauer dieser Patienten um ein Vielfaches höher als in der Gruppe ohne Sepsis (3,0 Tage; p < 0,001). Die innerklinische Mortalität lag hier bei 36,6% gegenüber 11,5% (p = 0,013). Ein deutlich verbessertes Überleben zeigten Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis mit bereits vor der Aufnahme implantiertem TIPS (Mortalität 16,6%, p = 0,048). Dies zeigte sich unabhängig vom SOFA und Laktat (HR = 3,3). Außerdem war das Überleben signifikant besser, wenn der Patient direkt von der Notaufnahme der ICU zuverlegt worden ist (Mortalität 14,7%, p = 0,033).

Schlussfolgerung Diese Studie zeigt, dass die Sepsis ein häufiger Aufnahmegrund bei Patienten mit Leberzirrhose ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige Behandlung auf einer ICU und ein liegender TIPS das Überleben positiv beeinflussen.

P 066 Fernmetastasen bei Patienten mit intrahepatischem Cholangiokarzinom: Einfluss der Metastasen-Lokalisation

Autoren Mähringer-Kunz A¹, Müller L¹, Pinto dos Santos D², Düber C¹, Galle P³, Weinmann A^{3,4}, Hahn F¹, Kloeckner R¹

Institut 1 Johannes Gutenberg Universität, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Mainz, Deutschland; **2** Universitätsklinik Köln, Radiologie, Köln, Deutschland; **3** Johannes Gutenberg Universität, Innere Medizin, Mainz, Deutschland; **4** Johannes Gutenberg Universität, Clinical Registry Unit (CRU), Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716189

Hintergrund Das intrahepatische Cholangiokarzinom (ICC) ist eine aggressive Tumorentität und Fernmetastasen sind häufig.

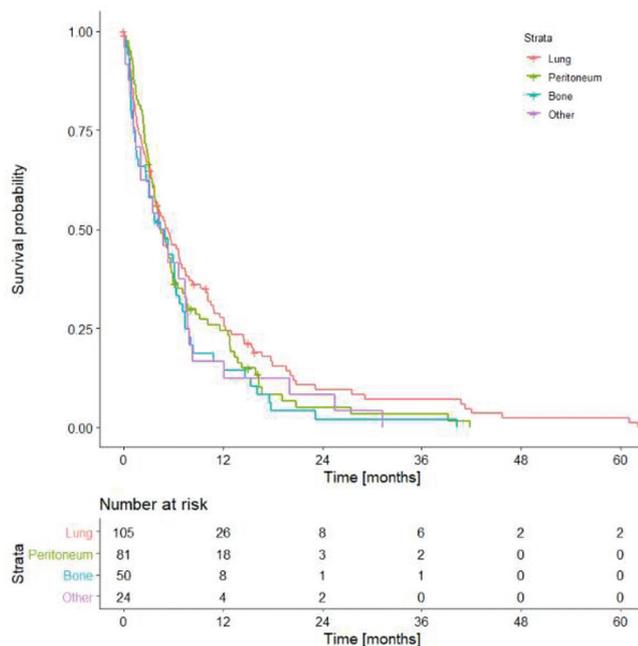
Ziele Ziel dieser Studie war es, Auftreten, Lokalisation und den Einfluss von Fernmetastasen auf das Gesamtüberleben (OS) zu analysieren.

Methodik Zwischen 1997 und 2018 wurden 417 Patienten mit ICC in unserem Zentrum behandelt. Fernmetastasen und intrahepatische Tumorlast wurden in einem longitudinalen Ansatz unter Verwendung aller verfügbaren Schnittbildgebungen, Arztbriefe und Pathologiebefunde erfasst. Der Einfluss von

Fernmetastasen auf das OS wurde mit Log-Rank-Tests und multivariaten Regressionsmodellen untersucht.

Ergebnis Insgesamt konnten 370 Patienten mit histologisch gesichertem ICC eingeschlossen werden. Davon wiesen 186 (50,2%) Patienten Fernmetastasen auf, entweder bereits initial (n = 59; 31,7%) oder im Verlauf der Erkrankung (n = 127; 68,3%). Die häufigsten Metastasierungs-Lokalisationen waren Lunge (n = 105), Peritoneum (n = 81) und Knochen (n = 50). Nach Diagnose von Lungenmetastasen betrug das OS 5,3 Monate, nach peritonealen Metastasen 4,5 Monate und nach Knochenmetastasen 4,4 Monate (p = 0,24; Abbildung 1). Ab Erstdiagnose von Metastasen betrug das OS stratifiziert nach hepatischer Tumorlast von < 25%, 25-50% und >50% 6,5 Monate, 4,9 Monate bzw. 1,2 Monate (p < 0,001). In der multivariaten Regressionsanalyse waren hepatische Tumorlast, Leberfunktion und die Folgetherapie signifikante Prädiktoren für das OS.

Schlussfolgerung Im Verlauf der Erkrankung entwickelte jeder zweite Patient extrahepatische Metastasen. Diese waren mit einem geringeren OS assoziiert, interessanterweise gab es keinen Unterschied zwischen den Metastasierungs-Lokalisationen. Das OS wurde jedoch stark von der intrahepatischen Tumorlast beeinflusst. Insgesamt scheinen Fernmetastasen in erster Linie ein Indikator für die hohe Aggressivität des Tumors zu sein und weniger selbst ein das Überleben limitierender Faktor.



► **Abb. 1** Kaplan-Meier-Kurve der unterschiedlichen Metastasen-Lokalisationen (nicht signifikant unterschiedl.)

P 067 Extrakorporale Leberunterstützung mit ADVOS in Patienten mit ACLV und HRS - Erste Ergebnisse einer Single Center Studie

Autoren Ahlbrand CJ¹, Kaps L¹, Gadbán R¹, Kremer WM¹, Labenz C¹, Nagel M¹, Ploch P¹, Marquardt JU^{1,2}, Galle PR¹, Schattenberg JM¹, Weinmann-Menke J¹

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Med. Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716190

Das Akut-auf-chronische Leberversagen (ACLV) ist ein komplexes Krankheitsbild mit einer hohen Mortalität. Die Hepatische Enzephalopathie (HE) und das Hepatorenale Syndrom (HRS) sind häufige Komplikationen und wesentliche Mortalitätsprädiktoren des ACLV. Die therapeutischen Optionen für Patienten, bei denen eine Lebertransplantation nicht möglich ist, sind limitiert. Der Einsatz von extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren kann möglicherweise den Zeitraum bis zur Stabilisierung der Organfunktionen oder einer Transplantation überbrücken. Bei ADVanced Organ Support (ADVOS) werden die albumingebundenen Stoffe im Gegensatz zu den in der Vergangenheit eingesetzten Verfahren durch Änderung des pH-Milieus abgelöst und mit den wasserlöslichen Toxinen eliminiert. Die Regeneration des eingesetzten Albumins schont Ressourcen und spart Kosten. ADVOS wird meist als kontinuierliches Verfahren eingesetzt. In der vorliegenden Studie wurden die ersten 6 ACLV-Patienten mit HRS auf Effektivität einer intermittierenden ADVOS-Therapie untersucht. Ziel war die Evaluation der Veränderung von Bilirubin, Kreatinin und Harnstoff sowie der Einfluss auf die HE. Die Patienten wurden mit der 8h-ADVOS-Therapie über einen Zeitraum von 14 Tagen behandelt. Nach zunächst täglicher Therapie wurde nach dem 5. Tag auf ein übertägliches Regime umgestellt. Die HE wurde mittels psychometrischem HE-Score (PHES) und kritischer Flimmerfrequenz (CFF) getestet. Das mittlere Alter der Patienten (alle männlich) lag bei 57 Jahren (IQA 5,25), der mittlere MELD-Score betrug 34 (IQA 9). Die Patienten erhielten im Schnitt 8,5 Therapien (IQA 3,5) mit einer mittleren Behandlungszeit von 3878 min (IQA 1497). Bilirubin wurde um 12% reduziert, Harnstoff sank um 28%, Kreatinin zeigte keine Änderung. Der PHES-Score und die CFF blieben stabil. Das 28d-Überleben betrug 50%, mit der Sepsis als führende Todesursache. In dieser Pilotstudie von 6 ACLV-Patienten mit HRS konnte die intermittierende ADVOS-Therapie die Bilirubin- und Harnstofflevel effektiv reduzieren. Die HE besserte sich klinisch, die Testungen zeigten jedoch nur einen marginalen Effekt. Die intermittierende ADVOS-Therapie stellt ein probates Mittel zur Behandlung von ACLV-Patienten dar. Weitere Studien sind erforderlich, um die Effekte näher zu untersuchen.

P 068 Die Rolle von elektiven Eingriffen als auslösende Faktoren für die Entwicklung von Akut-auf-chronischem Leberversagen

Autoren Chang J¹, Bamarni A¹, Böhling N¹, Zhou X¹, Meinke J¹, Duerr GD², Lingohr P³, Wehner S³, Stoffels-Wagner B⁴, Dolscheid-Pommerich R⁴, Kristiansen C⁵, Jansen C¹, Rockstroh J¹, Kalf J³, Manekeller S³, Spengler U¹, Strassburg CP¹, Trebicka J⁶, Praktiknjo M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Kliniken I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Herzzentrum Bonn, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Klinische Pharmakologie, Bonn, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Pathologie, Bonn, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716191

Einleitung Das Akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) ist ein Syndrom, das mit Organversagen und hoher Mortalität assoziiert ist. Elektive Eingriffe wie Operationen oder die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) können eine Rolle dabei spielen, ACLF auszulösen.

Ziele In dieser Studie wurde der Unterschied zwischen elektiven Operationen und der TIPS-Anlage bei Entstehung eines ACLF nach dem Eingriff untersucht.

Methodik Patienten mit Leberzirrhose, die eine elektive Operation (OP) erhielten wurden mit Zirrhosepatienten, die einen TIPS erhielten, gematched. Primärer Endpunkt war die Entwicklung von ACLF innerhalb von 28 Tagen nach OP oder TIPS. Sekundäre Endpunkte waren 3-Monats- und 1-Jahresüberleben.

Ergebnis: Insgesamt wurden 190 Patienten eingeschlossen. In der OP Gruppe entwickelten 23% und in der TIPS Gruppe 3% der Patienten ein ACLF. In der OP Gruppe trat die höchste Rate an ACLF zwischen post-OP Tag 3-8 auf. In der

TIPS-Kohorte verbesserte sich die ACLF-Inzidenz 28 Tage nach der Intervention. In beiden Gruppen zeigten Patienten, die ein ACLF entwickelten, eine signifikant höhere Mortalität verglichen mit Patienten ohne ACLF-Entwicklung. In Regressionsanalysen waren ein CLIF-C AD Score > 50 und elektive Operationen unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung von ACLF innerhalb von 28 Tagen; ein CLIF-C AD Score > 50, CRP und die Entwicklung von ACLF innerhalb 28 Tage nach Eingriff für die 1 Jahres-Mortalität.

Schlussfolgerung Zusammenfassend bestätigt diese Studie, dass elektive chirurgische Eingriffe bei Patienten mit Zirrhose auslösende Ereignisse für die ACLF-Entwicklung und damit letztlich dem Tod sind, während TIPS eine vernachlässigbare Rolle spielt. Die Durchführung von elektiven Operationen bei Patienten mit hohem CLIF-C AD Score sollte vermieden werden.

P 069 Poor clinical and virological outcome of nucleos(t)ide therapy in HBV/HDV co-infected patients

Autoren Scheller L¹, Hilgard G¹, Anastasiou OA¹, Dittmer U², Kahraman A¹, Wedemeyer H¹, Deterding K¹

Institut 1 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; **2** Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716192

Background and aims Co-infection of Hepatitis B (HBV) and Delta viruses (HDV) represents the most severe form of viral hepatitis with high morbidity and mortality. While treatment with pegylated Interferon alpha (PEG-IFN-alpha) is well established, the role of concomitant therapy with nucleos(t)ide analogues (NA) against HBV has been a matter of debate. We aimed to investigate the role of NA treatment in HBV/HDV coinfecting patients.

Method We retrospectively studied 53 HDV-RNA positive patients between 2000 and 2019. Patients were followed for at least 3 months (mean time of follow up 4.6 years; range 0.2 - 14.1 years). Patients who had liver transplantation or hepatocellular carcinoma (HCC) at time of presentation were excluded. 43% (n=23) were treated with nucleos(t)ide analogues, 43% (n=23) received IFN-alpha-based therapies and 13% (n=7) were untreated. Clinical endpoints were defined as hepatic decompensation (ascites, hepatic encephalopathy, variceal bleeding), HCC, liver transplantation and liver-related death.

Results Liver cirrhosis was already present in 47% (n=25) of all patients at first presentation. During follow-up, liver-related endpoints developed in 23 patients (44%). NA-treatment was associated with a significantly worse clinical outcome (p = 0.01; OR = 4.92; CI = 1.51 - 16.01) compared to both untreated

= 0.04; OR = 0.29; CI = 0.89 - 0.94). HBsAg levels declined by more than 50% during NA-based therapy in only 5 cases (mean time of follow-up 8.7 years; range: 2.4 - 13.6 years). HDV RNA became undetectable during follow up in 7 patients receiving NA alone (mean time of follow-up 5.0 years; range 0.6 - 13.5 years).

Conclusion The therapeutic effect of HBV nucleos(t)ide analogues in patients with HBV-HDV coinfection is limited. Future studies need to elaborate on potential difference between tenofovir and entecavir. Alternative treatment options are urgently needed.

P 070 Pathogenese und Substratifikation der Assoziation kolorektaler Neoplasien mit chronischer Lebererkrankung

Autoren Troschel AS¹, Miks A², Hüsing-Kabar A¹, Heinzow HS¹, Schmidt HH¹, Troschel FM³, Kabar I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland; **2** Ärztezentrum Hamm Norden, Hamm, Deutschland; **3** Universitätsklinikum Münster, Klinik für Strahlentherapie - Radioonkologie, Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716193

Einleitung Patienten mit chronischen Hepatopathien sind eine Risikogruppe für das Auftreten von kolorektalen Neoplasien.

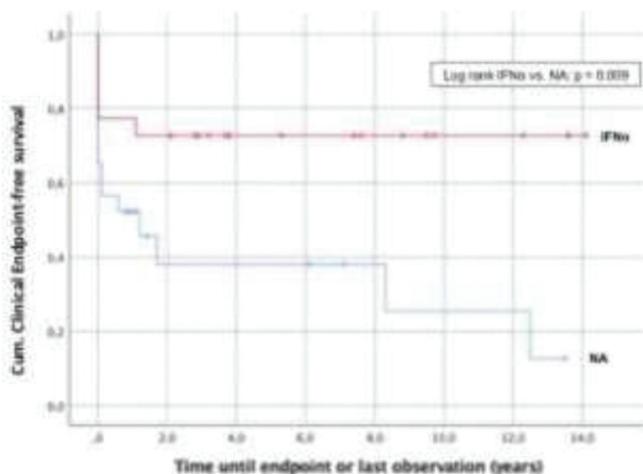
Ziele Ziel dieser Studie war es, eine Risikosubstratifikation dieser Gruppe vorzunehmen und mögliche Pathomechanismen zu evaluieren.

Methodik Neben einem lebergesunden Vergleichskollektiv aus dem regulären Koloskopie-Screening in einer internistischen Praxis schlossen wir alle Patienten mit chronischer Lebererkrankung ein, die zwischen 2011 und 2017 an der Uniklinik Münster zur Lebertransplantations-Evaluation eine Koloskopie erhielten - ein vorbeschriebenes, aber um mehrere Faktoren ergänztes Studienkollektiv. Assoziationen zwischen möglichen kausalen Faktoren und Adenomen und Hochrisikosituationen wurde unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Body Mass Index und Zahl erhaltener Koloskopien uni- und multivariabel analysiert. Für die Risikosubstratifikation wurde die Ätiologie der Lebererkrankung untersucht, als mögliche kausale Faktoren portale Hypertension, Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score sowie chronische Inflammation (anhand von verschiedenen Inflammationsmarkern).

Ergebnis Die Studie umfasste 407 chronisch lebererkrankte und 639 lebergesunde Patienten. Jede Art der MELD-Erhöhung durch Lebererkrankung ging mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Läsionen einher, jedoch waren leicht lebererkrankte Patienten (MELD < 15) hier signifikant stärker betroffen als schwerer lebererkrankte (MELD ≥15). Inflammationsmarker zeigten eine Verbindung zwischen chronischer Inflammation und kolorektalen Neoplasien. Portale Hypertension wies indes keinen Zusammenhang mit Koloskopie-Findings auf. Alkohol-toxische, metabolische, kryptogene und Fettlebererkrankungen, sowie Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom zeigten vermehrt kolorektale Läsionen.

Schlussfolgerung Die Zusammenschau von MELD- und Inflammations-Ergebnissen legt nahe, dass die charakteristische chronisch-systemische Inflammation leicht Lebererkrankter, die mit zunehmender Lebererkrankung abnimmt, ein Schlüsselfaktor in der multikausalen Pathogenese der kolorektalen Läsionen sein könnte. Ferner konnten wir spezifische Hepatopathien als Risikoläsionen definieren.

Als Einblick in mögliche Pathomechanismen sollten diese Ergebnisse prospektiv weiter evaluiert werden.



► **Abb. 1** Cumulative clinical endpoints-free survival

(p = 0.38; OR = 0.46; CI = 0.80 - 2.61) and IFN-alpha-based-treated patients (p

P 071 A novel role of the p53 family in bacteria-host-interaction - analyzing the pathomechanism of spontaneous bacterial peritonitis

Autoren Neubert P, Haderer M, Gschwendtner H, Gülow K, Kunst C, Müller-Schilling M

Institute 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endoskopie Rheumatologie und Infektiologie, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716194

Background Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) - a severe complication of liver cirrhosis - is driven by bacterial translocation. Bacterial translocation is promoted by immune dysfunctions, increased intestinal permeability and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis. However, the detailed mechanism of SBP development is still unknown. With wide-ranging function in immunity and cellular stress response, involvement of the p53 family in liver cirrhosis and SBP is conceivable. We studied the regulation of p53 family members and their target functions in an *in vitro* model and intestinal biopsies of patients with liver cirrhosis.

Methods Intestinal biopsies of 19 controls and 9 patients with liver cirrhosis (5x child-pugh A, 4x child-pugh C) were included in the study. For analysis of the p53 family, mRNA and protein levels of p53 and p73 were analyzed. We established an intestinal *in vitro* model with the epithelial cell line HCT-116. To mimic bacterial overgrowth, HCT-116 cells were cocultured with *Escherichia coli* (*E. coli*) at different concentrations for up to 4 hours. Regulation of p53 and p73 was studied using qPCR and Western blot. Additionally, p53 family target functions were analyzed *via* cell death induction upon bacterial stimulation.

Results Compared to controls, patients with advanced liver cirrhosis showed a diminished p53 and p73 status on RNA and protein level. In accordance, coin-cubation of HCT-116 cells with *E. coli* resulted in a decrease of p53 and p73 protein levels in a time- and dose-dependent manner. Despite reduced levels of p53 family members, high rates of cell death after *E. coli* stimulation were observed.

Conclusion Advanced liver cirrhosis is accompanied with reduced intestinal expression of p53 family members. Active bacteria trigger these reductions and this mechanism might contribute to prolonged bacterial replication and SBP development. To antagonize a high bacterial burden, intestinal epithelial cells induce cell death. In summary, there is a new role of p53 regulation in bacterial infection like SBP.

P 072 Ein beschichteter ballonexpandierbarer Metallstent zeigt bei der TIPS-Anlage im Vergleich zum Viatorr CX® vergleichbare Ergebnisse

Autoren Schultheiß M¹, Bettinger D^{1,2}, Sturm L¹, Waidmann O³, Backhus J⁴, Thimme R¹, Rössle M^{1,5}

Institut 1 Uniklinik Freiburg, Department Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Freiburg, Deutschland; 2 Berta-Ottenstein Programm, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; 3 Uniklinik Frankfurt, Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik I, Frankfurt, Deutschland; 4 Uniklinik Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 5 Praxiszentrum für Gastroenterologie, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716195

Einleitung Bei der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) gilt ein portosystemischer Gradient (PSG) von 12mmHg, bzw. der Abfall des PSG um 50% als optimales Ergebnis der Drucksenkung. Im Vergleich zu den beschichteten selbstexpandierbaren Nitinolstents stellt die Verwendung von beschichteten ballonexpandierbaren Metallstents einen vielversprechenden Ansatz für eine exaktere Einstellung des gewünschten PSG dar.

Ziele Vergleich der technischen und klinischen Erfolgsrate eines ballonexpandierbaren Metallstents (BeGraft peripheral [BGP], Fa. Bentley) mit dem aktuell

für diese Indikation zugelassenen selbstexpandierbaren Nitinolstent (Viatorr CX® [VCX], Fa. Gore).

Methodik Unizentrische retrospektive Auswertung von Patienten, die im Zeitraum von 06/2016 bis 10/2018 eine TIPS-Anlage erhielten und Vergleich des im Rahmen eines Off-Label-Use eingesetzten BGP-Stents zum VCX-Stent. Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen auf das zur TIPS-Anlage führende Symptom der portalen Hypertonie festgelegt.

Ergebnisse 34 Patienten erhielten eine BGP-Stent im Vergleich zu 44 Patienten mit einem VCX. Die häufigste TIPS-Indikation war in beiden Gruppen ein therapierefraktärer Aszites (79,5% vs. 64,7%; $p=0,199$). Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Leberfunktion (MELD: 13 vs. 12; $p=0,253$) sowie des portosystemischen Gradienten nach der TIPS-Anlage (8,5mmHg \pm 3,4 vs. 8,6mmHg \pm 2,7; $p=0,777$). Patienten mit einem VCX zeigten einen weiteren nominalen Diameter des Shunts im Vergleich zu den BGP-Patienten (9,4mm vs. 8,1mm; $p < 0,001$). Die TIPS-Anlage war bei allen Patienten technisch erfolgreich. Beide Shunts zeigten vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens auf das Symptom der portalen Hypertonie (VCX: 61,4% vs. BGP 55,9%; $p=0,650$), 6-Monats-Offenheitsrate (VCX 90,3% vs. BGP 85,3%; $p=0,454$) und hepatische Enzephalopathie nach TIPS (VCX 25,0% vs. BGP 23,5%; $p=0,999$). Im Trend waren bei den Patienten mit Anlage eines BGP häufiger Revisionen notwendig (20,5% vs. 35,3%, $p=0,199$).

Schlussfolgerung Die Anwendung des ballonexpandierbaren BGP-Stents bei der TIPS-Anlage zeigt vergleichbare Ergebnisse zum VCX hinsichtlich des klinischen Ansprechens auf die Symptome der portalen Hypertonie.

P 074 Einflussgrößen auf das Re-Blutungsrisiko bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung

Autoren Balduhn M, Schambach M, Peter J, Stallmach A, Reuken PA

Institute 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716196

Einleitung Variköse Blutungen gehören zu den häufigsten Ursachen der oberen gastrointestinalen Blutung. Blutungen, insbesondere rezidivierende Blutungen aus Ösophagusvarizen bei portaler Hypertension stellen immer noch vital bedrohliche Komplikationen dar.

Patienten und Methoden In die Analyse gingen alle Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung, die zwischen dem 01.01.2017 bis 31.12.2018 in der interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Jena betreut wurden ($n=927$), ein. Dabei konnten 93 varikös bedingte Blutungsereignisse identifiziert werden. Hierzu wurden die Daten aus dem Kliniksystem übernommen, um Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungsrezidiven im Verlauf des Klinikaufenthaltes zu bestimmen. Im Rahmen des Indexaufenthaltes traten insgesamt 22 Episoden einer Re-Blutung auf.

Ergebnisse Die Patientenkohorte mit Re-Blutungen zeigte eine höhere INR (1,7 vs. 1,4; $p=0,019$). Die Substitution von Thrombozyten, Erythrozyten, PPSB und Fibrinogen vor der Gastroskopie wies keinen Unterschied auf. Zwischen beiden Kohorten ergab sich ein signifikanter Unterschied bei einer antibiotischen Behandlung ($p=0,024$) und der einer Vasopressor-Therapie ($p < 0,001$). Patienten, die eine Re-Blutung erlitten, waren signifikant länger im Krankenhaus ($p < 0,001$) und mussten signifikant häufiger intensivmedizinisch betreut werden ($p < 0,001$). Bei 90,1% der Patienten in der Kohorte ohne Re-Blutungen wurde bei der ersten Endoskopie interveniert, in der Reblutungs-Kohorte nur bei 59,1%, ($p=0,001$) hierbei wies die Applikation einer Ligatur einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten auf (78,9% vs. 45,5%).

Schlussfolgerung Eine fehlende Intervention bei Patienten mit klinischen Zeichen der oberen gastrointestinalen Blutung und nachgewiesenen Ösophagusvarizen geht mit einer höheren Rate eines kurzfristigen Rezidivs einer Varizenblutung einher. Es sollte daher in weiteren Arbeiten untersucht werden, ob Patienten mit Blutungsstigmata auch ohne aktive Blutung von einer frühzeitigen Intervention profitieren.

P 075 Molecular cross-talk between Y5-receptor and neuropeptide Y drives liver cancer

Autoren Dietrich P^{1,2}, Wormser L², Fritz V², Seitz T², de Maria M³, Schambony A³, Kremer A¹, Günther C¹, Itzel T⁴, Thasler W⁵, Teufel A⁴, Trebicka J⁶, Hartmann A⁷, Neurath M¹, von Hörsten S⁸, Bosserhoff A², Hellerbrand C²

Institut 1 Universitätsklinikum Erlangen, Medizin 1, Erlangen, Deutschland; 2 Institut für Biochemie, Biochemie und Molekulare Medizin, Erlangen, Deutschland; 3 Developmental Biology, Biology Department, Erlangen, Deutschland; 4 Universität Heidelberg, Department of Internal Medicine II, Mannheim, Deutschland; 5 Hepacult GmbH, Planegg/Martinsried, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Bonn, Department of Medicine I, Bonn, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Erlangen, Institut für Pathologie, Erlangen, Deutschland; 8 Franz-Penzoldt-Center, Department of Experimental Therapy, Erlangen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716197

Background Hepatocellular carcinoma (HCC) is clearly age-related and represents one of the deadliest cancer types worldwide. Due to globally increasing risk factors including metabolic disorders, the incidence rates of HCC are still rising. However, the molecular hallmarks of HCC remain poorly understood.

Aim Neuropeptide Y (NPY) and NPY-receptors represent a highly conserved, stress-activated system which is involved in diverse cancer-related hallmarks including aging and metabolic alterations, but its impact on liver cancer had been unclear.

Results Here, we observed increased NPY5-receptor (Y5R) expression in HCC which correlated with tumor growth and survival. Furthermore, we found that its ligand NPY was secreted by peri-tumorous hepatocytes. Hepatocyte-derived NPY promoted HCC progression by Y5R-activation. Transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) was identified as a regulator of NPY in hepatocytes and induced Y5R in invasive cancer cells. Moreover, NPY-conversion by dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) augmented Y5R-activation and function in liver cancer.

Conclusion The TGFβ-NPY-Y5R-axis and DPP4 represent attractive therapeutic targets for controlling liver cancer progression.

P 076 Biochemical remission in autoimmune hepatitis determines health-related quality of life

Autoren Michel M, Spinelli F, Grambihler A, Labenz C, Nagel M, Kaps L, Huber Y, Galle PR, Wörms M-A, Schattenberg JM

Institute 1 Schwerpunkt für Metabolische Lebererkrankungen, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716198

Background and aims Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare chronic liver disease resulting from inflammation and eventual destruction of hepatocytes. The health-related quality of life (HRQL) is often impaired. In this prospective study we determined the impact of biochemical remission on HRQL using the validated chronic liver disease questionnaire (CLDQ) in AIH.

Methods A total of 116 patients with AIH were prospectively enrolled in this study at an outpatient hepatology clinic in Germany starting in July 2018. The CLDQ was used to assess HRQL and clinical and laboratory assessment was performed at baseline.

Results The mean CLDQ overall score was 5.3 ± 1.3 with the lowest score in the subscale fatigue (4.3 ± 1.7) and the highest score for activity (5.8 ± 1.3). The score for activity was significantly lower in female than in male (5.7 ± 1.4 vs. 6.4 ± 0.9 ; $p < 0.05$). Patients with a complete biochemical remission to immunosuppressive therapy defined as normalization of ALT, AST and IgG had a significantly higher CLDQ overall score compared to patients with incomplete remission (5.7 ± 1.2 vs. 5.1 ± 1.3 ; $p < 0.05$). The scores of the subscales abdominal symptoms (6.1 ± 1.4 ; $p < 0.05$), activity (6.2 ± 1.2 ; $p < 0.05$), emotional functioning (5.44 ± 1.40 ; $p < 0.05$) and worry (5.8 ± 1.5 ; $p < 0.05$) were also significantly higher in patients with complete remission. Interestingly, the

subscale fatigue, which showed the lowest score overall, was independent of biochemical remission (4.7 ± 1.6 vs. 4.1 ± 1.7 ; $p = 0.104$). There was a negative correlation between the level of gGT and the CLDQ total value ($r = -0.276$; $p < 0.01$). A negative correlation was also observed for other cholestatic parameters including bilirubin and ALP with the subscales fatigue (bilirubin: $r = -0.218$; $p < 0.05$), systemic symptoms (ALP: $r = -0.241$; $p < 0.05$) and activity (ALP: $r = -0.222$, $p < 0.05$).

Conclusions Overall, AIH is associated with a high symptom burden. Complete biochemical remission to treatment is associated with a significant higher HRQL. In addition, cholestatic parameters showed significantly higher scores for several subscales of the CLDQ.

P 077 The economic cost and health burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in the EU5 countries

Autoren Schattenberg J¹, Newsome P², Serfaty L³, Aghemo A⁴, Augustin S⁵, Tsochatzis E⁶, Canbay A⁷, de Ledinghen V⁸, Bugianesi E⁹, Romero-Gomez M¹⁰, Ryder S¹¹, Bantel H¹², Boursier J¹³, Petta S¹⁴, Crespo J¹⁵, Castera L¹⁶, Leroy V¹⁷, Le Pen C¹⁸, Fricke F-U¹⁹, Elliott R²⁰, Atella V²¹, Mestre-Ferrandiz J²², Floros L²³, Torbica A²⁴, Morgan A²⁵, Hartmanis S²⁶, Trylesinski A²⁷, Cure S²⁷, Storzaker E²⁵, Vasudevan S²⁶, Pezzulo L²⁶, Ratziu V²⁸

Institut 1 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland; 2 University of Birmingham, Birmingham, Vereinigtes Königreich; 3 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, Frankreich; 4 Humanitas University and Humanitas Research Hospital IRCCS, Pieve Emanuele, Mailand, Italien; 5 Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Barcelona, Spanien; 6 UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, London, Vereinigtes Königreich; 7 Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; 8 Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Bordeaux, Frankreich; 9 University of Torino, Department of Medical Sciences, Turin, Italien; 10 Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spanien; 11 Nottingham University Hospitals, Nottingham, Vereinigtes Königreich; 12 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 13 Angers University Hospital, Angers, Frankreich; 14 Section of Gastroenterology and Hepatology, PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italien; 15 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spanien; 16 Université Paris-7, Department of Hepatology, Hôpital Beaujon, Paris, Frankreich; 17 Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, Frankreich; 18 University Paris-Dauphine, Paris, Frankreich; 19 Technische Hochschule Nürnberg, Nürnberg, Deutschland; 20 University of Manchester, Manchester, Vereinigtes Königreich; 21 University Rome Tor Vergata, Rom, Italien; 22 Independent Economics Consultant, Madrid, Spanien; 23 PHMR Limited, London, Vereinigtes Königreich; 24 Bocconi University, Mailand, Italien; 25 Deloitte, Canberra, Australien; 26 Deloitte, Victoria, Australien; 27 Intercept Pharmaceuticals, London, Vereinigtes Königreich; 28 Sorbonne Université, Hôpital Pitié - Salpêtrière, Paris, Frankreich

DOI 10.1055/s-0040-1716199

Background NASH is a chronic disease which can progress to end-stage liver disease (ESLD) if left untreated. There is a high risk of particularly rapid progression to ESLD in people with advanced liver fibrosis due to NASH, few of whom are diagnosed and under treatment care in the EU5 countries. This study aims to estimate the prevalence of NASH and the socioeconomic burden associated with its treatment in the EU5 countries during 2018.

Methods The burden of NASH per country was estimated using cost-of-illness methodology applying a prevalence approach to estimate the number of adults with NASH in a base period, and the economic and wellbeing costs attributable to diagnosed NASH in that period. Wellbeing costs were estimated using the WHO burden of disease methodology, which includes societal wellbeing measures e.g. disability-adjusted life years (DALYs). The analysis was based on literature review and consultations with clinical experts, health economists and patient groups to reach consensus. Epidemiological data were

derived from modelling studies (upper and lower bound). Resource-use estimates were based on literature and expert opinion to reflect current clinical practice. Unit costs were sourced from the literature and local fee schedules.

Results In the EU5 in 2018, only a small subset of adults living with any-stage NASH were diagnosed due to the low probability of being diagnosed at < F3 stage (where there is usually minimal symptomatology). Of the 0.9 - 2.0 million adults estimated to have advanced liver fibrosis due to NASH, only 37.8 - 39.1% were diagnosed. Direct costs due to NASH were estimated at €619 - 1,292 million/year; 95% of these costs were incurred from the diagnosis and monitoring of patients with advanced liver fibrosis due to NASH. Adults with NASH experienced between 311,944 and 660,451 DALYs. Total wellbeing costs ranged from €41,536 to 90,379 million, primarily driven by the high rate of premature mortality in patients with NASH.

Conclusions This study provides a realistic estimate of the number of adults diagnosed with any-stage NASH and under treatment care in the EU5 in 2018. Prevention of progression to ESLD and appropriate management of adult NASH patients could result in reduced economic impact and improvements in wellbeing.

P 078 Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS) beeinflusst Kontrastmittel-verstärkten Ultraschall (CEUS) von Hepatozellulären Karzinomen

Autoren Chang J¹, Dumitrache A¹, Böbling N¹, Abu-Omar J¹, Meyer C², Strobel D³, Luetkens J², Luu AM⁴, Rückstroh J¹, Strassburg CP¹, Trebicka J⁵, Gonzalez-Carmona MA¹, Marinova M¹, Praktiknjo M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Kliniken I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Radiologie, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland; 4 St. Josef Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bochum, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik I, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716200

Einleitung Ein transjugulärer Intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) kann portalhypertensive Komplikationen behandeln, beeinflusst jedoch die hepatische Hämodynamik. Die Veränderungen der Leberperfusion könnten die Dynamik der Kontrastmittelaufnahme fokalen Leberläsionen (FLL) beeinflussen. **Ziele** Diese Studie untersucht die diagnostische Aussagekraft von Kontrastmittel-verstärktem Ultraschall (CEUS) zur Diagnose von hepatozellulären Karzinomen bei Patienten mit Zirrhose und TIPS.

Methodik In dieser prospektiven monozentrischen Studie wurde CEUS zur Charakterisierung von FLL in Risikopatienten für HCC mit und ohne TIPS eingesetzt. Die Zeiten von arteriellem Hyperenhancements (APHE) und Washout wurden quantifiziert. Perfusionsindex (PI) und Resistenzindex (RI) der A. hepatica und der Pfortaderfluss wurden mittels Dopplerultraschall untersucht. Als diagnostischer Goldstandard dienten MRT/CT und/oder Histologie.

Ergebnis 49 FLL (23 TIPS, 26 kein TIPS) wurden untersucht. Hiervon waren 26 HCC. Sensitivität und Spezifität von CEUS zur Diagnose von HCC waren 93.3% und 100% mit TIPS und 90.9% und 93.3% ohne TIPS. APHE trat signifikant früher bei Patienten mit TIPS verglichen mit Patienten ohne TIPS auf.

Schlussfolgerung In Patienten mit TIPS ist das APHE des HCC im CEUS signifikant akzentuiert. CEUS hat eine gute diagnostische Aussagekraft für die Diagnose von HCC in Patienten mit TIPS.

P 079 The bacterial bile microbiome and its role in liver diseases

Autoren Tyc O¹, Jansen C², Schierwagen R¹, Uschner F¹, Israelsen M^{3,4}, Klein S¹, Ortiz C¹, Strassburg C², Zeuzem S¹, Gu W¹, Torres S¹,

Praktiknjo M², Kersting S⁵, Langheinrich M⁵, Nattermann J², Servant F⁶, Arumugam M^{3,7}, Krag A^{3,4}, Lelouvier B⁶, Weismüller T², Trebicka J^{1,8,9}

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik I, Sektion Translationale Hepatologie, Frankfurt, Deutschland; 2 Universitätsklinik Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 3 Odense University Hospital, Department of Gastroenterology and Hepatology, Odense, Dänemark; 4 University of Southern Denmark, Department of Clinical Research, Odense, Dänemark; 5 Universitätsklinikum Erlangen, Chirurgische Klinik, Erlangen, Deutschland; 6 Vaiomer SAS, Bioinformatics, Labège, Frankreich; 7 Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Dänemark; 8 Institute for Bioengineering of Catalonia, Barcelona, Spanien; 9 European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure, Barcelona, Spanien

DOI 10.1055/s-0040-1716201

During the last decade extensive research was done on the human gut microbiome and its relationship to specific diseases. The characterization of the bile microbiome in Primary sclerosing cholangitis (PSC) has been recently published. Still, the bile microbiome is controversially discussed. However, holistic studies characterizing the human bile microbiome and its relationship to liver diseases are still scarce. The aim of the present study was to generate further insights into the composition and activity of the human bile microbiome and its relationships to biliary diseases like e.g. cholangitis, cholestasis, or PSC. For this, we characterized the bile microbiome of patients with PSC, cholangitis, and cholestasis using 16S rDNA sequencing technology and compared their microbiome with those of a control group.

The analysis of the bile microbiome data revealed that the composition of the bile microbiome is totally different than the composition of the microbiome in other compartments like blood, human gut, or ascites. Detailed 16S rDNA microbiome analysis showed that the bile microbiome consists of bacteria belonging to eight different phyla (Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacteria, Gemmatimonadetes, Proteobacteria, Saccharibacteria and, Tenericutes). Proteobacteria and in particular Gamma-proteobacteria were the most abundant class of bacteria followed by Firmicutes and here in particular bacteria belonging to the class of Bacilli. The bile microbiome composition differed between patients and controls, alpha-diversity analysis on phylum level revealed that patients with PSC showed a significantly lower alpha-diversity compared to the other tested groups. Furthermore, patients with PSC possessed a less diverse core microbiome in comparison to the controls.

Our results confirm independently recent data on the bile microbiome composition in PSC underscoring the solidity of our results. Moreover, we show that the composition of the bile microbiome differed between patients exhibiting specific biliary diseases, although substantial work is needed to address any causality in their pathogenesis.

P 080 Assoziation von Phänotyp und Erkrankungsverlauf der Primär Sklerosierenden Cholangitis mit der PNPLA3-Variante I148M

Autoren Zhou T¹, Lenzen H², Kalthoff S¹, Manns MP², Strassburg CP¹, Weismüller T¹

Institut 1 Universitätsklinik Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716202

Einleitung Die PNPLA3-Variante I148M begünstigt durch Modifikation des Lipidstoffwechsels die Fettleberentstehung und katalysiert den Progress chronischer Lebererkrankungen. Ob der Polymorphismus eine Rolle bei cholestatischen Lebererkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) spielt, ist unklar.

Ziele Genotypisierung der PNPLA3-Variante I148M bei PSC Patienten und gesunden Blutspendern. Identifikation möglicher Assoziationen der Genvarianten mit dem klinischen Phänotyp und dem transplantationsfreien Überleben.

Methoden Eine große Kohorte aus 335 PSC Patienten mit langem Follow-up und 250 gesunden Kontrollen wurde hinsichtlich der *PNPLA3*-Variante I148M genotypisiert. Die Genotypen der PSC Patienten wurden mit klinischen Parametern und transplantationsfreiem Überleben ab Erstdiagnose PSC korreliert.

Ergebnisse Die Frequenz der *PNPLA3*-Variante I148M der PSC Kohorte und gesunder Blutspender war vergleichbar ($p=0.6$). Heterozygote (CG: 36.1%) oder homozygote (GG: 7.2%) Genträger waren im Vergleich zu Wildtyp-Trägern (WT, CC: 56.7%) bei Erstdiagnose der PSC jünger (29 vs. 33 Jahre, $p=0.048$). WT-Patienten litten häufiger unter Pruritus ($p=0.015$). Laborchemisch fand sich kein Unterschied in Leber-, Nierenfunktion oder Inflammation zwischen Variante und WT. Geschlechtsverteilung, mittlerer BMI sowie Häufigkeit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sowie einer hepatischen oder biliären Dekompensation (Varizen, Aszites, Gewichtsverlust, Cholangitiden) unterschieden sich nicht zwischen WT und Variante. Der Genotyp korrelierte nicht mit dem Risiko eines hepatobiliären oder kolorektalen Malignoms. Unter I148M-homozygoten Trägern waren der AIH-Phänotyp ($p=0.05$) und andere Autoimmunkrankheiten ($p=0.04$) häufiger zu beobachten.

PNPLA3-WT Träger wiesen ein signifikant schlechteres transplantationsfreies Überleben auf als Patienten mit homozygotem oder heterozygotem Polymorphismus (Gesamtüberleben 16,8 vs. 13 Jahre, $p=0.008$). In der Subgruppenanalyse war dies nur für weibliche Patienten signifikant. Ein AIH-Phänotyp oder autoimmune Komorbiditäten hatten keinen Einfluss auf das Überleben.

Schlussfolgerung Der *PNPLA3*-Polymorphismus I148M ist bei PSC-Patienten mit einem früheren Erkrankungsalter assoziiert und korreliert mit dem transplantationsfreien Überleben.

P 081 *Schistosoma mansoni*-Eier regulieren den hepatischen Kohlenhydrat-Stoffwechsel des Wirts

Autoren Gindner SM¹, von Bülow V¹, Hehr L¹, Buß N¹, Schramm G², Quack T³, Grevelding CG³, Roderfeld M¹, Roeb E¹

Institut 1 Justus-Liebig-Universität, Medizinische Klinik II, Gastroenterologie, Gießen, Deutschland; 2 Forschungszentrum Borstel, Asthma & Allergie, Borstel, Deutschland; 3 Justus-Liebig-Universität, Institut für Parasitologie, Gießen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716203

Einleitung Schistosomiasis ist mit ca. 240 Millionen betroffenen Menschen weltweit eine der häufigsten parasitären Erkrankungen. Bei der Eiablage gelangt ein Teil der Parasiteneier über die Mesenterialgefäße in die Leber, wo die Bildung von Granulomen und ein fibrotisch-entzündlicher Umbau induziert werden. Ergebnisse vorausgehender Untersuchungen ließen uns vermuten, dass eine Infektion mit *Schistosoma mansoni* den hepatischen Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen kann.

Ziele Das Ziel der Studie war die Charakterisierung und mechanistische Validierung des durch sekretierte Faktoren von *Schistosoma mansoni*-Eiern (*S. mansoni*-soluble egg antigen, SEA) veränderten hepatischen Kohlenhydrat-Metabolismus.

Methodik Die Expression von Schlüsselenzymen des hepatischen Kohlenhydratstoffwechsels wurde per Western Blot und Immunhistochemie in bisex- ($n=5$), single-sex- ($n=5$), sowie nicht-infizierten ($n=3$) weiblichen Hamstern analysiert. Der hepatische Glykogengehalt wurde quantitativ mittels Assay bestimmt. Darüber hinaus wurden enzymatische und Signalweg-assoziierte Zusammenhänge über Stimulations- und Inhibitionsexperimente mechanistisch belegt.

Ergebnis *In vivo* zeigte sich eine signifikante Aktivierung der Schlüsselenzyme der Glykolyse, allerdings keine Regulation Gluconeogenese-assoziiierter Enzyme bei bisex-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrollgruppen. Außerdem wurden eine signifikante Reduktion der Schlüsselenzyme des Glykogenstoffwechsels sowie ein verminderter hepatischer Glykogengehalt bei der Experimentalgruppe gezeigt. Histologisch wurde eine Anreicherung von Glykogen in den parasitären Eiern beobachtet. Unsere Ergebnisse ließen sich *in vitro* durch

Stimulation von HepG2 Zellen mit SEA reproduzieren und durch Inhibition zentraler Stoffwechsel-Signalwege (Akt, AMPK) beeinflussen.

Schlussfolgerung Wir beobachteten eine vermehrte Glykogenspeicherung in den Eiern, sowie eine Erhöhung der hepatischen Glykolyse im Wirtsgewebe. Die erhöhte hepatische Energiebereitstellung ist vermutlich für die Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen der Eier, einschließlich der Embryogenese, wichtig. Darüber hinaus scheint der Parasit diese Prozesse aktiv zu steuern, da sekretierte Faktoren der Eier die betreffenden Stoffwechselwege in HepG2 Zellen aktivieren.

P 082 *Schistosoma mansoni* dereguliert den Zellzyklus von Hepatozyten im Hamster- und in Zellkulturversuchen

Autoren Buß N¹, von Bülow V¹, Hehr L¹, Gindner S¹, Schramm G², Quack T³, Grevelding CG³, Roderfeld M¹, Roeb E¹

Institut 1 Justus-Liebig-Universität, Medizinische Klinik II, Gastroenterologie, Gießen, Deutschland; 2 Forschungszentrum Borstel, Schwerpunkt Asthma und Allergie, Borstel, Deutschland; 3 Justus-Liebig-Universität, Institut für Parasitologie, Gießen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716204

Einleitung Die Regulation des Zellzyklus ist durch Cyclin-abhängige Kinasen, Tumorsuppressor- und Zellzyklusinhibitor-Proteine sowie weitere Faktoren komplex reguliert. Diese Regulation kann durch oxidativen Stress, DNA-Schädigung oder andere Ursachen gestört werden und es kommt zum Zellzyklusarrest bzw. im weiteren Verlauf zu Mutationen der zellulären DNA und ggf. zur Apoptose. Die Veränderungen des hepatozellulären Zellzyklus und der assoziierten Faktoren durch Schistosomiasis, ausgelöst durch *Schistosoma mansoni*, sind noch weitestgehend unklar.

Ziele Im Hamster- und Zellkultur-Modell sowie an humanen Referenzproben sollte die Zellzyklusregulation am Beispiel des Kinase-Inhibitorproteins p27 und der Proteinkinase CHK1 sowie oxidativer Stress, am Beispiel des Biomarkers Malondialdehyd, als mögliche Auslöser einer Fehlregulation analysiert werden.

Methodik Hamsterlebern aus drei Versuchs-Gruppen (nicht infiziert, bisex und singlesex mit *S. mansoni* infiziert), wurden mittels Western Blot, Immunfluoreszenz, Immunhistochemie und Malondialdehyd(MDA)-Assay analysiert. Nachweise für oxidativen Stress erfolgten mittels Assay und photometrischer Auswertung. Stimulations- und Inhibitionsversuche wurden in Zellkultur mit HepG2 und SEA (= Soluble Egg Antigen von *S. mansoni*) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte hier mittels Western Blot und MDA-Assay.

Ergebnisse p27, p-CHK1, MCM2, PCNA und Cyclin D wurden sowohl in Lebern bisex-infizierter Hamster, als auch in SEA-stimulierten Leberzellen stärker exprimiert als in den Kontrollgruppen. Cyclin D war in Hamster-Hepatozyten in Granulomnähe stärker markiert. Katalase zeigte sich in infizierten Geweben deutlich herunterreguliert. Malondialdehyd ist im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen in den Lebern bisex-infizierter Hamster höher konzentriert und ebenfalls in den SEA-stimulierten Leberzellen erhöht.

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse zeigen, dass das komplexe Zusammenspiel der Zellzyklus regulierenden Kinasen und Tumorsuppressor Faktoren durch *S. mansoni*-sekretierte Faktoren beeinflusst wird. Erste Ergebnisse zeigen eine Erhöhung des oxidativen Stresses. *In vivo* und in Zellkultur konnten wir nachweisen, dass *S. mansoni*-sekretierte Faktoren replikativen Stress auslösen, der z.B. eine DNA-Schädigung induzieren kann.

P 084 Potential role of BMP-9 in the regulation of PD-L1/PD1-mediated immune evasion of HCC cells

Autoren Riedemann G, Gaitantzi H, Araos J, Ebert M, Breitkopf-Heinlein K
Institute 1 Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716205

Blockade of immune-regulatory receptors, such as programmed cell death protein-1 (PD-1), in order to overcome immune evasion mechanisms is by now

implemented into the standard therapies of an increasing number of tumour entities. Such immunotherapy fails to be responsive in a major proportion of patients with HCC. Several possible reasons for unresponsiveness are under investigation, including the predictive level of expression of PD-L1/PD1. We therefore investigated if the liver-derived cytokine bone morphogenetic protein (BMP)-9 plays a role in regulating PD-L1/PD1 expression in tumour cells as well as macrophages.

We have recently shown that LPS-mediated secretion of IL-6 from LSEC leads to enhanced expression of BMP-9 in liver myofibroblasts. BMP-9 in turn enhances IL-6 expression in macrophages, demonstrating a cross-relationship between IL-6 and BMP-9 in liver (Gaitantzi et al., Cells 2020).

In HCC patients high IL-6 correlated with high PD-L1 (Chan et al., JCI 2019). We now found that BMP-9 induces expression of PD-L1 and IL-6R on hepatocellular carcinoma cells (HLE). In blood-derived macrophages BMP-9 induced expression of Pdc1 (PD1). By analyzing publicly available patient data we found that the presence of the BMP-9 receptor, ALK1, positively correlates with protein levels of PD-L1 in HCC, implying that BMP-9 signalling might be relevant in this context.

We also found that HLE cells express high levels of c-Met (HGF-receptor) and that similar to PD-L1, also cMet protein levels are positively correlated with ALK1 in patient (HCC) samples. Together with our observation that BMP-9 upregulates expression of HGF in hepatocytes, data showing that HGF signalling regulates PD-L1 expression in HCC cells (Li et al., Gastroenterology 2019) and the finding that BMP-9 and HGF signalling seem to potentiate each other (at least in liver progenitor cells: Addante et al., Cells 2020), we hypothesize that the BMP-9/HGF axis may also be relevant in the regulation of PD-L1/PD1 mediated immune evasion of HCC cells.

In summary our data point to an important role of BMP-9 in modulating the effects of HGF and IL-6 on the regulation of immune-checkpoint proteins in HCC. Thereby targeting BMP-9 might be an interesting future approach for immuno-therapy of HCC patients.

P 085 Wirkung von verschiedenen Therapieeinsätzen bei sekundärer HE-Prophylaxe bei Patienten mit einer Leberzirrhose, eine retrospektive Analyse

Autoren Etzrodt C¹, Herber A¹, Engelmann C^{1,2,3}, Aehling N¹, Berg T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Leipzig, Deutschland; 2 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Hepatologie, Berlin, Deutschland; 3 University College London, Royal Free Campus, Institute for Liver and Digestive Health, London, Vereinigtes Königreich

DOI 10.1055/s-0040-1716206

Einleitung Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine schwerwiegende Manifestation einer Leberzirrhose, mit ungünstiger Prognose. Daten über die Effektivität der HE-Sekundärprophylaxe bei ambulanten Patienten sind limitiert. **Ziel** Die HE-Therapien in der klinischen Praxis zu beschreiben und zu vergleichen.

Methodik Die elektronischen Akten aller Patienten mit Leberzirrhose (n = 3200), behandelt im Universitätsklinikum Leipzig im Zeitraum 2013 bis 2018, wurden retrospektiv auf die Diagnose HE gescreent. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit HE-Episode, und konstanter HE-Therapie über einen Zeitraum (FU) von 6-12 Monaten.

Ergebnisse Von den 607 Patienten mit HE erfüllten 195 die Einschlusskriterien. Das mittlere Alter betrug 56 ± 9 Jahre, 66% der Patienten waren männlich, die Genese der Zirrhose war zu 65% Alkohol-assoziiert. MELD, CLIF-AD und Child-Pugh Score lagen bei 15.5 bzw. 53 und 8. Insgesamt haben 185 (94%) eine HE-Prophylaxe erhalten, davon am häufigsten Lactulose-Mono (29%), gefolgt von L-Ornithin-L-Aspartat (LOLA) + Lactulose (20%) und LOLA-Mono (14%). Eine Kombination mit nicht-resorbierbarem Antibiotikum und Lactulose ± LOLA erhielten 27%, andere Kombinationen 5%. Zu FU 6 bzw. FU 12 wurden 21 (11%) bzw. 11 (6%) Patienten auf Grund einer erneuten HE aufgenommen. 22 (11%)

Patienten erhielten eine Transplantation und 19 (10%) Patienten starben. Bei 43 (22%) Patienten konnte eine Verbesserung und bei 15 (8%) eine Verschlechterung des HE-Grades beobachtet werden. Verglichen mit Baseline zeigte sich zu Monat 6 und 12 eine geringe Verbesserung der drei Scores. Trotz stabiler Therapie über einen langen Zeitraum ließ sich kein signifikanter Unterschied unter den Regimen bezüglich klinischer Endpunkte (Zirrhose-assoziiertes Score, Krankenhausaufenthalte und Überleben) nachweisen.

Schlussfolgerung Die Studie bestätigt die insgesamt ungünstige Prognose von Patienten mit HE, selbst bei relativ niedrigem MELD Score und einer hohen sekundär-prophylaktischen Therapierate. Der fehlende Nachweis von Unterschieden in den klinischen Endpunkten in Abhängigkeit vom Prophylaxe-Regime, obwohl deren Intensität stark variierte, spricht dafür, dass die individuelle Kontrolle der Symptomatik wahrscheinlich den relevanten Prognosebestimmenden Faktor darstellt.

P 086 Der Einfluss von Wnt-Modulatoren auf Somatostatinrezeptorexpression und I¹²⁵-(Tyr)³-octreotate Aufnahme in neuroendokrinen Tumorzelllinien

Autoren Weich A¹, Rogoll D¹, Mayer L², Peschka M¹, Werner R³, Kudlich T¹, Scheurlen M¹, Meining A¹

Institut 1 Medizinische Klinik 2, Gastroenterologie, Würzburg,

Deutschland; 2 Klinik für Nuklearmedizin, Würzburg, Deutschland; 3 Klinik für Nuklearmedizin, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716207

Hintergrund Somatostatinrezeptoren sind der zentrale Angriffspunkt für Diagnostik und Therapie in der Behandlung neuroendokriner Tumoren. Die Somatostatinrezeptoren SSTR2a und SSTR5 an der Zelloberfläche neuroendokriner Tumore (NET) weisen die höchste Bindungsaffinität für Somatostatinanaloga auf, jedoch treten insbesondere im Rahmen von Langzeittherapien mit zunehmender Dedifferenzierung der Tumorzellen Expressionsverluste auf. Ferner wurde gezeigt, dass eine Überexpression des kanonischen Wnt-Signalweges in neuroendokrinen Tumorzelllinien Dedifferenzierung und epitheliale-mesenchymale Transitionen induziert. Ziel dieser Studie war es daher, den Einfluss von Wnt-Modulatoren auf die Expression von SSTR2a und SSTR5 zu untersuchen.

Material und Methoden Der Einfluss von Wnt-Modulatoren (die Wnt-Inhibitoren Quercetin, 5-aza-2'-deoxycytidine und Niclosamid sowie der Wnt-Aktivator LiCl₂) auf die Expression von SSTR2a und SSTR5 wurde in zwei humanen NET-Zelllinien (BON-1 und QGP-1) untersucht. In Vorversuchen waren optimale Konzentrationen und Inkubationszeiten der jeweiligen Modulatoren bezüglich ihres Effektes auf die Genexpression der Somatostatinrezeptoren ermittelt worden. Die Expressionsunterschiede wurden mit qRT-PCR, Western Blot und Immunhistochemie untersucht. Zuletzt wurde in einem Radionuklid uptake Versuch mit I¹²⁵-(Tyr)³-octreotate der Unterschied in der Radionuklidaufnahme in Abhängigkeit von vorangegangener Wnt-Modulation untersucht.

Ergebnisse Auf die Behandlung mit den Wnt-Inhibitoren zeigte sich ein signifikanter Anstieg sowohl der Expression von SSTR2a als auch von SSTR5. Inkubation mit dem Wnt-Aktivator LiCl hingegen führte zu einem inversen Effekt. Analog dazu konnte ein erhöhter Radionukliduptake nach Wnt-Inhibition und ein verminderter Radionukliduptake nach Wnt-Stimulation abgebildet werden.

Zusammenfassung Wnt-Inhibitoren führen zu einem signifikanten Anstieg der SSTR2a- und -5-Expression auf humanen NET-Zelllinien und zu konsekutiven Anstieg der Radiopeptidaufnahme in die Zellen. Wnt-Aktivator-Inkubation führt zu einem gegenteiligen Effekt. Der Einsatz von ausgewählten Modulatoren der Wnt-Signalübertragung könnte somit einen entscheidenden Beitrag zur Optimierung bestehender, SSTR-zielgerichteter Therapien leisten.

P 087 Cancer-associated mutations in normal colorectal mucosa adjacent to sporadic neoplasia

Autoren Zhan T^{1,2}, Belle S¹, Valentini E², Herrmann S¹, Miersch T², Li M¹, Gaiser T³, Boutros M², Ebert MP¹, Betge J^{1,2}

Institut 1 Universitätsmedizin Mannheim, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 Deutsches Krebsforschungszentrum, Division of Signaling and Functional Genomics, Heidelberg, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Mannheim, Pathologisches Institut, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716208

Introduction Colorectal cancer (CRC) arises in a multistep process of carcinogenesis from normal mucosa. The earliest precursor might be a morphologically inconspicuous precancerous field harboring cancer-associated mutations.

Aim To determine cancer-associated mutations in normal mucosa adjacent to colorectal neoplasia and to compare the spectrum of genetic alterations with the matched neoplastic tissue.

Methods We systematically analyzed genetic alterations in 77 tissue samples from 30 patients with sporadic colorectal neoplasms (large adenomas or adenocarcinoma) and matched adjacent normal mucosa, as well as normal rectal tissue. We profiled mutations associated with CRC by targeted sequencing of 46 genetic loci using 157 custom amplicons and a median depth of 42,655 reads per loci.

Results Multiple mutations were found in colorectal neoplasms, most frequently in APC, KRAS and TP53. In a subgroup of 11 of 30 patients, alterations were also detected in non-neoplastic mucosa. These mutations were divergent from those in matched neoplasms. The total alteration count and the mutant allele frequency were lower in adjacent tissue compared to neoplasms. We found that younger patients (≤ 70 years) are less likely affected by mutations in non-neoplastic mucosa than older patients (> 70 years, $p = 0.013$), while no association was observed for other variables, including type, location and differentiation of neoplasia, as well as previous history of polyps.

Conclusion Our data shows that cancer-associated mutations can be found in non-neoplastic tissue of a subgroup of patients with colorectal neoplasms. Further studies are needed to specify the risk of occurrence and recurrence of neoplasia in this patient population.

P 088 Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer

Autoren Leyvraz S¹, Berlin J², Hong DS³, Deeken J⁴, Boni V⁵, Oh D-Y⁶, Patel J⁷, Nanda S⁸, Brega N⁸, Childs BH⁸, Hyman DM⁹, Drilon A.⁹

Institut 1 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 2 Vanderbilt University, Nashville, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 Inova Schar Cancer Institute, Fairfax, Vereinigte Staaten von Amerika; 5 START-Madrid, Centro Integral Oncológico Clara Campal, Madrid, Spanien; 6 Seoul National University Hospital, Seoul, Korea, Demokratische Volksrepublik; 7 University of Chicago, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika; 8 Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Whippany, Vereinigte Staaten von Amerika; 9 Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical College, New York, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0040-1716209

Background Tropomyosin receptor kinase (TRK) fusions arise from rearrangements of the neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) 1, 2, or 3 genes and an unrelated gene, creating constitutively active oncogenic drivers that have been detected in a range of adult and pediatric malignancies, but are generally rare in patients with gastrointestinal (GI) cancer. Larotrectinib is a selective TRK inhibitor approved for the treatment of adult and pediatric patients with TRK fusion GI tumors.

Methods Patients with a TRK fusion GI cancer treated with larotrectinib in a phase II clinical trial, NAVIGATE, were included in this analysis. Larotrectinib

was administered at 100 mg twice daily, until disease progression, unacceptable toxicity, death, or withdrawal. Response was assessed by the investigator using RECIST v1.1.

Results As of February 19, 2019, 14 patients with TRK fusion GI cancer (median age 68 y, range 32-84 y) were enrolled. GI tumor types were colon (8), cholangiocarcinoma (2), pancreas (2), appendix (1), and hepatic (1). Fusions involved *NTRK1* ($n = 12$) and *NTRK3* ($n = 2$). Nine patients had ≥ 2 prior lines of therapy. The best response on last prior therapy was 1 partial response (PR). Overall best responses on larotrectinib were: colon cancer, 4 patients had a PR and 4 had stable disease (SD); pancreatic cancer, 1 patient had a PR and 1 had SD; cholangiocarcinoma, 1 patient had a PR and 1 had progressive disease; appendix cancer, 1 patient had SD; response in 1 patient with hepatic cancer was not determined. Median time to response was 1.8 months (range 1.7-2.1). With 5 patients ongoing and censored, the median progression free survival was 5.3 months (95% CI 2.2-9.0). Median overall survival was 33.4 months (95% CI 2.8-36.5). Larotrectinib was well tolerated, with most AE being grade 1 or 2.

Conclusions Although the sample size is limited, there is evidence of clinical activity with larotrectinib in TRK fusion GI cancer, with a manageable safety profile. TRK fusion GI cancer may represent an under-diagnosed subset of patients with viable treatment options.

© 2020 ASCO, Inc. Reused with permission. This abstract was accepted and previously presented at the 2020 ASCO GI Meeting.

P 089 Prognose, Überwachung und Nachsorge bei gastralen MALT-Lymphomen nach alleiniger H. pylori-Eradikation unter besonderer Berücksichtigung der Patientencompliance

Autoren Fischbach W¹, Herold J¹, Eck M²

Institut 1 Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, Medizinische Klinik II, Aschaffenburg, Deutschland; 2 Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, Pathologisches Institut, Aschaffenburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716210

Einleitung Nach nationalen und internationalen Leitlinien sollen alle Patienten mit gastralen MALT-Lymphomen zunächst einer H. pylori-Eradikation zugeführt werden. Das Ansprechen des Lymphoms darauf wird üblicherweise nach 3-6 Monaten endoskopisch-biopsisch überprüft, danach erfolgen 4-6-monatige Kontrollen bis eine komplette Remission erreicht ist. In der Nachsorge bzw. im Rahmen einer watch-and-wait-Strategie bei Lymphomresiduen gelten (halb) jährliche Kontrollintervalle als angebracht. Dies setzt eine notwendige Patienten-compliance voraus, die in besonderer Weise Gegenstand der vorliegenden Analyse war.

Methode Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 106 Patienten (56 Männer und 50 Frauen, Alter 59 (33-84) Jahre) mit gastralen MALT-Lymphomen (H. pylori positiv=95; negativ=9; unbekannt=2) anhand der Aktenlage und eines Anschreibens hinsichtlich der wahrgenommenen Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen sowie des Lymphomstatus analysiert.

Ergebnisse Eine Vollremission wurde durch die alleinige H. pylori Eradikation bei 94 der 106 Patienten (89%) erreicht, bei den H. pylori positiven Patienten waren es 86/95 (91%) und bei den H. pylori negativen 8/9 (89%). 10 Patienten des Gesamtkollektivs (9%) zeigten eine stabile Erkrankung ohne Progression, 2 Patienten (2%) erlitten ein Rezidiv nach initialer Remission. Im medianen Beobachtungszeitraum von 43 Monaten (1-20 Jahre) wurden von 55% der Patienten alle vorgegebenen Kontrollintervalle eingehalten. Bezogen auf den Zeitraum von der Primärdiagnose bis zum Abbruch der Nachsorge ergab sich eine konstante Akzeptanz von im Mittel 85% (median 95%).

Schlussfolgerung Die Langzeitbeobachtung dieser großen Studienkohorte bestätigt die exzellente Prognose nach alleiniger H. pylori-Eradikation. Sie weist darüber hinaus auf eine hohe Akzeptanz von Überwachungs- und Nachsorgekontrollen hin, die eine wichtige Vor-aussetzung für eine Watch-and-

Wait-Strategie bei Lymphomresiduen, aber auch für die Erkennung von Rezidiven ist.

P 090 Efficacy and safety of STW 5 II in patients with functional dyspepsia: results from a double-blind, randomized, multicenter trial

Autoren Vinson B¹, Holtmann G²

Institut 1 Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Scientific Affairs CH DE AT SR1, Consumer Health, Darmstadt, Deutschland; 2 Princess Alexandra Hospital, Department of Gastroenterology & Hepatology, Woolloongabba QLD, Australien

DOI 10.1055/s-0040-1716211

BSTW5-II is an herbal combination with 6 components and proven clinical evidence for treatment of functional digestive disorders like functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS). This multicenter, placebo-controlled, double-blind study evaluated efficacy and tolerability of STW 5-II for 8 week treatment in FD patients in Germany.

Methods 272 Patients with FD according ROME criteria were treated with 3 × 20 drops/day of either STW 5-II or placebo. Symptom intensity was assessed with the validated Gastrointestinal Symptom Score (GIS) comprising epigastric pain/upper abdominal pain, abdominal cramps, fullness, early satiety, loss of appetite, sickness, nausea, vomiting, retrosternal discomfort and acid eructation/heartburn. The primary criterion was therapy response defined as 50% improvement of GIS at least in 3 out of 4 assessments. Secondary criteria were the change of GIS from baseline to end of treatment and the patients and investigators assessment of efficacy and tolerability.

Results The ITT population (n = 272) comprised 139 patients in the STW 5-II and 133 in the placebo-group. Baseline values were comparable with regards to demography and GIS score (11.9 ± 3.66 STW5-II vs. 12.1 ± 4.0 placebo). For primary criterion the number of responders was significantly higher in the STW 5 II group vs. Placebo (61.2% vs. 45.1 %, p < 0.0079). Values for the PP population were similar (63.3% vs. 46.1%) and confirmed the results. GIS score of the STW 5 II group improved by 7.9 ± 4.41 in the STW 5 II group vs. 6.7 ± 4.91 in Placebo group. 64,7% of the patients assessed efficacy of STW5-II as very good and good vs. 54,9% of the placebo group. Investigators assessed efficacy of STW5-II for 64% as very good and good vs for 52,6% of Placebo group. Logistic regression model showed significant differences in therapy judgements in favor to STW 5 II (patients p = 0.0205; investigators p = 0.0238). All safety parameters showed no significant difference between treatments. Of three reported serious adverse events (1 in STW5-II, cardiovascular disorder; 2 in placebo, mental disorder and anaemia) none was assessed as related to study medication.

Conclusion This placebo-controlled trial confirms long-term efficacy and safety of STW 5-II in treatment of FD.

P 091 STW 5 affects murine motility of distal colon

Autoren Loris E¹, Warda S¹, Masood I¹, Gries M¹, Ammar RM², Abdel-Kalbhenn H², Groß P³, Schäfer K-H¹

Institut 1 Hochschule Kaiserslautern, AG Enterisches Nervensystem, Zweibrücken, Deutschland; 2 Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Bayer Consumer Health, Medical and Clinical Affairs Phytomedicines, Innovation & Development, Darmstadt, Deutschland; 3 Hochschule Kaiserslautern, Department of Polymer Sciences, Pirmasens, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716212

Background Colonic dysmotility is a hallmark pathophysiology in many functional and organic bowel disorders. Functional constipation is often one of the symptoms in bowel disorders, that by the presence of abdominal pain or discomfort, is responsible for a low quality of life. STW 5 (Iberogast®) is an herbal medicinal product with a proven clinical efficacy in functional gastrointestinal disorders including functional dyspepsia and irritable bowel syndrome.

Aim This study aims to evaluate the effect of STW 5 on colonic motility and to analyze region specific effects of the proximal and distal part of the murine colon.

Methods An *ex vivo* luminal perfusion setup has been used to investigate the impact of STW 5 on the healthy murine gut. Recorded motility patterns during perfusion were analyzed by mean interval and alterations of gut amplitude and finally converted into a heatmap.

Results Application of STW 5 in the healthy gut resulted in an activation of colonic motility. Moreover, we found a shortened mean interval and a decrease of gut diameter during perfusion with Iberogast®. Velocity studies revealed a decreased distal motility in comparison to the proximal part of the murine colon, which suggests a calming effect of STW 5 on the distal part.

Conclusion Our findings confirm the functional impact of STW 5 on colon motility and support its proven clinical efficacy in bowel disorders as IBS and especially constipation.

P 092 Handling of complexity: describing the mechanisms of action of a multi-target therapy in functional GI diseases by multi-step clustering derived heatmaps

Autoren Lorkowski G¹, Zimmermann J², Aziz-Kalbhenn H³, Okpanyi SN², Nieber K⁴

Institut 1 GL Pharma Consulting, Gauting, Deutschland; 2 Bayer Consumer Health, Innovation & Development, Phytomedicines Supply and Development Center, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt,

Deutschland; 3 Scientific Affairs Consumer Health, Bayer Vital, Phytomedicines Supply and Development Center, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH,

Darmstadt, Deutschland; 4 Pharmakologie für Naturwissenschaftler, Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716213

Introduction In functional gastrointestinal diseases (FGDs), a multitude of concomitant causes and likewise also targets for therapeutic interventions have been identified [1,]. Therefore, a multi-target approach is a promising therapeutic strategy. For assessing the underlying complex mechanisms of action, a novel approach has been developed [2,]. This approach is now applied to a clinically proven [3,4] natural product (NP) consisting from standardized extracts of lemon balm leaves, caraway fruits, peppermint leaves, bitter candytuft total plant, chamomile flowers and liquorice roots.

Aims To analyze and describe its mechanisms of action of NP in relation to different forms and causes of functional GI diseases, an evaluation of the available data is needed.

Methods Studies were retrieved and sorted and a multi-step clustering [2] was conducted to reduce data complexity.

In a further step, results were classified in relative classes according to the strength of the effects and visualized in the form of 2D histograms/heatmaps.

Results The evaluation of the data shows that NP is active in response to multiple etiologic factors involved in FGDs, especially functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, like hyper- and hypomotility, acidity, inflammation and hypersensitivity, but also in inflammatory gastrointestinal diseases. The clustering by multiple steps allows the conclusion that all components are, with a respective specific profile of activities, involved in these actions, with the heatmaps allowing an overview of the highly complex body of data within one figure.

Discussion and conclusions Multi step clustering allows the transformation of complex data sets, as had been shown earlier [2]. For NP, it makes the allocation of specific actions to the different components of the medicine manageable and allows their visualization within the context of the overall action of the medicine in FGDs, so also giving support to its clinical use in patients with different gastrointestinal symptoms.

- References** [1] Allescher et al. 2006, *Phytomedicine* 13 SV:2
 [2] Abdel-Aziz et al. 2017, *Planta Med* 83:1130-1140.
 [3] Roesch W et al. 2002, *Z Gastroenterol* 40:4001-4008
 [4] Madisch A et al. 2004, *Digestion* 69:45-52

P 093 Influence of the microbiota on the phytochemical constituents of natural products and vice versa - metabolomic approaches

Autoren Nieber K¹, Kelber O²

Institut 1 Pharmakologie für Naturwissenschaftler, Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; **2** Bayer Consumer Health, Innovation & Development, Phytomedicines Supply and Development Center, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0040-1716214

Introduction The human microbiota plays a tremendous role in the interaction with natural products man is interacting with, as these influence the microbiota, but even more as these highly complex products are metabolized by the microbiota. This is of special relevance in case of natural products in therapeutic use as medicinal products.

Methods and results For a key group of such products, the flavonoids, a study was conducted in male C57BL/6 mice, showing for kaempferol and quercetin, that these are prodrugs, and their anxiolytic and antidepressant action depends on their microbial metabolism (1.). For a phytomedicine used in GI diseases, STW 5, in the pharmacological model of DSS induced gut inflammation in Wistar rats (2.), as in human fecal suspensions (3), a significant influence on microbiota was shown by PCA, with a high interindividual variability of metabolism of key constituents, e.g. liquiritigenin.

Summary and conclusions The action of natural products and their phytochemical constituents is to a large extent depending from the intestinal microbiota, and to a large part still unexplored, as recent reviews show (4), despite already a big number of studies is available, so that there is a need of further studies.

- References** [1] Vissienon C et al. 2012, *J. Nutr. Biochem.* 23(7):733-40
 [2] Khayyal MT et al. 2017, *Gastroenterology* 152 (5),S1: S1009
 [3] Moissl-Eichinger C et al., *Gastroenterology* 152 (5),S1: S206
 [4] Thumann TA et al. 2019, *J Ethnopharmacol* 2019; 245. 112153. 10.1016/j.jep.2019.112153

P 094 Natural products in functional GI diseases: antiinflammatory properties as a key

Autoren Kelber O¹, Nieber K²

Institut 1 Bayer Consumer Health, Research & Development, Phytomedicines Supply and Development Center, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt, Deutschland; **2** Pharmakologie für Naturwissenschaftler, Institut für Pharmazie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0040-1716215

Introduction Inflammation has been identified as an important etiological factor in functional GI diseases, as e.g. irritable bowel syndrome (IBS) [1.]. A multitude of natural products are used in these diseases, not only under prescription, but also in self medication, according to the European Medical Agency (EMA) [2]. This triggers the question, whether the anti-inflammatory action of many of these plants could be involved in their effect in these diseases.

Materials and methods For identifying these plants, the HMPC monographs of the European drug agency EMA and in addition leading textbooks were evaluated, followed by a systematic literature search on anti-inflammatory effects.

Results and discussion There are HMPC monographs describing a use in gastrointestinal diseases for 50 medicinal herbs, others are described in textbooks. For the majority of these plants there are published data on anti-inflammatory effects. In most cases these are data from pharmacological models, as are e.g. for caraway, peppermint, lemon balm, liquorice and Iberis amara. In specific cases there exist also data from clinical trials, as e.g. case of liquorice and milk

thistle. In addition there are data on herbal constituents as e.g. procyanidines, which point to a metabolic activation of the anti-inflammatory properties of phytochemical constituents by the microbiota [3].

Conclusions Natural products used in functional GI diseases have in many cases anti-inflammatory effects, which could be involved in their therapeutic effect.

- References** [1] Camilleri et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012, 3: G775-85.
 [2] EMA HMPC monographs, www.ema.europa.eu
 [3] Piwowarski et al. *J. Ethnoph.* 2014, 155:801-809

P 095 Charakterisierung des Vitamin D-Stoffwechsels bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren Hein N¹, Aksan A², Boettger K², Schumann C³, Armbruster FP³, Stein J²

Institut 1 DGD Kliniken Frankfurt-Sachsenhausen, Viszeralchirurgie, Frankfurt, Deutschland; **2** DGD Kliniken Frankfurt-Sachsenhausen, Gastroenterologie, Frankfurt, Deutschland; **3** Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0040-1716216

Hintergrund Neuere Daten weisen auf eine Assoziation von Vitamin D-Spiegeln mit Entzündungsparametern bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) hin.

Es bleibt jedoch unklar ob Vitamin D eine kausale Rolle bei Entzündungsprozessen zukommt.

Wir untersuchten hierfür eine Kohorte von erwachsenen Patienten mit CED mit dem Fokus mögliche Assoziationen von freiem und gebundenem 25(OH) Vitamin D, der Bioverfügbarkeit von 25(OH) Vitamin D sowie der Rolle von Vitamin D Bindungsprotein i(VDBP) m Kontext einer Entzündung.

Methode Wir führten eine vergleichende, unizentrische Querschnittsstudie an Patienten mit CU und MC durch. Blutbild, Transferrin, Albumin und hsCRP (cut-off < 5 mg/l) wurden über die Standard-Methoden bestimmt, 25 (OH)D-Werte mittels LC-MS sowie die VDBP-Werte über ELISA-Tests erfasst. Die freien und bioverfügbaren Vitamin D-Werte wurden mittels der Bikle-Formel errechnet.

Ergebnisse Insgesamt wurden 129 Patienten (70 ♂, mittleres Alter 41.7 +/-12.6; MC 82; CU 47) eingeschlossen. Bei 38/129 lag eine systemische Entzündung vor mit signifikant erniedrigten Werten für die negativ Akutphaseproteine Transferrin, und Albumin. Erhöhte Werte von VDBP korrelierten positiv mit sämtlichen Entzündungsmarkern. Darüber hinaus fand sich eine umgekehrt proportionale Assoziation zum Verhältnis von freien/gesamten 25(OH) Vitamin D. (Tabelle 1).

Schlussfolgerung Basierend auf unseren Ergebnissen, regen wir an, dass die Bestimmung des VDBP-Wertes zusätzliche Hinweise auf die komplexen Interaktionen von Vitamin D und Entzündung geben könnte und schließen und dass die Rolle von VDBP als ein möglicher Schlüsselmodulator dieser Prozesse, weitere Untersuchungen rechtfertigt.

P 096 Protektives Pankreasgangstenting bei akzidentieller Pankreasgangkanülierung in der ERCP und Effektivität der PEP Prophylaxe. Eine Analyse aus dem medizinischen Versorgungsalltag

Autoren Stathopoulos P¹, Astheimer P², Lerner P², Breitling L², Gress T², Denzer U¹

Institut 1 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Sektion Endoskopie, Marburg, Deutschland; **2** Universitätsklinik Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Marburg, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0040-1716217

Einleitung Die ERCP ist das Standardverfahren für die biliäre Ableitung. Bei schwierigem biliären Zugang mit intialer Pankreasgangsondierung senkt die Einlage eines prophylaktischen Pankreasgangstentes (PPS) die Rate der Post ERCP Pankreatitis (PEP). Zur empfohlenen Liegedauer der PPS gibt es keine

Daten. Wir haben PPS bzgl. Frequenz, PEP Rate und Liegedauer bei Erstintervention im med. Alltag eines Maximalversorgers analysiert.

Ergebnisse Datenbankerfassung aller ERCP Interventionen zw. 1-2017 - 12-2019. Kriterien: Indikationen, Erst/Wdh-Intervention, Proz., House Klassif., Normale/veränd. Anatomie, Kanülierungserfolg, PPS Rate, PPS Liegedauer, PEP Rate.

Es erfolgten 1610 Interventionen, davon n = 1564 mit normaler Anatomie und n = 46 mit veränderter Anatomie (Roux-y oder BII). Indikationen bei normaler Anatomie: Biliäre (+/- pankreatisch) bei 95,6 % (n = 1495), nur pankreatisch bei 4,4 % (n = 69). Schweregrad der ERCP nach House Klassifikation: Biliäre (+/- pankr.): House I n = 842, House II n = 284, House III n = 363. Pankreas Indikation: House II n = 55; House III n = 14.

In der Gruppe mit biliärer (+/- pankr.) Ind. wiesen 40,5 % (633/1564) eine naive Papille mit folgenden Indikationen auf: Maligne Obstr. 26,4 %, CDL 59,9 %, Benigne Stenose 4,4 %, Galleleck 3,6 %, Andere 8,6 %.

Ein PPS (5 F) wurde in 200/643 Intervent. mit naiver Papille o. 1. Wdh.-Untersuchung n. Precut bei akzidenteller Kanülierung des D.w. eingelegt, die Liegedauer betrug mittl. 4,37 Tage (1-21). Die PEP Rate in der PPS+ Gruppe lag mit 9 % (18/200) höher vgl. mit 4,5 % (20/443) in der PPS- Gruppe. Allerdings verliefen die PEP in der PPS+ Gruppe weniger schwer: PPS+: Mild: 17; Moderat 1 vs. PPS-: Mild: 12; Moderat: 4; Schwer: 4 (davon 1 letal b. Comorbidität). Die PEP Rate im Gesamtkollektiv aller ERCP Interventionen lag bei 3,1 % (48/1564), davon 36 mild, 8 moderat, 4 schwer.

Nach PPS Entfernung trat bei keinem Patienten eine Verschlechterung der PEP oder eine neue PEP auf.

Zusammenfassung Schwere PEP Verläufe traten in unserem Kollektiv nur bei ERCP Erstintervention auf. Die Einlage eines PPS bei akzidenteller Drahtsondierung des Pankreasganges senkt die Rate an schweren oder moderaten PEP deutlich. Nach elektiver Entfernung des PPS treten keine neuen Komplikationen auf.

P 097 Mit Hilfe eines validierten Polypendetektions- und Charakterisierungssystems können unerfahrene Untersucher Expertenniveau erreichen

Autoren Weigt J¹, Neumann H², Repici A³, Hassan C⁴

Institut 1 Universität Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland; 2 Uniklinik Mainz, Interventionelle Endoskopie, Mainz, Deutschland; 3 Ist. Clinico Humanitas Rozzano Dept. of Gastroenterology, Mailand, Italien; 4 Nuovo Regina Margherita Hospital, Rom, Italien

DOI 10.1055/s-0040-1716218

Ziele und Methoden Ziel war die Evaluierung eines neuen Systems zur Polypendetektion und Polypencharakterisierung mit künstlicher Intelligenz.

Bilder und Videodateien für Training und Validierung wurden in einer multizentrischen Studie gesammelt.

Nach der Validierung des Systems (CAD-Eye, Fujifilm, Jpn) führten wir ein bildbasiertes Experiment durch. Insgesamt nahmen 3 Experten (> 10.000 Koloskopien) und 3 Anfänger (< 100 Koloskopien) an dem Experiment teil. Die Bilder wurden den Teilnehmern parallel für 5 sec. präsentiert. Die Teilnehmer mussten die Bilder kategorisieren. 1) Polyp im Bild, 2) kein Polyp im Bild (n = 1634 Bilder/Teilnehmer). In einer zweiten Serie (n = 402 Bilder/Teilnehmer) mussten Bilder bewertet werden, ob der präsentierte Polyp neoplastisch oder nicht neoplastisch sei. Insgesamt wurden je drei Experimente durchgeführt: CAD Eye allein, Experte allein und Anfänger mit CAD Eye.

Ergebnisse Im Polypendetektionsexperiment im WLE-Modus hatten die Experten allein eine Sensitivität von 95,1% und eine Spezifität von 94,2%, während das CAD-EYE allein eine Sensitivität und Spezifität von 92,9% bzw. 90,6% aufwies. Die Anfänger erreichten zusammen mit dem CAD Eye eine Sensitivität von 94,8% und eine Spezifität von 76,4%.

Unter Verwendung von LCI zur Detektion erreichten Experten 95,8% und eine Spezifität von 95,6%, während das CAD-EYE allein eine Sensitivität und Spezifität von 94,1% bzw. 94,9% aufwies. Die Anfänger erreichten zusammen mit dem CAD Eye eine Sensitivität von 96,4% und eine Spezifität von 79,7%.

Im Charakterisierungsexperiment betrug die Accuracy unter Verwendung von WLE 75,2%, 84,2% und 77,7% für Experten, CAD EYE und Anfänger unter Verwendung von CAD EYE. Für BII betrug die Accuracy 79,4%, 83,6% bzw. 80,1%.

Die negativen Vorhersagewerte (NPV) für den Nachweis von Polypen betragen 0,94, 0,76 und 0,91 für Experten, Anfänger und CAD-Eye allein unter Verwendung von WLE.

Mit LCI stieg der NPV in allen Untergruppen auf 0,96, 0,93 bzw. 0,95.

Schlussfolgerung Unsere erste Studie impliziert die Verwendung des Systems sowohl bei Anfängern als auch bei Experten. LCI scheint einen Vorteil bei der Detektion durch eine Künstliche Intelligenz zu haben.

P 098 ERCP-Führungsdrähte mit gebogener Spitze bei intrahepatischen Stenosen erfolgreicher als mit gerader Spitze - Ergebnisse einer randomisierten Multicenter-Studie

Autoren Lefa F¹, Filmann N², Peveling-Oberhag J¹, Eickhoff A³, Tantau M⁴, Albert JG¹, Hausmann J⁵

Institut 1 Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Stuttgart,

Deutschland; 2 Universitätsklinikum Goethe Universität-Frankfurt, Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung, Frankfurt,

Deutschland; 3 Klinikum Hanau, Klinik für Gastroenterologie, Diabetologie und Infektiologie, Hanau, Deutschland; 4 Institutul de Gastroenterologie și

Hepatologie, Cluj-Napoca, Rumänien; 5 Universitätsklinikum Goethe Universität-Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716219

Hintergrund Bei interventionellen Eingriffen in der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) kommen immer Führungsdrähte zum Einsatz. Diese gibt es in unterschiedlichen Ausführungen u.a. mit gebogener und mit gerader Spitze. Es ist aber bisher nicht klar, die Verwendung welches Drahttyps bei welcher Indikation die besten Erfolgsaussichten hat.

Methoden Wir führten eine randomisierte, multizentrische, prospektive Vergleichsstudie in 4 endoskopischen Zentren (Frankfurt, Hanau, Stuttgart, Cluj-Napoca) durch.

Untersucht wurde die Erfolgsrate und die Untersuchungszeit der ERCP in Abhängigkeit vom verwendeten Drahtsystem. Zum Einsatz kamen 2 verschiedene Drähte (Typ 1 VisiGlide™ und Typ 2 VisiGlide2™/Olympus Europa) mit jeweils gebogener bzw. gerader Spitze.

Nach Stratifizierung hinsichtlich der Indikation (Stenose der intra- oder extrahepatischen Gallenwege, Gallengangsteine, Intervention am Pankreas) erfolgte die Randomisierung in eine von 4 Gruppen (A: Führungsdraht Typ 1 mit gebogener Spitze, B: Typ 2 gebogen, C: Typ 1 gerade, D: Typ 2 gerade). Gelang es mit dem primär zugeordneten Draht einer Gruppe nicht, die Stenose/den Stein zu passieren, wurde ein programmiertes „Cross-over“ durchgeführt.

Ergebnisse Es konnten 453 Patienten eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 363 Untersuchungen (80 %) mit dem jeweils zuerst eingesetzten Draht erfolgreich durchgeführt. Bei dem Vergleich der Erfolgsraten der Drähte mit gebogener bzw. gerader Spitze zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Auch die Erfolgsrate der beiden Draht-Typen unterschied sich nicht signifikant.

In der Subgruppenanalyse entsprechend der Indikation zeigte sich eine signifikant höhere Erfolgsrate bei der Verwendung von Drähten mit gebogener Spitze bei intrahepatischen Stenosen (A+B=51, C+D=40, p=0.009). Bei den übrigen Indikationen war kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Drähten zu finden. Auch im Vergleich der Untersuchungszeiten ergab sich kein relevanter Unterschied zwischen den 4 Gruppen.

Zusammenfassung ERCP Führungsdrähte mit gebogener Spitze sind bei intrahepatischen Stenosen den Drähten mit gerader Spitze überlegen. Die

eingesetzten Führungsdrähten Typ 1 vs. Typ 2 zeigten bei den getesteten Indikationen einen gleichwertigen Erfolg.

P 099 Risikofaktoren für eine obere gastrointestinale Blutung bei Intensivstation-Patienten (GIBICU study)

Autoren Poszler A¹, Nguyen E², Braunisch M³, Wiessner J¹, Ullrich J¹, Huber W¹, Schmid R¹, Lahmer T¹

Institut 1 Technische Universität München, II. Medizinische Klinik, München, Deutschland; **2** Fakultät für Humanmedizin, Technische Universität München, München, Deutschland; **3** Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716220

Einleitung Die gastrointestinale Blutung stellt nach wie vor ein in der Ausprägung oft schwer abzuschätzendes Krankheitsbild dar. Auch wenn mit dem Glasgow-Blatchford-Score oder dem Rockall-Score etablierte Scores für die nicht-variköse obere gastrointestinale Blutung gut evaluierte Scores vorliegen, ist doch vor allem die variköse Blutung und der Intensivpatient mit Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung das Szenario, das den Kliniker und nicht zuletzt die Scores vor deutliche Herausforderungen in der Risikoabschätzung stellen. Für Intensivpatienten besteht zusätzlich aufgrund einer engmaschigeren Überwachung die Möglichkeit, präzisere Informationen bei Patienten mit fraglichen gastrointestinalen Blutungen zu erheben, welche in den bestehenden Scores bislang nicht mit einfließen.

Ziele Ziel der vorliegenden Studie ist es deshalb, signifikante Prädiktoren für obere gastrointestinale Blutungen, endoskopischen Interventionsbedarf und Mortalität bei Intensivpatienten mit GI-Blutung zu untersuchen.

Methodik In der monozentrischen, retrospektiven Studie wurden im Zeitraum von November 2014 bis Februar 2019 alle Patienten Intensivpatienten mit Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung eingeschlossen. Mittels SPSS (©IBM SPSS Statistics 24) führten wir eine Analyse der relevanten Prädiktoren durch. Neben einer multiplen logistischen Regressionsanalyse mit Vorwärts-Selektion nach Wald verwendeten wir für die Untersuchung der bereits etablierten Scores mit unserer Kohorte auch die AUROC-Methode sowie das Signifikanzniveau.

Ergebnis Insgesamt wurden 345 ÖGDs bei 245 ICU Patienten durchgeführt und 42,3% davon wiesen eine aktive Blutung auf. In 52% erfolgte eine endoskopische Intervention. 93 Patienten (37,8%) verstarben innerhalb von 30 Tagen. In der AUROC-Analyse für die obere gastrointestinale Blutung ergab sich ein AUC für den modifizierten GBS von 0,578 ($p=0,020$) und für die therapeutische ÖGD von 0,600 ($p=0,002$). Für die 30-Tage-Mortalität ergab sich ein AUC für den vollständigen Rockall-Score von 0,637 ($p=0,001$). Die jeweiligen AUC-Werte erreichten ein hohes Signifikanzniveau. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass mit der oberen gastrointestinalen Blutung als Prädiktoren folgende signifikant korrelieren: Stattgehabte variköse Blutung ($\text{Exp}(B)=13,17$, $p=0,000$), stattgehabte nicht-variköse Blutung ($\text{Exp}(B)=3,98$, $p=0,000$), Laktat-Differenz (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=1,24$, $p=0,002$), maximale Herzfrequenz (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=1,02$, $p=0,008$), Verwendung von Steroiden (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=1,90$, $p=0,050$), Anzahl an Transfusion von EKs (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=1,24$, $p=0,002$). In der logistischen Regressionsanalyse für die Notwendigkeit einer endoskopischen Intervention korrelierten folgende Prädiktoren: Stattgehabte variköse Blutung ($\text{Exp}(B)=13,53$, $p=0,001$), stattgehabte nicht-variköse Blutung ($\text{Exp}(B)=2,84$, $p=0,001$), Geschlecht (männlich) ($\text{Exp}(B)=2,10$, $p=0,009$), vorbekannte Lebererkrankung ($\text{Exp}(B)=1,94$, $p=0,015$), Verwendung Katecholaminen (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=1,84$, $p=0,040$). Für die Mortalität ergab die logistische Regressionsanalyse folgende Prädiktoren: Verwendung von Steroiden (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=29,48$, $p=0,000$), maligne Vorerkrankung ($\text{Exp}(B)=9,45$, $p=0,009$), diffuse Schleimhautblutung (im ÖGD-Befund) ($\text{Exp}(B)=4,58$, $p=0,024$), PTT (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=1,08$, $p=0,000$), maximale Noradrenalin-Perfusorlauftrate (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=1,01$, $p=0,007$), Leukozyten (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=0,095$, $p=0,009$). Für die variköse Blutung

konnten als zusätzliche Prädiktoren folgende Parameter auffindig gemacht werden: Stattgehabte variköse Blutung ($\text{Exp}(B)=57,16$, $p=0,000$), Hämatochezie ($\text{Exp}(B)=8,42$, $p=0,000$), maximales Laktat (innerhalb von 24h) ($\text{Exp}(B)=1,14$, $p=0,012$), vorbekannte Varizen ($\text{Exp}(B)=6,731$, $p=0,000$).

Schlussfolgerung Wie in unserer Arbeit gezeigt werden konnte, lässt sich durch die bestehenden Risikoscores auch bei Intensivpatienten eine obere gastrointestinale Blutung vorhersagen, jedoch ist die Präzision der Vorhersage im Vergleich zu nicht-Intensivpatienten eingeschränkt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass zusätzliche Prädiktoren wie Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen, Serum-Laktat- und PTT-Werte, Bluttransfusions- und Katecholamin-Bedarf und Steroide signifikant mit dem Auftreten von oberen gastrointestinalen Blutungen, endoskopischen Interventionen und Mortalität korrelieren. Ziel sollte es daher sein, anhand der gewonnenen Informationen dieser Arbeit, eine prospektive, multizentrische Studie durchzuführen, um die Ergebnisse zu validieren und dadurch eine Grundlage für einen neuen, adaptierten Risikoscore, zugeschnitten auf Intensivpatienten, zu etablieren.

P 100 Objektive Messung der Stresslevelreduktion bei Patienten durch individuell gewählte Musik während der Koloskopie: Ergebnisse der Pilot-Studie ColoRelaxTone

Autoren Walter B¹, Gruss S², Neidlinger J¹, Stross I¹, Hann A³, Wagner M¹, Seufferlein T¹, Walter S²

Institut 1 Klinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Ulm, Deutschland; **2** Universitätsklinik Ulm, Medizinische Psychologie, Ulm, Deutschland; **3** Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716221

Einleitung Die Koloskopie, der Goldstandard der Diagnostik im Bereich des unteren Gastrointestinaltrakts, wird von vielen Patienten als sehr unangenehm wahrgenommen. Die Angst der Patienten vor der Untersuchung ist daher ein relevanter Faktor, der zur Nichtteilnahme am Darmkrebscreening beiträgt. Nicht-pharmakologische Ansätze, wie z.B. Musik, in der Angstbewältigung können dazu beitragen das Stresslevel vor und während der Untersuchung zu reduzieren. Bisher existierte jedoch keine Möglichkeit den anxiolytischen Effekt objektiv nachzuweisen.

Ziele Fokus dieser Studie war die Evaluation der Möglichkeit den entspannenden Effekt von selbst gewählter Musik während der Koloskopie zu messen.

Methodik Es wurde eine Pilot-Studie an einem Endoskopiezentrum durchgeführt. Die Studienteilnehmer hörten selbst ausgewählte Musik (Spotify) über Kopfhörer vor und während der Koloskopie. Es wurde dabei die facial Electromyography (fEMG) Aktivität gemessen. Die Zufriedenheit der Patienten und der Untersucher wurden nach der Koloskopie ermittelt. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe ohne Musik verglichen.

Ergebnis Die mittlere Differenz im fEMG, gemessen am Musculus zygomaticus major, zeigt ein signifikant niedrigeres Stresslevel in der Musikgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($7.700(\pm 5.560)$ μV vs. $4.820(\pm 3.330)$ μV ; $p=.001$). Die Zufriedenheit der Untersucher mit der durchgeführten Koloskopie war signifikant höher in der Musikgruppe ($82.69(\pm 15.04)$ vs. $87.3(\pm 15.02)$ pts.; $p=.001$). Die Zufriedenheit der Patienten war mit Musik höher aber nicht statistisch signifikant.

Schlussfolgerung Wir schlussfolgern, dass selbst gewählte Musik einen relevanten Beitrag zur Reduktion von Stress bei Patienten hat und sich positiv auch auf die Zufriedenheit des Endoskopiepersonal mit der Untersuchung auswirkt. Selbstgewählte Musik sollte daher als nicht-pharmakologisches Mittels zur Stressreduktion vor allem in der Phase vor der Untersuchung angeboten werden.

P 101 Endoskopische Vakuumtherapie - Ein hocheffektives Verfahren im gesamten oberen Gastrointestinaltrakt

Autoren [Book T¹](#), [Kirstein MM²](#), [Wedemeyer H¹](#), [Winkler M³](#), [Voigtländer T¹](#)
Institut 1 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland; 3 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Deutschland
DOI [10.1055/s-0040-1716222](#)

Einleitung Die Endoskopische Vakuumtherapie (EVAC) gilt als etabliertes, jedoch weiter zu evaluierendes Verfahren bei postoperativen Leckagen und Perforationen im oberen Gastrointestinaltrakt.

Ziele Ziel dieser Studie war die Analyse von Erfolgs-, Komplikations- und Überlebensraten in einem großen Zentrumskollektiv.

Methodik Retrospektive Analyse von EVAC-Therapien, die zwischen 2012-2020 an der Medizinischen Hochschule Hannover erfolgten. Labor-, demographische und intensivmedizinische Parameter sowie das Outcome wurden aus der endoskopischen und klinischen Datenbank recherchiert.

Ergebnis Im Studienzeitraum wurde bei 116 Patienten (m=84; w=32) eine EVAC-Therapie im oberen GI-Trakt durchgeführt. Folgende Indikationen führten zur EVAC-Therapie: postoperative Leckage (n = 94, 81%), iatrogene Perforationen (n = 7, 6%) sowie andere Erkrankungen (n = 15, 13%). Ein alleiniger Defektverschluss durch EVAC-Therapie gelang bei 74,1% der Patienten (n = 86) und konnte bei 79,3% (n = 92) durch Kombination mit weiteren endoskopischen Verfahren erreicht werden. Die Therapie erfolgte im Median über 18 Tage (Interquartilbereich (IQR) 10-33) mit 4 Schwammwechseln (IQR 2-8). Die Intensivtherapie betrug 28 Tage (IQR 13-48) mit einer 30 Tage Mortalität von 8,6% (10/116). Bei 2 Patienten (1,7%) trat eine letale Arrosionsblutung auf und im Follow-up entwickelte sich bei 8,6% der Patienten (n = 10) eine behandlungsbedürftige Ösophagusstenose. Es zeigte sich eine signifikant reduzierte 30 Tage Mortalität (p < 0,01) bei Therapieerfolg mit reduzierter Rate an operativen Revisionen (p < 0,01). Im Verlauf der EVAC-Versorgung war der CRP-Wert (p = 0,01), die Zahl der Thrombozyten (p > 0,01) und der Hb-Wert (p = 0,01) signifikant verändert im Vergleich zu nicht erfolgreicher EVAC-Therapie.

Schlussfolgerung Die EVAC-Therapie ist ein sicheres und erfolgsversprechendes Verfahren zur Behandlung von Perforationen und postoperativen Leckagen im oberen GI-Trakt. Auch im selektierten Kollektiv zeigten sich durchgehend hohe Erfolgsraten, sodass die EVAC-Therapie eine breite Anwendungsmöglichkeit im gesamten oberen GI-Trakt darstellt. Es zeigte sich bei Therapieerfolg eine prognostische Relevanz des CRP-Wertes, der Zahl der Thrombozyten und des Hb-Wertes.

P 102 Blutungskomplikationen nach endoskopischen Resektionen im Colorektum - eine retrospektive Studie

Autoren [Eckardt M¹](#), [Mohamed A²](#), [Matthias E¹](#), [Georg K³](#)
Institut 1 Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 Carl-Thiem-Klinikum, IV med. Klinik, Cottbus, Deutschland; 3 Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie, Mannheim, Deutschland
DOI [10.1055/s-0040-1716223](#)

Einleitung Für die Prävention des kolorektalen Karzinoms ist die endoskopische Resektion von Adenomen mit geringer Komplikationsrate essenziell. Neben Perforationen sind postinterventionelle Blutungen die bedeutendsten Komplikationen, wobei es dazu nur wenige Daten gibt.

Ziele Gewinnung von Daten zu Risikofaktoren und Verlauf von Blutungskomplikationen.

Methodik In einer retrospektiven Studie an zwei Krankenhäusern wurden 5718 Patienten mit endoskopischen Resektionen im Colorektum vom 01.01.2010 bis 01.04.2019 erfasst. Davon entwickelten 82 Patienten eine postinterventionelle Blutung (1,4%). Dazu kamen 65 Patienten, die nach auswärts erfolgten endoskopischen Resektionen wegen postinterventionellen Blutungen in den Krankenhäusern behandelt wurden.

Ergebnis Das durchschnittliche Alter der Patienten mit und ohne Blutungskomplikation war mit 64,1 bzw. 66,8 Jahren ähnlich. Dagegen waren Patienten mit schwerem Verlauf, gekennzeichnet durch eine dringliche Bluttransfusion, mit durchschnittlich 73,2 Jahren signifikant älter als Patienten ohne Blutung (t-Test; p = 0,004, Differenz 6,5 +/- 2,2 Jahre) oder mit leichterem Verlauf (t-Test; p < 0,0001; Differenz 11,4 +/- 2,7 Jahre). Bei Patienten mit Blutungskomplikation betrug die durchschnittliche Größe der resezierten Läsionen 20 mm. Dagegen beträgt die durchschnittliche Größe von im Rahmen der Darmkrebsvorsorge resezierten Läsionen 5,6 mm. Insgesamt waren 61,6% aller Patienten Männer und 38,4% Frauen ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei 5,4% der Patienten mit Blutungskomplikation reichte eine intensiviertere klinische Beobachtung aus, dagegen benötigten 72,8% eine Re-Endoskopie und 20% eine dringliche Bluttransfusion. Bei einem Patienten konnte die Blutung nur operativ beherrscht werden. Die meisten Blutungen traten in ersten 48 h auf (41,5%). Daneben wurden 35 (23,8% aller Blutungen) extrem verzögerte postinterventionelle Blutungen nach 120 h bis max. 3 Wochen dokumentiert.

Schlussfolgerung Die meisten postinterventionellen Blutungen nach endoskopischen Resektionen im Colorektum werden durch Re-Endoskopien und Bluttransfusionen beherrscht. Patienten nach größeren Resektionen sollten mindestens 48 h überwacht werden. Besondere Beachtung verdienen die schweren Verläufe bei Patienten über 70 Jahren.

P 103 Kann die Sonographie das Röntgen zur Darstellung prophylaktischer Pankreasstents vor endoskopischer Entfernung ersetzen? Eine prospektive Studie

Autoren [Michael FA](#), [Gerber L](#), [Zeuzem S](#), [Bojunga J](#), [Friedrich-Rust M](#), [Dultz G](#)
Institute 1 Uniklinik Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, Deutschland
DOI [10.1055/s-0040-1716224](#)

Einleitung Die Anlage eines prophylaktischen Pankreasstents wird von nationalen und internationalen Leitlinien bei Patienten mit hohem Risiko für eine Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) empfohlen. Ob der Pankreasstent im Verlauf spontan disloziert ist oder endoskopisch entfernt werden muss, wird in der Regel mit einer Röntgenaufnahme des Abdomens überprüft.

Ziele Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob der radiologische Nachweis durch eine einfache Sonographie ersetzt werden kann.

Methodik Alle Patienten, die zwischen Juli 2017 und April 2020, einen Pankreasstent zur Prophylaxe einer PEP erhalten haben, wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Im Verlauf wurde sonographisch überprüft, ob der Pankreasstent noch im Pankreasgang nachweisbar war. Anschließend erfolgte ein Röntgenbild des Abdomens, um leitlinienkonform den Ultraschallbefund zu überprüfen. Verbliebene Stents wurden endoskopisch entfernt. Anhand der Ergebnisse wurden Spezifität, Sensitivität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert ermittelt.

Ergebnis Es wurden 41 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Stents waren gerade 6cm lange 5F-Stents mit äußerem Flap. In 3 Fällen war die Pankreasregion sonographisch nicht ausreichend beurteilbar. Diese wurden von der Analyse ausgeschlossen. In 31 von 38 Fällen (82%) war der Pankreasstent am Untersuchungstag radiologisch noch in Situ nachweisbar, wovon zuvor 29 sonographisch korrekt detektiert wurden. Somit lag die Sensitivität der sonographischen Detektion des Stents bei 94% (29/31). In 7 Fällen war der Stent am Untersuchungstag bereits disloziert, wovon 6 Fälle sonographisch korrekt eingeordnet wurden, was einer Spezifität von 85% (6/7) entspricht.

Der positive prädiktive Vorhersagewert lag bei 97% (29/30). Der negative prädiktive Vorhersagewert betrug 75% (6/8).

Schlussfolgerung Eine einfache B-Bild-Sonographie kann mit einer exzellenten Vorhersagewahrscheinlichkeit von 97% Stents im Pankreasgang detektieren. Auf eine Röntgenaufnahme vor Entfernung prophylaktisch gelegter Stents

könnte verzichtet werden, wenn der Pankreasstent sonographisch nachweisbar ist. Dies reduziert die Strahlenbelastung. Außerdem kann die Endoskopie zur Stententfernung in einem Raum ohne Röntgengerät stattfinden.

P 104 Entwicklung eines tiermaterialfreien, intervenierbaren Gastroskopie-Modells für das Training endoskopischer Blutungsstrategien für gastrale Ulkus-Blutungen

Autoren Fündel J¹, Mothes B¹, Schweizer U^{1,2}, Königsrainer A², Grund K-E¹, Wichmann D^{1,2}

Institut 1 Universitätsklinik Tübingen, Klinik für AVT-Chirurgie, Experimentelle Chirurgische Endoskopie, Zentrum für Medizinische Forschung, Tübingen, Deutschland; 2 Universitätsklinik Tübingen, Klinik für AVT-Chirurgie, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716225

Einleitung Das Training der flexiblen endoskopischen Interventionen zur Blutstillung für Notfallsituationen kann bisher nur am Patienten oder an Tiermaterialien erfolgen. Deshalb sollte ein tiermaterial-freies Modell für die Blutungssimulation und das Training der entsprechenden endoskopischen Therapiemaßnahmen entwickelt und getestet werden.

Methodik Durch Kombination verschiedener Kunststoffe und tiermaterialfreier, biologischer Materialien wurden in mehreren Schritten verschiedene Prototypen eines Substrates mit artifiziellen Blutungsquellen entwickelt und verschiedene Blutstillungsverfahren daran getestet. Eine Evaluation erfolgte durch 11 Medizinstudenten, die nach Theorieschulung und Basistraining in der flexiblen Endoskopie die simulierten Blutungen unter Supervision therapieren sollten. Es wurden Daten während und nach dem Training sowie 3 Monate später erhoben.

Ergebnis Es konnte erfolgreich ein Magenmodell mit intervenierbaren, ulcerativen Blutungsquellen entwickelt werden. Durch die Injektion entsteht eine gut abgrenzbare Quaddel. Verschiedene Clip-Varianten haften gut auf dem künstlichen Gewebe. Nach APC-Applikation entstand eine oberflächliche Verschorfung. Die Teilnehmer der Evaluation bewerteten das Blutungsphantom und das Training sehr positiv und profitieren subjektiv davon.

Schlussfolgerung Der Bedarf an realitätsgetreuen Modellen zum Training von endoskopischen Behandlungsstrategien zur Blutstillung ist hoch. Besonders die Nachfrage nach tiermaterialfreien Lösungen wächst. Die Einbindung eines solchen Trainings in die Aus- und Weiterbildung von Ärzten erscheint sinnvoll, da bereits Studenten nach einmaligem Training davon profitieren und die Situation der Ulkus-Blutung besser in Pathologie und Therapie verstanden haben. Weiterentwicklungen des vorgestellten Modells sind im Gange.

P 105 Gallensäurebinder bei nicht abheilendem Barrett-Ösophagus nach endoskopischer Therapie - eine retrospektive Auswertung

Autoren Welsch L¹, Blasberg T², Wetzka J³, May A³, Zeuzem S¹, Friedrich-Rust M¹, Knabe M¹

Institut 1 Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie/Hepato-logie, Frankfurt, Deutschland; 2 Sana Klinikum Offenbach, Medizinische Klinik 2, Gastroenterologie, Offenbach, Deutschland; 3 Asklepios Paulinen Klinik, Gastroenterologie, Wiesbaden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716226

Hintergrund Die endoskopische Resektion des mukosalen Adenokarzinoms der Speiseröhre und seiner dysplastischen Vorstufen, gefolgt von einer Ablation des restlichen Barrettösophagus (BÖ), kann als akzeptierter Standard betrachtet werden. Um eine suffiziente Sekundärprophylaxe zu gewährleisten ist die Abheilung des BÖ mit Plattenepithel notwendig. Die Therapie bei fehlender Abheilung wurde bislang in der Literatur nicht systematisch untersucht und bleibt unklar. An unserem Zentrum erfolgt bei unzureichender

platteneithelialer Reepithelialisierung unter maximaler PPI-Therapie (3 x40 mg PPI/d) ein Therapieversuch mit Gallensäurebinder.

Methodik Retrospektive Analyse der in einem Zentrum therapierten Neoplasien des gastroösophagealen Übergangs mit unzureichender platteneithelialer Abheilung von April 2014 bis März 2020. Aus der Kliniksoftware werden alle Fälle mit ICD-10 Schlüssel C15.9 extrahiert. Diese werden systematisch auf Hinweise für eine Wundheilungsstörung untersucht.

Ergebnis Bei 1157 Patienten konnten 76 mit dokumentierter Wundheilungsstörung extrahiert werden. Das mittlere Alter der überwiegend männlichen Patienten (92,1%) betrug 65,5 Jahren.

In der Resektionsphase kam es unter maximaler PPI-Therapie bei 26 Patienten (34,2%) zu einer partiellen Abheilung. Bei 35 Patienten (46,1%) konnte keine Reepithelialisierung beobachtet werden. Unter Erweiterung der Therapie um Gallensäurebinder (n=52), kam es bei 54,2% (n=26) zur Abheilung und 16,7% (n=8) zur partiellen platteneithelialen Abheilung. In 29,2% (n=14) wurde keine Verbesserung beobachtet.

Unter intensiverer Therapie ließ sich im Verlauf der Ablation (n=52) in 50,0% (n=21) eine Abheilung, in 28,9% eine partielle platteneitheliale Abheilung erzielen. In 21,1% konnte weiterhin keine Abheilung erreicht werden.

Bei 31 Patienten (40,7%) wurde im Verlauf der Therapie ein operativer Eingriff notwendig. Hiervon erhielten 19 Patienten (25%) eine Fundoplikatio und 11 Patienten (14,5%) eine Ösophagusresektion.

Fazit Die Ergänzung der Säuresuppression mit PPI um Gallensäurebinder sollte bei fehlender Reepithelialisierung vor einer OP versucht werden.

P 106 Two-sided sponge (TSS) treatment - a modified endoscopic vacuum technique for anastomotic leaks and perforations in the upper gastrointestinal tract and small bowel

Autoren Kuellmer A¹, Mangold T¹, Schiemer M¹, Schwacha H¹, Utzolino S², Hoepfner J², Fichtner-Feigl S², Fischer A³, Thimme R¹, Schmidt A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Freiburg, Department Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Freiburg, Department Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg, Deutschland; 3 Praxis für Endoskopie und Chirurgie, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716227

Introduction Endoscopic vacuum therapy (EVT) is a highly effective treatment of anastomotic leaks and perforations in the gastrointestinal tract. However, due to its size and elasticity, reaching and precise application of the sponge into lesions distal to the esophagus or above the rectum is challenging. In 2014, a modified technique for EVT has been proposed. For „two-sided sponge“ (TSS) treatment, the sponge system is connected to a percutaneous abdominal drain [1]. Subsequently, the sponge can be moved independently of the endoscope by pulling either the abdominal drain or the oral drain.

Aims and methods In this retrospective study, we report on 30 consecutive cases treated with TSS due to leaks and perforations in the upper GI tract and small bowel at our institution between 2012 and 2020. Primary endpoints were healing of the lesion and avoidance of revisional surgery, secondary endpoints were procedure-related complications, technical procedural data (e.g. number of sponge exchanges), length of hospital stay and in-hospital mortality.

Results Mean age was 57 (±15) years. Indication for TSS was anastomotic leakage in 63% of cases (19/30), and acute perforation in 37% of cases (11/30). The lesions were located in the esophagus in 20% (6/30), stomach in 43% (13/30), duodenum in 20% (6/30) and jejunum in 17% (5/30) of cases. Placement of TSS was successful in all cases. Sponges were exchanged after 4-5 days, a median of 4 sessions were necessary (range 2-20). Median length of stay was 70 days (range 34-136). Successful healing of the lesion with TSS alone was achieved in 70% of cases (21/30). In 3 cases a residual leak after TSS was successfully treated by temporary stent placement. Taken together, revisional surgery could be avoided in 80% of cases. There was one minor and no major

complication. In-hospital mortality was 17% with no procedure-related death. Follow-up was a median of 249 days (range 6-2634).

Conclusion Two-sided sponge therapy is a safe and effective method for treatment of leaks and perforations at difficult anatomic locations in the upper GI tract and the small bowel. Revisional surgery can be avoided in the majority of cases.

Literatur Fischer A et al. *Endoscopy*. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E218-9. doi: 10.1055/s-0034-1364951. Epub 2014 May 7.

P 107 Resultiert ein Vorhofohr-Occluder in einer niedrigeren Rate an schweren Gastrointestinalen-Blutungen? Eine retrospektive Studie zur Erfassung von Risikofaktoren

Autoren Schambach M¹, Balduhn M¹, Peter J¹, Stallmach A¹, Reuken P²
Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716228

Hintergrund Aktuelle Leitlinien empfehlen bei Patienten mit Vorhofflimmern und hohem Schlaganfallrisiko die Einleitung einer oralen Antikoagulation, während die primäre Implantation eines Vorhofohr-Occluders nur in wenigen Ausnahmefällen indiziert ist. Diese Studie untersucht die Auswirkungen von blutverdünnender Medikation auf das Auftreten von schweren bzw. rezidivierenden oberen gastrointestinalen Blutungen, im Hinblick auf die Möglichkeit einer Reduktion des Blutungsrisikos durch einen Vorhofohr-Occluder.

Methoden In die Analyse gingen alle Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung, die zwischen dem 01.01.2017 bis 31.12.2018 in interdisziplinären Endoskopie des Universitätsklinikums Jena betreut wurden (n = 546) ein. Das Patientenkollektiv umfasst 154 Patienten mit Vorhofflimmern und Antikoagulation (109 Männer, 35 Frauen, medianes Alter 76 Jahre). Es ließen sich bei 50 Patienten Blutungsrezidive und bei 139 Patienten schwere Blutungen (tödliche Blutungen, Blutungen einhergehend mit einem Hämoglobin Abfall > 2g/l oder Transfusion von >2 Erythrozytenkonzentraten definiert durch die International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)) feststellen. 12 Patienten besaßen bereits einen Occluder.

Ergebnisse Das Auftreten von Blutungsrezidiven zeigte sich unabhängig von einer Behandlung mit oralen Antikoagulationen (p = 0,441) oder Thrombozytenaggregationshemmern (p = 0,311). Ein bereits vorhandener Occluder resultierte ebenso in keinem signifikanten Unterschied im Auftreten von kurzfristigen Blutungsrezidiven (p = 0,752). In Hinblick auf die Schwere der Blutung zeigte sich keine Risikoerhöhung bei der Einnahme von oralen Antikoagulationen (p = 0,355) oder Thrombozytenaggregationshemmern (p = 0,733). Bei Patienten mit Vorhofohr-Occluder traten schwere Blutungen nicht seltener auf (p = 0,330).

Schlussfolgerung Der Einsatz von blutverdünnender Medikation war mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten von kurzfristigen Blutungsrezidiven oder schweren gastrointestinalen Blutungen assoziiert. Ebenso lassen sich aus diesen Daten keine Hinweise für den erweiterten Einsatz von Vorhofohr-Occludern ableiten. Zur Analyse des langfristigen Blutungsrisikos sind weitere Arbeiten notwendig.

P 108 Are German endoscopy units prepared for the COVID-19 pandemic? A nationwide survey

Autoren Garbe J¹, Heidemann C¹, Damm M¹, Krug S¹, Walter S², Lammert F³, Darwiche K⁴, Michl P¹, Eisenmann S¹, Rosendahl J¹
Institut 1 Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin I, Halle (Saale), Deutschland; 2 Universitätsklinik Ulm, Medizinische Psychologie, Ulm, Deutschland; 3 Universität des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, Deutschland; 4 Universität Duisburg-Essen, Westdeutsches Lungenzentrum, Essen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716229

Background and aims The COVID-19 pandemic challenges health care systems worldwide. In this situation, guidelines for health care professionals in endoscopy units with increased risk of infection by COVID-19 from inhalation of airborne droplets, conjunctival contact and feces are urgently needed. Recently, the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and the German Respiratory Society (DGP) issued recommendations. However, real-world data on the conditions and requirements of endoscopy units to adhere to this guidance are missing.

Methods We conducted an internet-based survey among German endoscopy units from all levels of care from April 1st to 7th, 2020. The survey comprised 33 questions and was distributed electronically by the German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the DGP.

Results In total, 656 endoscopy units completed the survey. Overall, 253 endoscopy units (39%) cancelled less than 40% of their procedures. Of note, private practices cancelled fewer than 40% of their procedures in 46% compared to 34% in hospital-based units. Complete separation of high-risk and COVID-19 positive patients was achieved in only 20% of the units. Procedural measures were well adopted, with 91% of the units systematically identifying patients at risk and 85% using risk-adapted personal protective equipment (PPE). For the future, shortages in PPE (81%) and/or staff (69%) and relevant financial losses (77%) were expected.

Conclusion Concise definitions of non-urgent, elective interventions and endoscopic surveillance strategies are needed to better guide endoscopic activity and cancellations of interventions. In the short term, a lack of PPE can constitute considerable impairment of endoscopy units' operability and patient outcomes.

P 109 Artificial neural networks can detect the state of consciousness in sedation for endoscopy

Autoren Garbe J¹, Kantelhardt JW², Grau J³, Dünninghaus F.¹, Große I³, Michl P¹, Eisenmann S¹, Rosendahl J¹
Institut 1 Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin I, Halle (Saale), Deutschland; 2 Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Institut für Physik, Halle (Saale), Deutschland; 3 Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Institut für Informatik, Halle (Saale), Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716230

Background In the current standard for sedation in endoscopic procedures - nurse administered propofol sedation - the drug effect is subjectively monitored by a trained nurse. Yet, current evidence suggests that the safety profile of this technique is not ideal. To date, there is no objective device to monitor sedation in endoscopic procedures.

Objective To investigate the feasibility of EEG-based sedation monitoring using an artificial neural network (ANN).

Methods Standard monitoring was augmented with a two-lead frontotemporal EEG. The raw EEG data were processed to calculate a panel of 34 features, which were subsequently used training an ANN to differentiate the state of consciousness (SOC). As a benchmark, a logistic regression model was calculated. Results were cross validated to gain insight on model performance.

Results Biosignals from 172 patients (ASA I - III) undergoing various endoscopic procedures were recorded. Single features varied in their ability to predict the SOC with a maximum area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.78. The regression model achieved a median AUC of 0.86, while the ANN achieved a median AUC of 0.88.

Conclusion Based on the studied data we find that ANNs predict the state of consciousness with a slightly higher AUC than logistic regression models. With increasing cohort size and more advanced network architectures, prediction accuracy of ANNs is expected to further increase. Thus, we believe further investigation of this approach towards a clinical device is warranted.

P 110 Kombiniertes, endoskopisches Spül-Vakuum-System in der Therapie postoperativer Anstomosenleckagen und intraabdominellen Abszessen

Autoren Kandulski A¹, Doenecke A², Hornung M², Weigand K¹, Schlitt HJ², Müller-Schilling M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716231

Hintergrund Die endoskopische Vakuum-Therapie (eVAC) hat in der Behandlung postoperativer Anstomosenleckagen und Abszessen einen festen Stellenwert im klinischen Management. Dabei sind bei Verwendung des standardisierten eVAC Systems regelmäßige Wechsel des Schwamms alle 72 Stunden über einen längeren Zeitraum notwendig, bis ein vollständiger Verschluss der Insuffizienz erreicht werden kann.

Methoden Wir haben ein Schwammsystem mit zwei separaten Kathetern entwickelt, das eine kombinierte Vakuum Therapie mit einer intermittierenden Wundspülung insbesondere großer Leckagen und Abszesse über das gleiche Schwammsystem ermöglicht. Dafür haben wir in das Schwammmaterial (V.A. C. VERAFO CLEANSE™) zwei Katheter integriert, ein Kathetersystem für die Installation einer Spülflüssigkeit, das zweite Kathetersystem zur Anlage des Vakuums. Für die Therapie wurde ein definiertes Volumen einer zur Wundbehandlung zugelassenen Spülflüssigkeit (Granudacyn) installiert, über einen definierten Zeitraum einwirken lassen und danach das Vakuum angelegt. In einer definierten Frequenz wurde die Spülung wiederholt. Diese Prozedur erfolgte programmiert über ein entsprechendes Pumpensystem (KCI; V.A.C. VERAFO™).

Ergebnisse Wir haben in einem individuellen Therapieansatz 3 Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz und ausgedehntem Abszess im kleinen Becken nach tiefer anteriorer Rektumresektion und 1 Patient nach Ösophagusresektion mit einem Spül-VAC-System behandelt. Bei allen Patienten wurde zuvor eine konventionelle eVAC Therapie ohne sichtbaren Effekt durchgeführt (Anzahl der vorangegangenen Schwammwechsel (mean): 3,0).

Durch Verwendung des kombinierten Spül-VAC-Systems konnten in kurzer Zeit saubere Wundverhältnisse erreicht werden. Die Induktion granulärer Wundheilung erfolgte schnell. Nur 1-3 Wechsel des Schwammsystems waren bis zum vollständigen Verschluss der Abszesshöhlen und der Insuffizienz notwendig (mean: 1.75, Wechsel alle 72h).

Diskussion Eine Schwammsystem mit kombinierter, programmierter Wundspülung und endoskopischer Vakuumtherapie über ein weiterentwickeltes Schwammsystem stellt eine Verbesserung der konventionellen eVAC Therapie dar. Vergleichende Studien sind notwendig, um die Ergebnisse prospektiv, kontrolliert zu vergleichen.

P 111 Partielle Milzembolisation als Rescue-Behandlungsoption bei Varizenblutung - monozentrische Erfahrung über drei Jahre

Autoren Pavel V, Gößmann H, Mester P, Kunst C, Gülow K, Müller-Schilling M, Schmid S

Institute 1 Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716232

Die partielle Milzarterienembolisation ist ein nicht-chirurgisches Verfahren, das zunächst für die Behandlung des primären und sekundären Hypersplenismus etabliert wurde. Heute wird die Milzarterienembolisation bei verschiedenen Erkrankungen, einschließlich der Rescue-Behandlung von Ösophagus- und Fundusvarizen bei portaler Hypertension und/oder Milzvenenthrombose angewandt. In vielen Studien wurde eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von Varizenblutungen durch eine Milzarterienembolisation nachgewiesen. Zudem kommt es postinterventionell oft zu einer Verbesserung der Leberfunktion.

Zehn Patienten mit Ösophagusvarizen Grad III-IV und Fundusvarizen, die mittels Milzarterienembolisation als Rescue-Therapie behandelt wurden, werden dargestellt. Endoskopische Therapieoptionen waren aufgrund von Fundusvarizen nicht erfolgsversprechend. Auch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) war auf Grund der Anatomie nicht möglich. Die Interventionen wurden innerhalb von drei Jahren am Universitätsklinikum Regensburg durch das Institut für Röntgendiagnostik durchgeführt. Alle Patienten hatten aufgrund verschiedener Grunderkrankungen eine ausgeprägte portale Hypertension: Faktor V Leiden, JAK2 Mutation, primär sklerosierende Cholangitis und Polycythemia vera. Bei allen zehn Patienten wurde die Milzarterienembolisation erfolgreich durchgeführt. In der anschließenden Gastroskopie zeigte sich eine signifikante Abnahme der Ösophagus- und Fundusvarizen, die dann als Grad II oder niedriger eingestuft wurden. Bei keinem Patienten kam es nach der Intervention zu einer varikösen Blutung. Laborchemisch kam es stets zu einer Verbesserung. Schwere Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Bei Patienten mit portaler Hypertension und konventionell nicht beherrschbaren Ösophagus- und Fundusvarizen kommt es nach Milzarterienembolisation zu einer signifikante Reduktion der Blutungsereignisse (Reduktion von Varizenblutungen um 80%/Jahr) sowie zu einer anhaltenden klinischen und laborchemischen Verbesserung der Leberfunktion.

Wie in unseren klinischen Fällen gezeigt, ist die Milzarterienembolisation eine gute Therapieoption für Patienten mit Ösophagus- und Fundusvarizen, welche endoskopisch und mittels TIPS nicht beherrschbar sind.

P 112 Würzburger Erfahrungen in der endoskopischen Unterdrucktherapie der Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt (2012-2020)

Autoren Reimer S¹, Groneberg K¹, Brand M¹, Seyfried F², Meining A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Gastroenterologie, Würzburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Allgemein-,Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Würzburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716233

Einleitung Anastomoseninsuffizienzen und Perforationen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes sind in der Viszeralmedizin schwerwiegende und potentiell lebensbedrohliche Krankheitsbilder (Mortalität für postoperative Anastomoseninsuffizienzen zwischen 12-35%). Seit 2012 hat die endoskopische Unterdrucktherapie („Endo-VAC“) bei der Behandlung von Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt am Uniklinikum Würzburg zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Ziel Nachweis einer Effizienz der endoskopischen Unterdrucktherapie der Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt.

Methodik Retrospektive Analyse aller mit endoskopischer Unterdrucktherapie behandelten Patienten am Uniklinikum Würzburg von Oktober 2012 bis Mai 2020.

Ergebnis Insgesamt wurden im oben angegebenen Zeitraum von 8 Jahren 116 Patienten mit Anastomoseninsuffizienz oder Perforation mit einer endoskopischen Unterdrucktherapie im oberen Gastrointestinaltrakt behandelt (onkologisch: 66, bariatrisch:13, sonstige: 37). Durch die alleinige endoskopische Unterdrucktherapie konnte bei 92 Patienten (79,3%) ein primärer Verschluss der Leckage erreicht werden. Mit weiteren endoskopisch angewandten Methoden (OTSC und Stent in insgesamt 13 Patienten) wurde bei insgesamt 90,5 % eine definitive Abheilung erzielt. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 3 Wochen mit durchschnittlich 5 Schwammwechseln (minimal: 1, maximal: 19). Es verstarben 3 Patienten (2.6%) an septischen Komplikationen trotz Therapie der Leckage. Bei 8 Patienten (6.9%) war eine operative Revision im Verlauf notwendig.

Schlussfolgerung Nach 8 Jahren Erfahrung mit der endoskopischen Unterdrucktherapie bei Leckagen im oberen Gastrointestinaltrakt hat sich die

Methode als sichere und hoch effiziente Standardtherapie am Uniklinikum Würzburg etabliert.

P 113 Intraoperative Cholangioskopie mit dem SpyGlass DS II System: Technische Machbarkeit und Einfluss auf das chirurgische und klinische Management

Autoren Dobsch P¹, Brunner S², Weigand K¹, Hackl C², Knopke B³, Melter M³, Schlitt HJ², Müller-Schilling M¹, Kandulski A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716234

Einführung Die digitale single-operator Cholangioskopie (dSOC) hat die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) in vielen Indikationen komplementär erweitert. In dieser Studie haben wir die intraoperative Cholangioskopie (IC) mit dem SpyGlass DS II System bei hepatobiliären Operationen hinsichtlich der technischen Machbarkeit, pilieren Zugangsmöglichkeiten und der Einfluss der IC auf das chirurgische und klinische Management analysiert.

Methoden Es wurden 10 Patienten (6 männlich, 4 weiblich; 5 pädiatrische Patienten, Alter 24,7 Jahre (0,5-66 Jahre) eingeschlossen. Bei 6 Patienten wurde zuvor eine orthotope Lebertransplantation (oLTX; 3 Kinder) durchgeführt, davon 3 Patienten mit biliodigestiver Anastomose (BDA). Bei einem Kind lag eine BDA nach frühgeburtlichen, septischen Komplikationen vor, bei einem Kind nach oLTX wurde erfolgte die Gallengangrekonstruktion mittels Duodeno-Appendiko-Hepaticostomie.

Retrospektiv wurde biliäre Zugangsweg, die intraoperative Diagnose und biliäre Intervention analysiert. Zusätzlich wurde erfasst, ob die IC Einfluss auf das operative bzw. klinische Management hatte.

Ergebnisse Bei 3 Patienten mit BDA konnte durch eine Inzision der zuführenden Schlinge das biliäre System intubiert werden. Bei einem Patienten mit BDA wurde das Gallengangssystem nach Hemihepatektomie über den linken Ductus hepaticus intubiert. Bei unveränderter biliärer Anatomie erfolgte der Zugang über den Dct. cysticus (2 Patienten) über das Segment II, bei geplanter BDA über eine Choledochotomie (2 Patienten). Jede IC erfolgte entweder therapeutisch inklusive Steinextraktion, biliärer Dilatation, elektrohydraulische Lithotripsie (EHL; 3 Patienten) und hatte unmittelbaren Einfluss auf das operative chirurgische Management durch:

- a) Festlegung der Resektionsgrenzen,
- b) Entscheidung eine BDA anzulegen,
- c) Erweiterung der Resektion nach cholangioskopischem Malignomnachweis und
- d) Entscheidung für die Listung zur orthotopen Lebertransplantation.

Diskussion Die Durchführbarkeit der IC mit dem SpyGlass DS II System ist technisch möglich mit unterschiedlichen biliären Zugangsmöglichkeiten. Die IC hatte jeweils direkten Einfluss auf das weitere chirurgische bzw. klinische Management jedes Patienten, insbesondere bei komplexen pädiatrischen Patienten.

P 114 Erfolgreicher Verschluss postoperativer Ösophagusnahtinsuffizienzen mittels endoskopischer vakuumassistierter Verschluss-Therapie (Endo-VAC) bei einem 980g schweren Frühgeborenen und einem 5 Monate alten Säugling

Autoren Kaczmarek DJ¹, Heling DJ¹, Strohm J², Müller A³, Heydweiller A^{2,4}, Strassburg CP¹, Weismüller TJ¹

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für

Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Bonn, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Bonn, Deutschland; 4 Sankt Marien-Hospital, Abteilung für Kinderchirurgie, Bonn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716235

Einleitung Die endoskopische Vakuumtherapie (EVT/„Endoscopic vacuum-assisted closure [Endo-VAC]“-Therapie) hat sich bei Erwachsenen als Behandlungsstrategie ösophagealer Wanddefekte etabliert. Es liegen bislang aber nur wenige Daten für den Einsatz der EVT bei Neugeborenen und Säuglingen vor.

Fallvorstellung

Fall 1: Bei einem 980g schweren, in der 31. Schwangerschaftswoche frühgeborenen Kind wurde am 7. Lebenstag eine Ösophagusperforation festgestellt, möglicherweise iatrogen nach Magensondenanlage. Das Kind wurde thorakotomiert und die Perforation übernäht.

Fall 2: Bei einem 3 Monate alten Kind mit Ösophagusatresie Typ 2 erfolgte eine Gastrostomaanlage und Foker-OP, gefolgt von Gastrostomaentfernung und Magenhochzug im 5. Lebensmonat. In beiden Fällen persistierte postoperativ eine Naht- bzw. Anastomoseninsuffizienz.

Verlauf: Es wurde eine EVT mit dem Ziel des Defektverschlusses begonnen. Hierzu wurde in den ersten endoskopischen Sitzungen eine Vakuumfoliendrainage (Suprasorb®-CNP), in den späteren Sitzungen ein breiterer, offenporiger Polyurethanschwamm mit einem nasalen Gastroskop (4,9mm Außendurchmesser) in den Ösophagus auf Höhe der Perforation eingebracht. In Fall 2 musste hierzu die insuffiziente und gleichzeitig stenosierte Anastomose initial 5mal mittels Ballon bis 10mm vorgilatiert werden. Über einen in die Foliedrainage/den Schwamm eingenähten, oral ausgeleiteten Absaugkatheter wurde ein kontinuierlicher Sog mittels Vakuumpumpe aufgebaut. Die Folie/der Schwamm wurde alle 2-4 Tage gewechselt, die EVT-Therapie in beiden Fällen schrittweise bis zur sichtbaren Ausbildung von Granulationsgewebe intensiviert (zuletzt 125-150mmHg Sog, mittlere bis hohe Intensität). In Fall 1 konnte die EVT an Tag 39 und nach 12, in Fall 2 an Tag 31 und 7 Systemwechseln erfolgreich ausgesetzt werden.

Schlussfolgerung Auch bei Ösophagusperforationen im Neugeborenen-/Säuglingsalter ist die EVT ein effizienter Bestandteil des therapeutischen Armamentariums. In unseren beiden Fallbeispielen haben wir einen vermutlich traumatischen Ösophaguswanddefekt sowie eine postchirurgische Anastomoseninsuffizienz nach Foker-OP wegen Atresie Typ 2 mit den in der Erwachsenentherapie bereits etablierten EVT-Einstellungen behandelt und den Defekt jeweils erfolgreich verschlossen.

P 115 Papilloma-Virus Infektionen bei Frühkarzinomen im Ösophagus- und Ano-Rektum. Drei Beispiele mit Behandlung durch ESD und HPV-Impfung

Autoren Tilgner G¹, Brunk T¹, Rickert C², Asmussen K¹, Hochberger J¹

Institut 1 Vivantes Klinikum Friedrichshain, Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 2 Vivantes Klinikum Friedrichshain, Institut für Pathologie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716236

Systematische Daten zum Vorliegen einer Humanen Papilloma Virus (HPV-) Infektion bei Frühkarzinomen in Ösophagus und Analkanal liegen aktuell nur in beschränktem Maße vor. Wir berichten beispielhaft über drei Fälle mit HGIEN/Frühkarzinomen, die uns im vergangenen Jahr zugewiesen wurden und geben einen Überblick über die aktuelle Literatur.

Eine 29 jährige Patientin wurde uns konsiliarisch mit der Frage ESD vorgestellt. Endoskopisch zeigte sich eine derbe, weißliche Läsion mit gerötetem, erhabenem Randwall und zentral leicht eingesenkter unregelmäßiger Oberfläche (Paris IIa+c). Die Läsion wuchs nahezu zirkulär im Analkanal und ventral über 10 cm zungenförmig ins Rektum. Biopsisch ergab sich eine ausgedehnte Anale Hochgradige Intraepitheliale Neoplasie (AIN 3/HSIL). Das Staging zeigte einen lokalisierten Befall. Das ventrale Rektum war digital soeben ausreichend verschieblich zur Scheiden-Hinterwand. Nach interdisziplinärer Vorstellung und

TuKo-Besprechung erfolgte die endoskopische Resektion als ESD in ITN. Das flächige, distal zirkuläre Resektat von Analkanal und ventraler Rektumschleimhaut bestätigte AIN3, „in sano“/R0 reseziert. Immunhistochemisch fand sich HPV16 als onkogenes Hochrisiko-Virus.

Eine zweite, 43 jähr. Patientin wurde uns mit drei synchronen Ösophagus-Läsionen vorgestellt. Die ESD zeigte drei Plattenepithel-Frühkarzinome bis 3 cm Größe (2x m2; 1x m3; alle G2; R0; V-,L-), kurativ reseziert. Der Bruder war im Alter von 32 J. an einem synchr. Ösophagus- u. Hypopharynx-Ca verstorben. Bereits zwei Jahre zuvor hatte eine Conisation der Portion HPV 16 mit HGIE ergeben.

Ein dritter 67 jähriger Pat. wurde mit flächigem Plattenepithel-FCa und bereits bioptisch extern nachgewiesenem HPV-16-Befund zur Ösophagus-ESD vorgestellt und ebenfalls erfolgreich ESD reseziert. Alle Patienten erhielten komplementär eine Impfung mit einem polyvalentem HPV Impfstoff mit Nachvaccination nach 3 und 6 Monaten. Übliche Strikturprävention war in allen drei Fällen trotz flächiger Resektion erfolgreich.

Die aktuelle Literatur zu gastrointestinalem, onkogenem HPV-Befall und der Vergleich zu HNO und Gynäkologgie wird dargestellt.

P 116 Vergleich etablierter Risiko-Scores bei Patienten mit Leberzirrhose und oberer gastrointestinaler Blutung

Autoren Allo G, Bürger M, Gillessen J, Schramm C
Institute 1 Uniklinik Köln, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716237

Obere gastrointestinale Blutungen (OGIB) sind schwerwiegende Komplikationen bei Patienten mit Leberzirrhose und mit einer hohen Mortalität assoziiert. Zur Risikostratifizierung bei Patienten mit OGIB sind verschiedene Risiko-Scores etabliert, die Datenlage speziell für Patienten mit Leberzirrhose hingegen ist spärlich.

Das Ziel dieser Studie war der Vergleich von „albumin, international normalized ratio, mental status, systolic blood pressure, age >65 years score“ (AIMS65), full Rockall score (RS), Glasgow Blatchford Score (GBS), Cologne-WATCH Score (C-WATCH), Model for End-stage Liver Disease (MELD) und Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) hinsichtlich der Vorhersage der 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit OGIB und Leberzirrhose.

Für alle Patienten mit Leberzirrhose und endoskopisch nachgewiesener OGIB, die zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2017 in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Uniklinik Köln behandelt wurden, wurden retrospektiv die o.g. Risiko-Scores berechnet und hinsichtlich ihrer area under the receiver operating characteristics (AUROC) miteinander verglichen. Es wurden ausschließlich Fälle ausgewertet, in denen komplette Datensätze zur Berechnung aller Scores vorlagen.

Von insgesamt 69 Patienten mit Leberzirrhose und OGIB konnten abschließend 32 (46%) Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. In 53% handelte es sich um Männer und das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spannweite 37-76). Der mediane MELD lag bei 21 (8-39) und in 66% der Fälle fand sich eine CHILD C Zirrhose. Die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose waren äthyltoxisch (53%) und Hepatitis C (22%). Eine akute Ösophagusvarizenblutung trat in 44% der Fälle auf. 41% der Patienten verstarben innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach der Indexuntersuchung.

Die AUROCs für die Vorhersage der 30-Tage-Mortalität betragen 0,879 für CTP, 0,860 für den AIMS65, 0,830 für MELD, 0,802 für GBS, 0,794 für C-WATCH und 0,743 für RS. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Risikoscores festgestellt werden (p jeweils >0.05).

Insgesamt konnte eine akzeptable (0,7-0,8) bis exzellente (>0,8) Genauigkeit der analysierten Risiko-Scores für die Vorhersage der 30-Tage Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose und OGIB gezeigt werden.

P 117 Erfolgreiche endoskopische Behandlung einer gastro-kolo-jejunalen Fistel als Komplikation der endoskopischen Gastroenterostomie

Autoren Rütther K, von Figura G, Abdelhafez M, Schmid RM, Schlag C
Institute 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, 2. Medizinische Klinik, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716238

Wir berichten über eine 76-jährige Patientin, welche aufgrund einer malignen Magenausgangsstenose bei metastasiertem Mammakarzinom eine endoskopische Gastroenterostomie mittels Hot-AXIOS Lumen-Appling-Metal-Stent (LAMS; 20/10 mm) erhalten hatte. In der postinterventionellen radiologischen Magen-Darm-Passage (MDP) zeigte sich eine regelrechte Stentlage zwischen Magen und Jejunum, im Verlauf war ein Kostaufbau problemlos möglich. Die Patientin stellte sich jedoch drei Wochen später mit rezidivierendem Erbrechen und Diarrhoe vor. Eine erneut durchgeführte MDP zeigte jetzt den LAMS zwischen Magen und Colon transversum liegend sowie den Verdacht einer kolo-jejunalen Fistel, welche in einer CT-Bildgebung bestätigt wurde. Daraufhin erfolgte vom Magen aus die Einlage eines gecoverten Duodenalstents (Durchmesser 20mm, Tulpendurchmesser 28mm, Länge 10cm) über den LAMS durch das Colon (unter gleichzeitiger direkter koloskopischer Kontrolle) bis in das Jejunum. Eine erneute MDP zeigte eine regelrechte Kontrastmittelpassage ohne persistierende gastro-kolische Fistel. Allerdings präsentierte sich die Patientin zwei Wochen später erneut mit rezidivierendem Erbrechen und Diarrhoe. Ursächlich zeigte sich hierfür eine Stentdislokation des Duodenalstents in das Jejunum. Nach Stentbergung erfolgte nun die Einlage eines gecoverten Ösophagusstents (Durchmesser 20mm, Tulpendurchmesser 28mm, Länge 10cm) erneut zwischen Magen und Jejunum durch das Colon hindurch. Anschließend konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden und es kam im Verlauf zu keiner weiteren Stentdislokation.

Fazit Eine gastro-kolo-jejunale Fistel stellt eine mögliche Komplikation einer endoskopischen Gastroenterostomie dar. In unserem Fall konnte letztendlich eine erfolgreiche endoskopische Behandlung mittels zusätzlicher Einlage eines gecoverten Ösophagusstents durchgeführt werden.

P 119 Perforierte Appendizitis als Spätkomplikation nach einer endoskopischen Vollwandresektion (eFTR) mit OTSC Verschluss

Autoren Roßmeißl A¹, Fessehay-Seium Y², Allescher H-D³, Heyder F⁴, Brütting A², Raithe M¹

Institut 1 Malteser Waldkrankenhaus St. Marien, Medizinische Klinik II, Erlangen, Deutschland; 2 Malteser Waldkrankenhaus St. Marien, Chirurgie, Erlangen, Deutschland; 3 Klinikum Garmisch-Partenkirchen, Gastroenterologie, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland; 4 Gastroenterologische Fachpraxis, Höchststadt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716239

Hintergrund Die eFTR ist eine Technik, mit der sich Neoplasien kleiner als 4 cm resezierten lassen, die der konventionellen endoskopischen Therapie nicht zugänglich sind, z.B. Rezidivadenome (1). Läsionen um das Appendixostium haben bei Resektion ein höheres Komplikationsrisiko. Es ist zu prüfen, ob eine endoskopische Resektion, und welche Technik, sinnvoll ist. Eine aktuelle Metaanalyse zur eFTR im Coekum liegt die Rate einer akuten Appendizitis bei 3-10% (1-3).

Fallbericht und Methodik Wir präsentieren den Fall einer 71j. Patientin, die sich einer Notfalllaparoskopie unterziehen musste, nachdem drei Monate zuvor eine Adenomektomie mittels eFTR am Appendixostium durchgeführt worden war.

Die Patientin war drei Monate zuvor zur Resektion eines zirkulären 22mm großen, flachen Polyps am Appendixostium mit auffälliger Oberflächenstruktur eingewiesen worden. Nach umfangreicher Aufklärung wurde in üblicher OTSC-Technik eine eFTR durchgeführt nach chromoendoskopischer

Indikationsüberprüfung und Markierung (2, 4, 5). Die eFTR war allerdings inkomplett, so dass residuelles Polypengewebe mit einer Schlinge entfernt werden musste. Die Patientin erhielt prophylaktische antibiotische Therapie.

Ergebnisse Nach der eFTR konnte die Pat. nach einem unkompliziertem Verlauf nach 4 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen werden. Das histopathologische Ergebnis zeigte ein vollständig reseziertes sessil-serratiertes Adenom ohne Malignitätshinweise.

Nach 3 Monaten stellte sich die Patientin wegen akuter abdomineller Schmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen vor. Eine Appendizitis wurde diagnostiziert. Die notfallmäßige laparoskopische Appendektomie zeigte eine Perforation der Appendix mit lokaler Peritonitis. Die Defektlokalisierung war direkt seitlich unter dem Appendixverschluss durch den vorher bedingten Clipverschluss. Der postoperative Verlauf war unauffällig und die Patientin konnte die Klinik 4 Tage nach der Notfall-Op verlassen.

Schlussfolgerung Im Gegensatz zur sonst üblichen Komplikationserfassung nach Endoskopie

(< 4Wo) ist hier von einer Spätkomplikation auszugehen. Es ist der erste Fall einer post-eFTR bedingten Appendixperforation. Die eFTR zur Adenomentfernung in dieser Region sollte daher kritischer indiziert werden, z.B. nur bei appendektomierten Personen.

P 120 Systematic review with meta-analysis: endoscopic and surgical resection for ampullary lesions

Autoren Heise C¹, Ali EA², Hasenclever D³, Auriemma F⁴, Gulla A⁵, Regner S⁶, Gaujoux S², Hollenbach M⁷

Institut 1 Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland; 2 Paris Cochin Universität, Paris, Frankreich; 3 Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; 4 Humanitas Klinikum Rozzano, Mailand, Mailand, Italien; 5 Vilnius Universität Litauen, Vilnius, Litauen; 6 Lund Universität, Lund, Schweden; 7 Universitätsklinikum Leipzig, Bereich Gastroenterologie der Medizinischen Klinik II, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716240

Introduction Ampullary lesions (ALs) can be treated by endoscopic ampullectomy (EA), surgical ampullectomy (SA) or pancreaticoduodenectomy (PD). However, EA reveals significant risk of incomplete resection while surgical interventions lead to substantial morbidity.

Methods We performed a systematic review and meta-analysis to compare R0 resection rate, adverse events (AEs) and recurrence between EA, SA and PD for non-invasive and T1 ampullary tumors. Electronic databases (Medline, EMBASE, SCOPUS) were searched for publications analyzing ALs from 1990 to 2018. R0, AEs and recurrence were calculated as pooled means using a fixed and random-effects model and transformed into a quantity using the Freeman-Tukey Double Arcsine Proportion model. Comparisons were performed by two-sided Student's t-test.

Results We identified 59 independent studies. The pooled R0 rate was 76.6% (71.8%-81.4%, I²=91.38%) for EA, 96.4% (93.6%-99.2%, I²=37.8%) for SA and 98.9% (98.0%-99.7%, I²=0%) for PD. AEs were 24.7% (19.8%-29.6%, I²=86.4%) for EA, 28.3% (19.0%-37.7%, I²=76.8%) for SA and 44.7% (37.9%-51.4%, I²=0%) for PD. Recurrences were registered in EA in 13.0% (10.2%-15.6%, I²=91.3%), in SA in 9.4% (4.8%-14%, I²=57.3%) and in PD in 14.2% (9.5%-18.9%, I²=0%). Differences between proportions were significant in R0 for EA compared to SA (p=0.007) and PD (p=0.022). AEs were statistically different only between EA and PD (P=0.049) and recurrence showed no significance for EA/SA or EA/PD.

Conclusion Our data indicate an increased rate of complete resection in surgical interventions accompanied with a higher risk of complications. However, studies showed various sources of bias, limited quality of data and a significant heterogeneity, particularly in EA-studies.

P 122 Stellenwert der Sonographie in der postoperativen Überwachung des Morbus Crohns

Autoren Bieckmann J¹, Nikolaus S², Kucharzik T³, Maasser C³, Hauser C⁴, JH Egberts⁴, Schreiber S¹, Helwig U⁵

Institut 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, 1. Medizinische Klinik, Kiel, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; 3 Städtische Klinik Lüneburg, Lüneburg, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Abdominalchirurgie, Kiel, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Internistische Praxengemeinschaft Oldenburg, Oldenburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716241

Hintergrund Die vollständige Ileokoloskopie gilt als Goldstandard in der Diagnostik eines Rezidivs des M. Crohn bei Patienten mit Zustand nach Ileozökalresektion und wird in einem Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten post-OP empfohlen. Zudem gewinnt der intestinale Ultraschall (IUS) zunehmend als nichtinvasive, kostengünstige Methode an Bedeutung, jedoch ist die derzeitige Studienlage bezüglich der diagnostischen Sicherheit noch nicht ausreichend.

Methoden Retrospektiv wurden Daten zum postoperativen Monitoring in drei IBD Zentren gesichtet. Einschlusskriterien: Morbus Crohn, Ileozökalresektion bzw. Anastomosenrevision, Fehlen eines protektiven Stomas. Weiterhin wurde nach Darmsonographie und eine Ileokoloskopie gesucht. In der Darmsonographie galt eine Wanddicke über 3mm im neoterminalen Ileum als Kriterium für ein Rezidiv. Bei der Ileokoloskopie wurde der Rutgeerts Score hinzugezogen.

Ergebnisse Insgesamt wurden 329 Patienten identifiziert und die Akten gesichtet. In 228 Fällen wurde im Zeitraum von zwei Jahren post-OP wenigstens eine Sonographie oder Koloskopie durchgeführt. Zu 101 Patienten lagen keine Daten bezüglich der postoperativen Nachsorge vor. Von den 228 Patienten wurde in 111 (49,1%) Fällen in einem Zeitraum von 6 Monaten und bei 58 (25,4%) Fällen nach 12 Monaten post OP eine Ileokoloskopie durchgeführt. In 145 Fällen wurde zu einem der vier betrachteten Zeiträume sowohl eine Sonographie als auch eine Ileokoloskopie durchgeführt. Die Spezifität der Sonographie zur Detektion einer schweren Ileitis terminalis, definiert als Rutgeerts

>I lag hier bei 82,6% und die Sensitivität bei 83,3%. Betrachtete man alle Fälle eines koloskopisch gesicherten Rezidivs, also Rutgeerts>0 erhöhte sich die Spezifität der Sonographie auf 90,2%, während die Sensitivität auf 64,9% abnahm.

Diskussion Eine postoperative Ileokoloskopie wird im Großteil der Patienten leitliniengerecht angewandt. Die Sensitivität und Spezifität der Sonografie stimmen mit bisher publizierten Ergebnissen überein, die in ihren Untersuchungen, die jedoch eine weitaus geringere Patientenzahl untersuchten (n=45 bzw. 47). Zur abschließenden Klärung ist eine prospektive Studie mit einer größeren Fallzahl wünschenswert.

P 123 Ein atypischer Verlauf von COVID-19 maskiert als therapierefraktäre Sigmadivertikulitis mit rascher klinischer Besserung nach Behandlung mit Hydroxychloroquin

Autoren Stahl P¹, Matrood S¹, Breiting L¹, Christian K², Bauer C¹, Gress T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Marburg, Klinik für Innere Medizin SP Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel, Infektiologie, Marburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Standort Marburg, Institut für Virologie, Marburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716242

Eine 63-jährige Frau präsentierte sich mit seit vier Tagen bestehenden Fieber-episoden und progredienten Bauchschmerzen in der Notaufnahme unseres Klinikums. Eine CT des Abdomens zeigte eine Sigmadivertikulitis. Nasopharyngealabstriche auf Influenza A/B sowie auf SARS-CoV-2 zeigten sich negativ.

Unter empirischer Antibiotikatherapie zeigte die Patienten persistierendes ansteigendes Fieber mit anhaltenden Bauchschmerzen sowie begleitender Dyspnoe, Tachypnoe und pathologisch erniedrigter peripherer

Sauerstoffsättigung. Eine CT-Thorax zeigte beidseitige Milchglasinfiltrate vereinbar mit einer viralen Pneumonie. Wiederholte Nasopharyngealabstriche zeigten schließlich einen positiven Nachweis für SARS-CoV-2. Bei steigender laborchemischer Infektkonstellation, persistierendem Fieber und zunehmender respiratorischer Symptomatik wurde eine off-label-Therapie mit Hydroxychloroquin initiiert, worunter es zu einer raschen und deutlichen Regredienz der Symptome und des Infektlabors kam.

Der Fall beschreibt einen in seiner maskierenden Symptomatik atypischen Verlauf einer schweren Infektion mit SARS-CoV-2 und stellt die diagnostischen Fallstricke der Infektion mit diesem Erreger heraus. Weiterhin untermauert diese Fallbeschreibung die zuvor beschriebene Wirksamkeit des Malariamedikaments Hydroxychloroquin auf den klinischen und laborchemischen Verlauf einer Infektion mit dem neuartigen Coronavirus.

P 124 Nutzung von komplementären und naturheilkundlichen Verfahren bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Deutschland

Autoren Bauer N^{1,2}, Kailey L^{1,2}, Neufeld T^{1,2}, Lauche R^{1,2}, Häuser W³, Langhorst J^{1,2}

Institut 1 Klinikum am Bruderwald Bamberg, Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde, Bamberg, Deutschland; **2** Universität Duisburg-Essen, Stiftungslehrstuhl für Integrative Medizin, Schwerpunkt Translationale Gastroenterologie, Bamberg, Deutschland; **3** Klinikum Saarbrücken, Klinik für Innere Medizin 1, Saarbrücken, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716243

Einleitung In einer repräsentativen Befragung in Zusammenarbeit mit der DCCV e.V. aus dem Jahr 2002 nutzen 51% der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) komplementäre und alternative Heilverfahren (CAM) in Deutschland.

Ziele Eine neue Erhebung bei Patienten mit CED sollte nun Veränderungen erfassen und Zusammenhänge zwischen der Nutzung von CAM und der Gesundheit explorieren.

Methodik Im Jahr 2019 wurden dazu ein Fragebogen an 1000 CED Patienten der DCCV e.V. verschickt. Dieser erfasste über 71 Items soziodemographische und krankheitsspezifische Merkmale, Symptome/Lebensqualität (SIBDQ) und Ängstlichkeit/Depressivität (PHQ-4) der Patienten, sowie komplementäre Therapien. Probiotika wurden als Standardtherapie eingestuft.

Ergebnisse 417 Befragte (Rücklaufquote 42%) nahmen an der Studie teil (mittleres Alter 49±17 Jahre, 56% Frauen, 43% Colitis Ulcerosa (CU) und 55% Morbus Crohn (MC)). Insgesamt 227 (54%) der Teilnehmer gaben an CAM für ihre CED genutzt zu haben. Mehr Frauen gegenüber Männern ($p = .001$, OR .48, 95% CI .34-.74) und mehr Patienten mit CU als mit MC ($p < .001$, OR .48, 95% CI .32-.72) wandten CAM an. CAM Nutzer wiesen eine höhere selbstberichtete Krankheitsaktivität ($p < .001$, $r = .19$), eine geringere Lebensqualität (SIBDQ: $p = .003$, $r = .15$) und keine Unterschiede in ihrer Ängstlichkeit/Depressivität (PHQ-4) gegenüber Nicht-Anwender auf. Am häufigsten wurden Phytotherapeutika (79%) und Homöopathie (48%) eingesetzt. Die Einnahme von Biologika (OR 2.36 95% CI 1.15 - 4.86, $p = .020$) war in einer logistischen Regressionsanalyse assoziiert mit der Nutzung von Mind-Body-Verfahren. Die Patienten wählten CAM zur Verbesserung ihrer Lebensqualität (85%) und zur Optimierung der Therapie (62%). 97% würden eine Kombination aus Schulmedizin und CAM innerhalb einer Klinik begrüßen.

Diskussion Im Vergleich zur Voruntersuchung aus dem Jahr 2002 zeigte sich ein leichter Anstieg der Nutzung von komplementären und naturheilkundlichen Verfahren. Ferner war die Anwendung von CAM mit einem höheren Leidensdruck assoziiert. Insgesamt besteht ein hohes Interesse der Patienten bezüglich einer Kombination aus Schul- und Komplementärmedizin, dem in der ambulanten und stationären Versorgung, sowie der Gesundheitspolitik nachgekommen werden sollte.

P 125 Drug-Drug-Interactions (DDIs) unter HCV-Therapie: Analgetika bei Suchtpatienten und Patienten mit Opioid-Substitutionstherapie

Autoren Tacke F¹, Umland T², Hintz A², Mörner A³, Gündogdu M³
Institut 1 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; **2** Alexander Apotheke, Hamburg, Deutschland; **3** Gilead Sciences GmbH, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716244

Hintergrund Bei Personen mit Suchterkrankung werden gehäuft organische und psychiatrische Komorbiditäten beobachtet. Detaillierte Daten zur Pharmakotherapie und deren DDIs fehlen für diese Patientengruppe.

Ziel Das Ziel war die Daten von Suchtpatienten, Patienten unter Opioid-Substitutionstherapie (OST) und Patienten unter Hepatitis C (HCV)-Therapie hinsichtlich ihrer Co-Medikation und entsprechenden DDIs zu untersuchen.

Methoden Hierzu wurden die Daten der Datenbank IMS LRx (IQVIA) in der ca. 80% der bundesweit eingelösten GKV-Rezepte erfasst sind, ausgewertet. Einschlusskriterium für OST-Patienten war eine Substitutionstherapie Okt 2018 - Sep 2019. Als Suchtpatienten wurden OST-Patienten im Jahr vor OST-Beginn eingestuft. Potenzielle DDIs mit den neuesten HCV-Regimen Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa), Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret) und Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier) wurden mit der Datenbank hep-druginteractions.org der Univ. of Liverpool ermittelt.

Resultate Daten von 9.296 Sucht-, 53.158 OST- und 3.335 HCV-Patienten wurden analysiert. Zu den 5 am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen zählten in allen 3 Gruppen Analgetika, Antidepressiva und Protonenpumpenhemmer. Von den angewendeten Analgetika zeigten 3 Medikamente ein Potenzial für DDIs mit allen 3 HCV-Arzneimitteln. Metamizol, das potenzielle DDIs mit den 3 HCV-Arzneimitteln aufweist, wird im Gegensatz zu Sucht- (27,8%) und OST- (18,3%) Patienten, bei Patienten unter HCV-Therapie (9,2%) weniger häufig verordnet. Dies zeigt sich auch für Oxycodon und Fentanyl (potenzielle DDIs nur mit Maviret und Zepatier). Beide Analgetika werden im Gegensatz zu Sucht- (4,5% Oxycodon, 5,9% Fentanyl) und OST- (1,4% bzw. 2,3%) Patienten unter HCV-Therapie seltener verordnet (je 0,5%).

Schlussfolgerung Besonders für Analgetika wie Metamizol, Oxycodon und Fentanyl, die ein Interaktionspotenzial mit HCV-Arzneimitteln haben, sinken die Verordnungen unter HCV-Therapie, was darauf hinweisen könnte, dass diese potenziellen DDIs im Alltag bei OST Patienten beachtet werden. Bei dieser Patientengruppe sollte allerdings auch der Beikonsum von Analgetika beachtet werden. Bei Sucht-erkrankten Patienten ist es wichtig, auf DDIs im Kontext ihres Konsums zu achten und dies zu thematisieren.

P 126 Die Therapie der Hepatitis C aus Sicht von Drogengerauchern

Autoren Lobner E, Weischenberg M, Gündogdu M
Institute 1 Gilead Sciences GmbH, Martinsried/Munich, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716245

Die Therapie der Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) in der Hochrisikogruppe der Personen mit früherem oder aktuellem injizierendem Drogengebrauch (PWID) ist für die HCV-Eliminierung essenziell. Besonders die Rolle der fachärztlichen Behandlung bei Gastroenterologen ist hervorzuheben. Die bei PWID vorherrschenden schlechten Therapieanbindungsraten zeigen, dass die Versorgung nicht ausreichend gewährleistet ist. Die vorgestellte Umfrage soll helfen, die Sichtweise von PWID zur HCV-Therapie zu verstehen und darauf aufbauend die Therapieanbindung dieser Gruppe verbessern zu können.

In Suchthilfeeinrichtungen in München, Hamburg und Dortmund wird eine Umfrage bei 54 Klienten mit illegalem Drogenkonsum durchgeführt. Anhand von Fragebögen werden HCV-Diagnosedaten und Behandlungspräferenzen

erhoben. Das Kollektiv besteht dabei zu $\geq 50\%$ aus aktiven Konsumenten, zu $\geq 30\%$ aus HCV-Erkrankten und zu $\geq 30\%$ aus PWID in Drogenersatztherapie.

Es liegen, Stand Mai 2020, Befragung von 37 PWID aus 2 Städten mit folgenden Attributen vor: Männlich: 75,7%; Alter 36-49 Jahre: 56,8%; illegaler inhalativer Konsum: 67,6%; illegaler i.v. Konsum: 56,8%; Erfahrung mit Substitutionstherapie: 48,6%.

86,5% der Befragten geben eine ärztliche HCV-Diagnosestellung an (Median vor 5 Jahren). Betrachtet man die Behandlungssituation der Diagnostizierten, liegt bei 50,0% eine HCV-Infektion vor, einschließlich einer Reinfektion. Sozialarbeiter/Drogenberatungsstellen stellen bei 62,2%, der Substitutionsarzt bei 51,4% einen wichtigen Informationskanal zur HCV-Therapie dar. Andere Ärzte werden hingegen nur von 27,0% als mögliche Informationsquelle gesehen. Die Möglichkeit direkt mit einer HCV-Therapie zu starten ist für 72,7% der Befragten das wichtigste Schlüsselkriterium für die Therapieentscheidung.

Die bisherige Umfrage bestätigt mit einer Therapieanbindungsrate von unter 50,0% die unzureichende HCV-Therapie von PWID. Künftige Maßnahmen sollten die Rolle des behandelnden Arztes als Ansprechpartner zur Therapie für PWID stärken. Das zentrale Bedürfnis der PWID nach einem unmittelbaren Therapiestart bleibt aktuell in Deutschland, im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern, unerfüllt. Verlässliche Aussagen setzen eine Umfrage mit einer repräsentativen Stichprobe voraus und sind Gegenstand zukünftiger Projekte.

P 127 Angst vor PPI-Nebenwirkungen und Verordnungsverhalten der Ärzte

Autoren Labenz J¹, Kiesslich R²

Institut 1 Diakonie Klinikum Jung-Stilling Krankenhaus, Innere Medizin, Siegen, Deutschland; 2 Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Innere Medizin II, Wiesbaden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716246

Einleitung PPI werden häufig verordnet. In den letzten Jahren mehrten sich Publikationen zu vermeintlichen Nebenwirkungen dieser Medikamente. Die wissenschaftliche Evidenz war im Allgemeinen schwach, da den Aussagen Kohorten- bzw. Fallkontrollstudien zugrunde lagen, die Kausalität nicht belegen können. Dennoch schafften es die Informationen rasch in die Laienpresse und medizinische Medien, die Publikationen referieren, aber nicht kritisch analysieren.

Ziele Analyse des Bewusstseins von diskutierten Nebenwirkungen der PPI und deren Auswirkungen auf das Verordnungsverhalten.

Methodik Im Rahmen ärztlicher Fortbildungsveranstaltungen (Leitlinien News) wurden die Teilnehmer anonym (TED System) hinsichtlich Ihres Wissenstands bezüglich PPI-Nebenwirkungen und die daraus resultierenden persönlichen Konsequenzen für die Verordnung von PPI befragt. Die Veranstaltungen fanden in Frankfurt, Hamburg, Essen, Chemnitz und München zwischen August 2019 und Februar 2020 statt.

Ergebnis An der Beantwortung der Fragen beteiligten sich zwischen 350 und 370 Teilnehmer (TN): in Frankfurt 134-144 TN, in Hamburg 42-45 TN, in Essen 47-50 TN, in Chemnitz 63-65 TN und in München 64-66 TN. Die Teilnehmer waren zu etwa 60% Frauen, zu ca. 75% Internisten, z.T. in Ausbildung, und zu ca. 25% Allgemeinmediziner mit einem durchschnittlichen Alter zwischen 40 und 50 Jahre. Der Anteil der TN, denen Nebenwirkungen der PPI bekannt waren, lag zwischen 84% und 96%. Mehr als der Hälfte der Ärzte (Schwankungsbreite 31% bis 69%) bereitete die Verordnung von PPI Sorge. Ca. 75% der Ärzte (70% bis 79%) berichteten, dass sie aufgrund der Nebenwirkungs-Diskussion ihr Verordnungsverhalten geändert hätten.

Schlussfolgerung Deutsche Internisten und Allgemeinärzte sind über Nebenwirkungen der PPI informiert. Mehr als die Hälfte sind wegen dieser Berichte besorgt und 3 von 4 Ärzten haben ihr Verordnungsverhalten verändert. Dies entspricht einer Umfrage unter amerikanischen Internisten, in der ca. 80% eine zwingend indizierte PPI-Therapie (Blutungsprophylaxe) beendet bzw. durch eine schlechter wirksamere Therapie ersetzt hätten.

P 128 Funktionelle gastrointestinale Störungen: wissenschaftliche, praxisbasierte Beobachtungsstudie zu Menthacarin in der Behandlung der funktionellen Dyspepsie in der primärärztlichen Verordnung

Autoren Storr M¹, Schiefke I²

Institut 1 Internistenzentrum, MVZ Gauting-Starnberg, Gauting, Deutschland; 2 Eugastro-Praxis, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716247

Einleitung Funktionelle gastrointestinale Störungen, allen voran das Reizdarmsyndrom und die funktionelle Dyspepsie (FD), verursachen Symptome, die einen erheblichen Leidensdruck bedingen. Beschwerden umfassen u.a. epigastrische Schmerzen, postprandiales Völlegefühl und Meteorismus. Klinische Studien belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Menthacarin¹ bei Patienten mit FD. Menthacarin ist eine proprietäre Kombination ätherischer Öle mit spezifizierter Qualität aus Mentha x piperita L. (90 mg WS[®] 1340) und Carum carvi (50 mg WS[®] 1520).

Ziele Ziel dieser Beobachtungsstudie war die Translation der klinischen Studienergebnisse in den primärärztlichen Versorgungsalltag. Hierfür wurden vom verschreibenden Arzt Wirkung und Verträglichkeit von Menthacarin erfasst.

Methodik In der praxisbasierten Beobachtungsstudie wurden 2.148 Patienten mit dyspeptischen Beschwerden beobachtet. Die Teilnehmer erhielten über 4 Wochen Menthacarin. Die Veränderung der Schmerzintensität im Oberbauch, sowie dyspeptische und darmassoziierte Symptome im Prä-/Post-Vergleich wurden durch den Patienten bewertet. Zusätzlich wurde die globale Einschätzung der Wirkung und der Verträglichkeit durch den behandelten Arzt erfasst.

Ergebnis Schmerzen im Oberbauch, dyspeptischen und darmassoziierten Symptome besserten sich nach 4-wöchiger Einnahme von Menthacarin deutlich. Oberbauchschmerzen bestanden bei 53% vor und 7% nach der Behandlung. Zu Beginn der Therapie hatten 51% der Patienten Meteorismus, am Ende der Therapie nur noch 1,5%. 49% der Ärzte beurteilten die Wirksamkeit von Menthacarin mit „sehr gut“, 34% mit „gut“ und 10% mit „befriedigend“. Die Verträglichkeit wurde bei 70% der Patienten mit „sehr gut“ und bei 26% mit „gut“ bewertet.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse der Praxisdokumentation bestätigen die Ergebnisse der klinischen Studien in einem vielfach größeren Kollektiv im primärärztlichen Alltag. Die verschiedenen Symptome der FD, sowie das zum Reizdarm überlappende und schwierig zu behandelnde Symptom Meteorismus wurden substanzial gebessert. Die sehr gute Verträglichkeit von Menthacarin konnte auch in dieser Studie gezeigt werden.

¹Menthacarin[®] ist der Wirkstoff des Fertigarzneimittels Carmenthin[®] bei Verdauungsstörungen der Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG.

P 129 Qualitätsanalyse und Review von Apps in der Gastroenterologie anhand eines objektiven Ratingverfahrens (MARS)

Autoren Walter B¹, Schmidbauer S¹, Terhorst Y², Fischer D², Sander L³, Stach M⁴, Baumeister H², EM Messner²

Institut 1 Klinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Ulm, Deutschland; 2 Universität Ulm, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Ulm, Deutschland; 3 Universität Freiburg, Institut für Psychologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland; 4 Universität Ulm, Institute of Databases and Information Systems, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716248

Einleitung Die fortschreitende Digitalisierung in der Medizin birgt große Chancen stellt uns aber auch vor große Herausforderungen. Eine Vielzahl von sogenannten mobile health care applications (MHA), also Medizin-APPs sind auf dem Gebiet der Gastroenterologie in den App-Stores verfügbar. Für die Anwender, sowohl Ärzte als auch Patienten, bleibt die Qualität der angebotenen Apps, ihr Nutzen und ihr Umgang mit Datensicherheit oftmals undurchsichtig. Das Star-Ranking der App-Plattformen ist subjektiv und leicht zu manipulieren.

Ziele Etablierung einer objektiven Qualitätsanalyse der angebotenen Gastro-Apps.

Methodik Es wurden die im europäischen Raum im Apple App Store und im Google Play Store erhältlichen APPs zum Thema gastrointestinaler Erkrankungen analysiert. Die APPs wurden anhand des objektiven Mobile Application Rating Scale (MARS) hinsichtlich Qualität, Datensicherheit, Nutzerfreundlichkeit und Funktionalität bewertet.

Ergebnis Es wurden 278 MHAs analysiert. Die mittlere ermittelte Qualität der APPs war mit 3.32(±0.67) Punkten nur moderat, das Star-Ranking lag mit im Schnitt 3.98(±0.86) Sternen darüber. Die meisten Apps werden kostenlos angeboten (n = 248, 89%). Nur 6 der getesteten Apps sind auf Grundlage von Leitlinien der Fachgesellschaften erstellt worden. Bei 14% aller Apps garantiert der Anbieter für umfassende Datensicherheit.

Schlussfolgerung Eine objektive Analyse der Qualität von Apps in der Diagnostik, Behandlung und Betreuung von gastrointestinalen Erkrankungen ist notwendig. Transparenz hinsichtlich des Nutzens von Apps in der Gastroenterologie muss durch weitere randomisierte Studien erreicht werden. Es besteht aktuell noch großer Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Datensicherheit bei MHAs.

P 130 Wirksamkeit der Luvos-Heilerde bei dyspeptischen und reizdarmtypischen Symptomen - Ergebnisse einer prospektiven nicht-interventionellen Studie

Autoren Madisch A¹, Schaper S², Stange R², Uehleke B²

Institut 1 KRH Klinikum Siloah, Klinik für Gastroenterologie, Hannover, Deutschland; 2 Immanuel Krankenhaus, Naturheilkunde, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716249

Einleitung Dyspeptische und reizdarmtypische Symptome sind in der primärärztlichen Versorgung häufig. Viele Patienten berichten in der Selbstmedikation über eine deutliche Beschwerdeverbesserung durch die Einnahme von Heilerde. Systematische Daten zur Heilerde bei gastrointestinalen Symptomen fehlten bisher.

Ziele Wirksamkeit von Heilerde (Luvos[®]) bei Patienten mit dyspeptischen und reizdarmtypischen Symptomen.

Methodik Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit typischen chronischen dyspeptischen und reizdarmtypischen Symptomen ohne organisches Korrelat bei in der Vergangenheit durchgeführter Diagnostik wurden in die Studie eingeschlossen. Die Beschwerden von mindestens mäßiger Ausprägung mussten an mindestens 5 Tagen in letzten 2 Wochen bestehen - es dürften keine Änderungen von relevanter Medikation in den letzten 3 Monaten erfolgt sein. Die Therapie mit Luvos[®]Heilerde ultrafein erfolgte mit 3x1 Meßlöffel über 6 Wochen. Primärer Zielparameter war der validierte Nepean Dyspepsie Index (NDI) sowie ein analog aufgebauter Summenscore für reizdarmtypische Beschwerden, als sekundäre Zielparameter die Lebensqualität und Verträglichkeit.

Ergebnis Insgesamt wurden 64 Patienten (53 % weiblich, mittleres Alter 49.5 Jahre) in die Studie eingeschlossen, für die per-protokoll Analyse standen 46 Patienten zur Verfügung. Der mittlere NDI betrug zu Beginn der Studie im Mittel 44.3. Nach 3 Wochen Therapie fiel der NDI-Wert um durchschnittlich 5 Punkte ab (p < 0.04) nach 6 Wochen Therapie um weitere 15 Punkte (p < 0.001); insgesamt fiel er um 43 Prozent des Ausgangswertes. Der RDS-Summenscore fiel von 29.8 auf 27.0 nach 3 Wochen und auf 16.2 nach 6 Wochen (p < 0.001), insgesamt reduzierte er sich um 47 Prozent. Bei sehr guter Verträglichkeit verbesserte sich nach 6 Wochen Therapie deutlich die Lebensqualität.

Schlussfolgerungen In der vorliegenden prospektiven Studie erwies sich Heilerde bei guter Verträglichkeit als effektive Therapieoption bei dyspeptischen und reizdarmtypischen Beschwerden, wobei sich der deutliche Therapieeffekt erst nach einer Therapiedauer von mehr als 3 Wochen einstellte.

P 131 We Care! Screening and linkage-to-care bei Hepatitis C - Herausforderungen aus Sicht von Drogenkonsumenten

Autoren Rensmann W¹, Schäffer D², Christensen S^{3,4}, Reimer J⁵, Lobner E⁶, Weischenberg M⁶, Gündogdu M⁶

Institut 1 aidshilfe dortmund e. v., Dortmund, Deutschland; 2 Deutsche Aidshilfe e.V., Berlin, Deutschland; 3 Centrum für interdisziplinäre Medizin, Infektionserkrankungen, Münster, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Münster, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland; 5 Zentrum für interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland; 6 Gilead Sciences GmbH, Martinsried/München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716250

Die fachärztliche Behandlung durch Gastroenterologen ist essentiell, um das WHO Ziel der HCV-Eliminierung in Deutschland zu erreichen. Dabei muss auch die Hauptrisikogruppe der Drogenkonsumenten an eine Therapie angebunden werden, was bislang nur unzureichend gelingt. Um die Versorgungsanbindung zu verbessern, werden im Projekt We Care! die von Drogenkonsumenten empfundenen Herausforderungen bei der HCV-Versorgung untersucht und in Empfehlungen überführt.

15 qualitative, leitfaden-basierte Interviews mit Drogenkonsumenten wurden von Sozialarbeitern in Drogenhilfeeinrichtungen in Dortmund und Köln durchgeführt. Ein Expertenkomitee begleitete die Leitfaden- und Ergebnisbewertung. Schwerpunkte der Interviews waren: Barrieren für Screening und Therapiedurchführung.

Die Fehleinschätzung des eigenen Infektionsrisikos und Angst vor den Folgen einer HCV-Infektion wurden als Testbarrieren identifiziert. Eine unbehandelte HCV-Infektion verursacht hohen psychischen Stress bei Befragten, zeitgleich fehlen zielgruppengerechte Gesprächsmöglichkeiten. Schlechte Erfahrungen mit dem Gesundheitssystem, unzureichende Post-Diagnose-Beratung und fehlende Maßnahmen zur Therapieanbindung, Resignation und die Dominanz von Alltagsproblemen stellen zentrale Therapiebarrieren dar. Der Erfolg einer Therapie steht in Zusammenhang mit der professionellen Unterstützung bei Therapiebeginn, das individuelle Konsumverhalten und/oder die individuelle psychosoziale Situation zeigen sich kaum relevant. Ein unzureichendes Gesundheitsverhalten scheint oft mit einem verdrängenden Reaktionsmuster verbunden zu sein.

Für die erfolgreiche Therapieanbindung sind die enge Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Suchtberatern, die aktive Ansprache von gesundheitsrelevanten Themen sowie Hilfsangebote zur Therapieeinleitung erforderlich. Die Therapieadhärenz kann unabhängig vom individuellen Konsumverhalten durch eine kontinuierliche psychosoziale Begleitung erhöht werden. Bei der Beratung der Drogenkonsumenten ist generell eine Perspektivverlagerung von der Suchthilfe zur aktiven Gesundheitsförderung notwendig. Eine Analyse mit einer repräsentativen Stichprobengröße ist nötig, um genaue Aussagen zu Screening und Linkage-to-care-Maßnahmen zu treffen, die Hochrisikogruppen wie Drogenkonsumenten erreichen.

P 132 Stowaway in the endoscopic unit: be careful with isolated GI-symptoms in the Covid-19 era

Autoren Roßmeißl A¹, Anneken A², HW Schultis³, Braun A², Raithe M²

Institut 1 Malteser Waldkrankenhaus St. Marien, Medizinische Klinik II, Erlangen, Deutschland; 2 Malteser Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen, Deutschland; 3 Synlab MVZ, Weiden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716251

A 61 yr old woman was admitted to the emergency department due to nausea and weakness for 1 week without any improvement on proton pump inhibitors. She denied any vomiting, pain, stool abnormality, cough, fever or dysuria; she was negative on the Covid-19 risk stratification for respiratory/infectious symptoms, contact persons and physical examination [1].

Laboratory tests showed 3600 leukocytes/ μ l and discrete lymphopenia, and CRP

(1.2 mg/dl, norm < 0.5).

She underwent EGD without facial mask; only a minor antral gastritis was found. US of the abdomen showed large biliary stones without signs for cholecystitis or cholestasis, but an ecstatic right kidney. Therefore, a CT of the abdomen was ordered to rule out a ureteral pathology. Surprisingly, cranial CT section were suggestive of bilateral ground glass opacities in the lower parts of the lung (figure 1). The conventional chest x-ray showed bilateral infiltrates (figure 2). The subsequent Sars-CoV2-RT-PCR was positive, and the patient put on quarantine, as well as all interacting staff personnel.

This highlights the danger of asymptomatic/atypical presentation of the Covid-19 infection which may results in 5-25% of all infected persons. Thus, isolated symptoms, e.g. olfactory signs, GI- symptoms, acute myocardial infarction and ocular symptoms should rise suspicion of Covid-19 leading to pre-endoscopic testing and/or use of appropriate protective masks (figure 3) [1-5].

DGAV

PCh 001 Revealing the ergonomic crisis of upper gastrointestinal robotic surgery - still a lot to improve in minimally invasive surgery

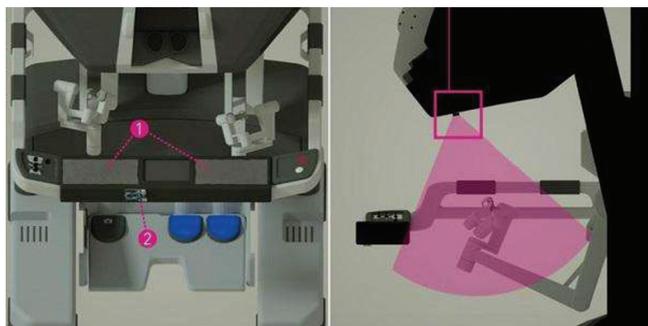
Autoren Müller D¹, Babic B¹, Schulte E¹, Knepper L¹, Fuchs C¹, Schiffmann L¹, Ahn F², Höfler C², Leers J¹, Schröder W¹, Bruns C¹, Fuchs H¹
Institut 1 Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor-, und Transplantationschirurgie, Köln, Deutschland; **2** Technische Hochschule Köln, Köln, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716252

Introduction Minimally invasive technologies have improved outcomes after esophagectomy and the use of robotic technology in Europe is rapidly increasing. Even if robotic technology was developed to improve minimally invasive surgery, many robotic surgeons complain about ergonomics when using existing devices.

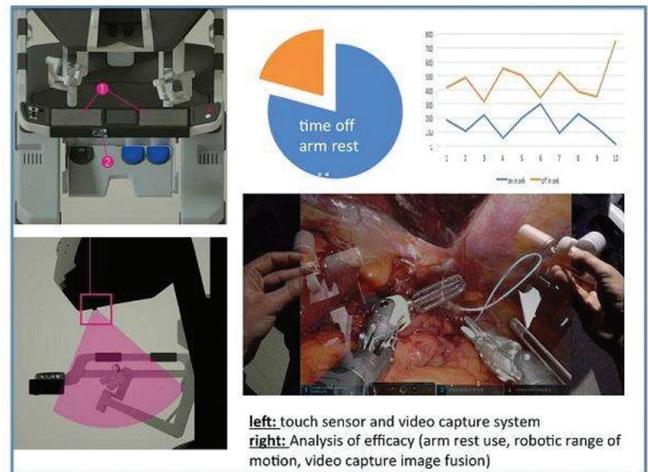
Aim Aim of this study is to evaluate the ergonomics of the newest robotic technology in a center of excellence for upper gastrointestinal surgery.

Methods Starting 02/2017 the latest available robotic system (davinci xi) was introduced at our academic center (certified center of excellence for surgery of the upper gastrointestinal tract, n>300 esophageal cases/year). Surgeons ergonomics were studied using a standardized video capture and touch sensor protocol (► Fig 1). Data recorded were analyzed to study whether the new robotic system was used in an ergonomic fashion throughout robotic esophageal surgery.

Results From 02/2017 - 09/2019, a total of 105 mainly upper gastrointestinal robotic cases including 52 Esophagectomies for cancer and 25 Heller Myotomies were performed. All cases were performed safely without operation-associated intraoperative complications.



► Fig. 1 Standardized video capture and touch sensor protocol.



► Fig. 2

Even though experienced robotic console surgeons used the robotic device, the davinci xi arm rest was used in less than 25% of surgery time (► Fig. 2) Video documentation using the new technology is provided to showcase the dilemma.

Conclusion Robotic technology allows for safe minimally invasive upper gastrointestinal operations. Further development in robotics should focus on improvement of surgeons ergonomics.

PCh 003 Technique of open and minimally-invasive intrathoracic reconstruction following esophagectomy - an expert consensus based on a modified Delphi process

Autoren Bartella I¹, Bruns C², Schröder W²
Institut 1 Marienhospital, Aachen, Deutschland; **2** Uniklinik Köln, Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716253

Background In recent years, minimally invasive Ivor Lewis (IL) esophagectomy with high intrathoracic anastomosis has emerged as surgical standard of care for esophageal cancer in expert centers. Alongside this process, many divergent technical aspects of this procedure have been devised in different centers. This study aims at achieving international consensus on the surgical steps of Ivor Lewis reconstruction using Delphi methodology.

Methods The expert panel consisted of specialized esophageal surgeons from 8 European countries. During a two-round Delphi process, a detailed analysis and consensus on key steps of intrathoracic gastric tube reconstruction (IL esophagectomy) was performed.

Results Response rates in Delphi rounds 1 and 2 were 100% (22 of 22 experts) and 83.3% (20 of 24 experts), respectively. Three essential technical areas of intrathoracic gastric tube reconstruction were identified: First, optimizing vascularization of the gastric conduit, second, gastric mobilization, tube formation and pull-up, and third, anastomotic technique. In addition, three main techniques for minimally invasive intrathoracic anastomosis are currently practiced:

- (1) end-to-side circular stapled,
- (2) end-to-side double stapling, and
- (3) side-to-side linear stapled technique.

The step-by-step procedural analysis unveiled common approaches but also different expert practice.

Conclusion This precise technical description may serve as a clinical guideline for intrathoracic reconstruction after esophagectomy. In addition, the results may harmonize the technical evolution of this complex surgical procedure and thereby facilitate surgical training.

PCh 006 Clinical and functional outcome following robotic myotomy with partial fundoplication in patients with achalasia

Autoren SM Rabe, Mehdorn M, Buchloh D, Jansen-Winkeln B, Gockel I, Niebisch S

Institute 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716254

Introduction The minimal invasive myotomy with partial fundoplication for symptomatic patients with achalasia is the gold-standard. It has been established as a safe and effective procedure in the past decades. With the rise of robotic-assisted surgery in recent years, studies comparing both procedures have shown similar short-term results with a lower rate of intraoperative esophageal perforations in patients treated robotically. However, due to a lack of long-term results providing clinical and functional outcomes, our aim was to investigate a collective undergoing robotic-assisted surgery providing pre- and postoperative established symptom score und high-resolution manometry.

Methods All patients underwent clinical, endoscopic, radiological und manometric investigation to verify the diagnosis of achalasia. High-resolution manometry was performed preoperatively und 6 months following surgery und was categorized according to the current Chicago-Classification (v3.0). Furthermore, we used the Eckhardt Score to evaluate symptomatic outcome. All patients underwent robotic-assisted myotomy with partial anterior fundoplication using the DaVinci Xi surgical system (Intuitive, Sunnyvale, California, USA).

Results We analyzed 35 consecutive robotic procedures for achalasia between September 2017 und September 2019. Included were 18 male und 17 female patients with median age of 48 years. All patients showed a significant improvement of symptoms subjectively with a significant decrease of the Eckhardt score from 8 preoperatively to 3 postoperatively. The postoperative lower esophageal resting pressure (LESP) und residual pressure (4s-IRP) was significantly reduced in all patients (median LESP 40,6 mmHg vs. 11,9 mmHg; median 4s-IRP 29,6 mmHg vs 10 mmHg). There was no event of intraoperative esophageal perforation oder conversion to open surgery.

Conclusion Our data support the feasibility und effective robotic approach for the surgical treatment of achalasia. Although, our data are based on a short-term follow up, our results are non-inferior to the reported laparoscopic approach. Further investigations in larger prospective multicenter studies are needed to verify a potential superiority of the robotic approach.

PCh 008 Die Rolle von systemischem Interleukin 10 und 17A bei Adenokarzinomen des Ösophagus

Autoren Karstens KF¹, Kempiski J², Giannou A², Freiwald E³, Reeh M¹, Tachezy M¹, Izbicki J¹, Lohse A², Gagliani N^{1,2}, Huber S², Pelczar P²

Institut 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 1. Medizinische Klinik, Hamburg,

Deutschland; 3 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für medizinische Biometrie und Epidemiologie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716255

Einleitung Reflux ist einer der Risikofaktoren für Adenokarzinome des Ösophagus (EAC), der von einer chronischen Entzündung begleitet wird. EACs zeigen eine ansteigende Inzidenz und die Überlebensraten sind weiterhin schlecht. Einer der Hauptgründe für die schlechte Prognose ist die erst späte Diagnose in fortgeschrittenen Stadien sowie das Auftreten von Fernmetastasen.

Ziele Mit dieser Studie wollten wir untersuchen, ob das Auftreten von systemischen Entzündungsmediatoren (Interleukine; IL) einen Einfluss auf die Prognose hat.

Methodik Im Serum von 43 EAC Patienten, ohne neoadjuvante Therapie, wurde die systemische Expression von pro- und anti-inflammatorischen Parametern (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A und IL-22) mittels Durchflusszytometrie

gemessen. Serumproben von 43 Probanden, die entsprechend ihres Alters und Geschlechts gleich verteilt waren, wurden als Kontrolle benutzt. Eine Korrelation der experimentellen Daten mit klinischen und pathologischen Parametern wurde durchgeführt.

Ergebnisse Erhöhtes systemisches IL-6 ($p=0.044$) und erniedrigtes IL-17A ($p=0.002$) wurden signifikant häufiger bei EAC Patienten gefunden. Erhöhtes systemisches IL-10 fand sich zudem in fortgeschrittenen T Stadien ($p=0.020$). Des Weiteren zeigte sich eine deutliche Erhöhung des systemischen IL-10s bei Patienten mit Lebermetastasen ($p < 0.001$). Jedoch fand sich in der multivariaten Analyse nur bei erniedrigtem IL-17A ein Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Schlussfolgerung Systemisches IL-6 und IL-17A unterscheiden Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus von Gesunden. Während zirkulierendes IL-17A mit einer eingeschränkten Prognose verbunden zu sein scheint, vermag zirkulierendes IL-10 EAC Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung zu identifizieren.

PCh 009 Interdisziplinäre Herausforderung Aorto-ösophageale Fisteln: erste Ergebnisse eines individualisierten mehrschrittigen Behandlungskonzepts

Autoren Helmedag M¹, Eickhoff R¹, Lambert A¹, Heise D¹, Grommes J², Jacobs M², Neumann UP¹, Klink C¹

Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Uniklinik der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; 2 Klinik für Gefäßchirurgie, Uniklinik der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716256

Einleitung Aorto-ösophageale Fisteln (AEF) sind eine seltene aber schwere und lebensbedrohliche Erkrankung des Mediastinums. Insbesondere sind AEF in Gegenwart von infizierten Stentgrafts, z.B. nach thorakalem endovaskulärer Aortenrenersatz (TEVAR) nur durch ein mehrstufigen interdisziplinäres Therapiekonzept heilbar.

Ziele Es werden erste Ergebnisse unseres vierstufigen Konzeptes vorgestellt, das aus der überbrückenden TEVAR, der Ösophagektomie, der vollständigen Stententfernung mit anschließendem totalen bovinen Tuben-Aortenersatz (TBTAR) und schließlich der Ösophagealrekonstruktion nach individuellem Zeitplan besteht.

Methodik Es wird eine Fallserie aller Patienten, die o.g. Behandlungskonzept der AEF aus unserer Klinik seit 2015 erhalten haben, vorgestellt. Retrospektiv wurden Gesamtüberleben, die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung, die Krankenhausaufenthaltsdauer bis zur Entlassung, die Komplikationen nach Clavien-Dindo Score, sowie die Vervollständigung der chirurgischen Therapie und weitere Parameter ausgewertet.

Ergebnis Seit 2015 wurden vier Patienten als vierstufiges Konzept mit AEF in unserer Klinik behandelt. Die 30-Tage-Sterblichkeit lag bei 0%, die Gesamtüberlebenszeit nach einem Jahr bei 75%. Alle Patienten überlebten mehr als 5 Monate und konnten nach TEVAR und Ösophagektomie entlassen werden. TBTAR konnte bei zwei von vier Patienten (50%) durchgeführt werden. Die ösophageale Rekonstruktion wurde bei allen Patienten abgeschlossen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug $20,3 \pm 1,7$ Monate.

Schlussfolgerung Insbesondere ist das Akutmanagement der AEF mit dem beschriebenen Behandlungskonzept zufriedenstellend. Dennoch bleibt die Wiederherstellung des Kreislaufsystems und des Verdauungstrakts eine große Herausforderung mit einer weiterhin hohen Morbidität verbunden. Das beschriebene gestaffelte vierstufige Therapiekonzept erscheint zur Reduktion des Traumas des einzelnen chirurgischen Schritts vielversprechend und kann entsprechend des Allgemeinzustandes des Patienten zur Individualisierung des Behandlungsablaufs verwendet werden. Die immer gelungene Rekonstruktion des Verdauungstraktes zeigt, dass ein Wechsel der Therapiestrategie auf ein palliatives Konzept mit guten Ergebnissen durchgeführt werden kann.

PCh 010 Analyse des perioperativen Verlaufs nach transthorakaler Ösophagusresektion: Vergleich zwischen der offenen, der laparoskopisch assistierten und der robotisch assistierten Technik

Autoren [Benedix F, Lorenz E, Croner R](#)

Institute 1 [Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0040-1716257](#)

Einleitung Ösophagusresektionen zählen unverändert zu den anspruchsvollsten chirurgischen Eingriffen. Bei Anwendung der minimal invasiven Technik kann die postoperative Komplikationsrate, insbesondere die Häufigkeit pulmonaler Komplikationen reduziert werden. Die robotische Chirurgie scheint eine weitere Verringerung der postoperativen Morbidität zu ermöglichen.

Methodik In einer retrospektiven Analyse wurden alle konsekutiven Patienten, die sich in einem 4-Jahres Zeitraum an der Uniklinik Magdeburg einer elektiven Ösophagusresektion mit intrathorakaler Anastomose in offener und minimal invasiver Technik (nur Hybrid-Technik) unterzogen hatten, berücksichtigt. Fokus der Untersuchung lag auf der Analyse des perioperativen Verlaufs einschließlich der postoperativen Komplikationen.

Ergebnis Insgesamt konnten 107 Patienten berücksichtigt werden, davon waren 92,5 % männlich. Das mediane Alter betrug 63 Jahre, ein Adenokarzinom lag bei 61,6 % vor. Einer Vorbehandlung unterzogen sich 79,4 %. Bei 31,8 % erfolgte ein laparoskopisch, bei 29,9 % robotisch assistierter Eingriff. Im Vergleich zur offenen Technik zeigten sich in der minimal invasiven Gruppe eine geringere mediane ITS- bzw. Krankenhausverweildauer sowie eine geringere postoperative Morbidität. Die größten Unterschiede fanden sich für folgende Parameter: Pneumonie, kardiale Komplikationen, Sepsis und Delir. Bei den chirurgischen Komplikationen wurden seltener ein Chylothorax sowie eine Leckage beobachtet. Die R0 Rate war vergleichbar, die mediane Anzahl der entnommenen LK jedoch höher in der MIC Gruppe. Bei Vergleich der laparoskopisch und robotisch Operierten zeigte sich für letztere eine niedrigere Rate an gastralen Entleerungsstörungen (DGE) sowie eine geringere ITS- und KH-Verweildauer. Nachteilig waren eine längere OP-Zeit sowie die höchste Rate an postoperativen Zwerchfellhernien.

Schlussfolgerung Bei Durchführung der Ösophagusresektion in minimal invasiver Hybrid-Technik bestätigte sich die Reduktion der postoperativen Morbidität. Für die Operation in robotisch assistierter Hybrid Technik konnte eine weitere Absenkung der Hospitalisierung sowie eine geringere Rate an DGE bei jedoch längerer OP Zeit beobachtet werden. Auffallend war eine Zunahme der Rate an postoperativen Zwerchfellhernien.

PCh 011 Chylothorax als Komplikation nach transthorakaler Ösophagusresektion: Inzidenz, Risikofaktoren und Management

Autoren [Benedix F, Gaenge M, Lorenz E, Croner R](#)

Institute 1 [Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0040-1716258](#)

Einleitung Der Chylothorax nach ösophagus-chirurgischen Eingriffen repräsentiert eine seltene aber ernsthafte Komplikation. Problematisch ist der Verlust von fett- und proteinreicher Flüssigkeit sowie immunkompetenten Zellen. Dies kann bei den oft mangelernährten Patienten zu schweren nutritiven und metabolischen Störungen führen.

Methodik In einer retrospektiven unizentrischen Analyse wurden alle Patienten, die sich in einem Zeitraum von 2008 bis 2019 an der Uniklinik Magdeburg einer elektiven Ösophagusresektion unterzogen hatten, berücksichtigt. Fokus der Untersuchung lag auf der Analyse der Inzidenz sowie der Risikofaktoren eines postoperativen Chylothorax. Zusätzlich wurde die Art der Behandlung und die Auswirkung der thorakalen Chylusfistel auf den postoperativen Verlauf untersucht. Bei keinem Patienten erfolgte eine prophylaktische Ligatur des Ductus thoracicus.

Ergebnisse Insgesamt konnten 287 Patienten für die Analyse berücksichtigt werden. Die Inzidenz eines postoperativen Chylothorax betrug 13,7 %. Das Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms (PEC) sowie eine neoadjuvante Radiochemotherapie (nRCT) konnten als Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikation detektiert werden. In der Mehrzahl der Fälle (85,4 %) war eine konservative Therapie (total parenterale Ernährung, MCT Diät, Octreotid Gabe) des Chylothorax erfolgreich. Wegen einer persistierenden Chylusfistel musste bei den verbleibenden Patienten eine radiologische Intervention bzw. Re-Operation mit Umstechung des Ductus thoracicus durchgeführt werden. Das Auftreten eines postoperativen Chylothorax war in der vorliegenden Untersuchung mit einer Erhöhung der perioperativen Morbidität sowie einer Verlängerung der postoperativen Verweildauer assoziiert.

Schlussfolgerungen Die Inzidenz eines postoperativen Chylothorax war in der vorliegenden Analyse höher im Vergleich zu anderen Studien. Das Auftreten einer Chylusfistel beeinträchtigt erheblich den postoperativen Verlauf der betroffenen Patienten. In der Mehrzahl der Fälle kann der Chylothorax mittels konservativer Therapiemaßnahmen erfolgreich behandelt werden. Da insbesondere Patienten mit einem PEC und nach nRCT ein erhöhtes Risiko besitzen, ist eine prophylaktische Ligatur im Rahmen des Primäreingriffs zu empfehlen.

PCh 012 Frühpostoperatives und Langzeit-onkochirurgisches Outcome in der Colon-Karzinom (Ca)-Chirurgie in Abhängigkeit von einem manifesten Diabetes-mellitus (DM) - Interimsergebnisse

Autoren [Kreyer R¹, Otto R², Wolff S¹, Gastinger I², Lippert H², Croner RS, Meyer F¹](#)

Institut 1 [Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.; Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland](#); 2 [Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg, AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin GmbH, Magdeburg, Deutschland](#)
DOI [10.1055/s-0040-1716259](#)

Ziel Erueierung des DM-Einflusses auf das früh-postop./Langzeit-onkochir. Outcome nach Colon-Ca-Operation.

Methodik Prospektive Multicenter-Observationsstudie mit 68 Items incl. prä-/peri-/postop. Faktoren/Parametern sowie histolog. Befunden von Patienten mit primärer Diagnose Colon-Ca von 2009-2011. Das früh-postop. Outcome umfasste die Morbidität (insbes. spezif./allg. Komplikationsraten)/Hospitalletalität, das Langzeit-onkochir. Outcome die 5-Jahres(J)-"overall-survival" (5-J-OS), 5-J-"disease-free survival" (5-J-DFS) & 5-J-"local-recurrence-rate" (5-J-LRR).

Ergebnisse Insgesamt wurden 9.167 Patientenerfasst, unterteilt wie folgt: 20,5% DM- (davon 37,8% insulinpflichtig) & 79,5% Non-DM-Patienten (Altersstreuung DM-/Non-DM: 34-97/18-98 Jahre; Geschlechtsverhältnis [männlich: weiblich]: 52,9/47,1% vs. 56,2/43,8%). Die initial höhere Progressionsrate der Tumor(Tu)erkrankung ($P=0,018$) ebenso wie die, entsprechend der UICC-Klassifikation, fortgeschrittenen Tu-Stadien fanden sich tendenziell bei den DM-Patienten ($P=0,293$). Des Weiteren zeigten DM-Patienten ein deutlich schlechteres ASA-Scoring ($P < 0,001$). Bei einer Gesamt-Morbidität von 35,8% waren bei den DM-Patienten signifikant mehr allg. Komplikationen zu eruieren ($P < 0,001$), jedoch nur tendenziell mehr spezif. Komplikationen ($P=0,224$). Bei einer Gesamt-Hospitalletalität von 4,2% war bei DM-Patienten eine signifikant höhere Rate ($P < 0,005$) zu verzeichnen. Im Vergleich zu den Non-DM-Patienten (59,7%) wiesen die DM-Patienten (49,8%) ein signifikant niedrigeres 5-J-OS auf ($P < 0,001$). Ein ebenso markant schlechteres 5-J-DFS findet sich gleichermaßen wieder bei den DM-Patienten (57,7%) vs. Non-DM (67,6%; $P < 0,001$) - kein Unterschied in der sehr niedrigeren 5-J-LRR (2,4% vs. 2,8%; $P=0,664$). Die multivariate Analyse identifizierte DM als unabhängigen Faktor für ein schlechteres OS (HR=1,24 [95-CI: 1,10-1,38]; $P < 0,001$) & schlechteres DFS (HR=1,23 [95-CI: 1,07-1,41]; $P=0,004$).

Schlussfolgerung Die höhere, insbesondere allg. Komplikationsrate sowie das schlechtere 5-J-OS & das niedrigere 5-J-DFS fanden sich jeweils bei DM-Patienten. Weiterführend sollten der Einfluss der Insulinabhängigkeit & das bei

Diabetikern erhöhte Risikopotenzial (weitere Begleiterkrankungen, insbes. kardiopulmonal) diskutiert werden.

PCh 013 Mit Ac2-26 beladene Nanopartikel erleichtern die postoperative Erholung in einem Murinen Morbus Crohn Modell

Autoren Vieregge V¹, Walter RL¹, Miltschitzky E¹, JH Lee², Friess H¹, Kamaly N³, Reischl S¹, Neumann PA¹

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland; 2 University of Copenhagen, Department of Micro- and Nanotechnology, Kopenhagen, Dänemark; 3 Imperial College London, Department of Chemistry, London, Vereinigtes Königreich

DOI 10.1055/s-0040-1716260

Einleitung Morbus Crohn (MC) ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Episoden von schwerem Durchfall und abdominalen Schmerzen. Bis zu 80% der Patienten mit MC müssen sich mindestens einmal im Leben operiert werden. Eine gestörte Anastomosenheilung ist mit einer signifikanten Morbidität verbunden und tritt in bis zu 30% der Fälle auf. Annexin A1 ist ein anti-inflammatorisches durch Glucocorticoide induziertes Protein das wir bereits zur Induktion von intestinalen Wundheilungsprozessen verwendet haben.

Ziele Untersuchung der perioperativen systemischen und oralen Verabreichung von Annexin A1 in Form eines mit seinem funktionellen Peptid Ac2-26 beladenen Nanopartikeln (Ac2-26NP) während der Anastomosenheilung unter experimenteller Kolitis.

Methodik Alle Versuche wurden von den Behörden genehmigt. Die Induktion der Kolitis erfolgte durch intrarektale Verabreichung von 1,25% Trinitrobenzolsulfonsäure (TNBS). Mittels mikrochirurgischer Technik wurde eine End-zu-End-Anastomose mit 12 Einzelknöpfen mit 9/0 bei 78 Balb/c-Mäusen angelegt. Die Behandlungsgruppen erhielten eine perioperative intraperitoneale oder orale Gabe von Ac2-26NP. Die Anastomosenheilung wurde am 3. und 7. postoperativen Tag mittels Endoskopie, Histologie, Berstungsdruck-Messungen und einem Adhäsionscore bestimmt. Für die statistische Analyse wurden sowohl T-Tests als auch Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant angesehen.

Ergebnis TNBS induziert eine signifikante Kolitis im distalen Kolon sowie an der Anastomose und war mit einer beeinträchtigten Anastomosenheilung verbunden. Die perioperative systemische Verabreichung von Ac2-26NP führte zu einem signifikant verringerten postoperativen Gewichtsverlust im Vergleich zur Kontrolle (p = 0,0478, postOpTag 4). Die perioperative orale Verabreichung von Ac2-26NP zeigt eine signifikante Verringerung der lokalen Entzündung am Tag der Operation (p = 0,0014).

Schlussfolgerung Die systemische Verabreichung von Ac2-26-NP verbesserte die perioperative Erholung, während die orale Verabreichung eine Verringerung der lokalen Entzündungsaktivität zeigt. Eine kombinierte orale und systemische Behandlung könnte eine vielversprechende perioperative Behandlungsstrategie für Crohn-Patienten während der Operation sein.

PCh 014 Präoperative Darmdekontamination mit Paromomycin und Metronidazol reduziert postoperative infektiöse Komplikationen in der Kolorektalchirurgie

Autoren Mehdom M¹, Lübbert C², Gockel I¹, Jansen-Winkeln B¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Leipzig - AöR, Abteilung für Infektiologie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716261

Hintergrund Die infektiösen Komplikationen (Wundinfektionen, intraabdominelle Abszesse, Anastomoseninsuffizienzen) stellen das größte Problem in der Kolorektalchirurgie dar. Registerauswertungen konnten bei Verwendung oraler

Antibiotika eine Senkung dieser Komplikationen beschreiben. Hier untersuchen wir diesen Effekt im Rahmen einer kontrollierten Fall-Kontroll Studie.

Patienten und Methoden Im Zeitraum von Januar 2019 bis Januar 2020 wurden prospektiv 101 Patienten mit kolorektalen Resektionen eingeschlossen und die infektiösen Komplikationen erfasst (Interventionsgruppe=IG). Die Patienten erhielten am Tag vor der Operation eine orale Darmlavage mittels Polyethylenglycol und nachfolgend 4g Paromomycin sowie 1g Metronidazol oral. Die intraoperative einmalige Antibiotikaprophylaxe erfolgte mit 1g Ertapenem. Nach Abschluss des Studienzeitraums matchten wir das Studienkollektiv retrospektiv mit Patienten aus unserer Klinik, welche zwischen 2016 und 2018 operiert worden waren, anhand des Geschlechts, Alters, BMIs, ASA Scores, Eingriffs und der Hauptdiagnose (Kontrollgruppe=KG).

Ergebnis Wir schlossen 101 Patienten ein und konnten 92 erfolgreich matchen. Es wurden 66 Männer und 26 Frauen eingeschlossen (Alter IG 63.17y (±12.8); KG 62.68y (±4.2); p = 0.748). Es wurden in beiden Gruppen 85.9% der Eingriffe laparoskopisch und 14.1% offen chirurgisch durchgeführt. Häufigste Resektionen waren Sigmaresektion (32.6%), Rektumresektion (27.5%) und Hemikolektomie rechts (25%). In der IG waren 16.3% infektiöse Komplikationen gegenüber 30.4% in der KG zu verzeichnen (OR 0.536; 95% 0.307-0.935). Dabei waren am häufigsten subcutane Wundinfektionen (9.7% vs 19.6%; OR 0.500; 95% CI 0.237-1.054), gefolgt von Anastomoseninsuffizienzen (7.3% vs 11%; OR 0.667; 95% CI 0.249-1.788). Der stationäre Aufenthalt war in der IG mit 12.24 Tagen gegenüber 15.25 Tagen der KG kürzer (p = 0.057).

Es gab keinen Unterschied in den Gruppen bezüglich postoperativer Diarrhoen oder C. difficile Enteritis (1.1% vs 2.2%). Unerwünschten Nebenwirkungen auf Grund der Antibiotikaaufnahme traten nicht auf.

Schlussfolgerung Der Einsatz von Paromomycin und Metronidazol in Kombination mit Ertapenem senkt effektiv die infektiösen Komplikationen nach kolorektalchirurgischem Eingriff.

PCh 015 Entwicklungen in der chirurgischen Behandlung der akuten Appendizitis - Eine deutschlandweite Auswertung DRG-basierter Fallzahlen

Autoren Stöß C¹, Nitsche U¹, Neumann PA¹, Kehl V², Wilhelm D¹, Busse R³, Friess H¹, Nimptsch U³

Institut 1 Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland; 2 Technische Universität München, Münchner Studienzentrum, München, Deutschland; 3 Technische Universität Berlin, Fachbereich Management im Gesundheitswesen, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716262

Einführung Die Appendektomie gilt als Goldstandard in der Behandlung der akuten Appendizitis. Jedoch wird dieser Therapieansatz insbesondere im Fall der akuten unkomplizierten Appendizitis im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien, die eine antibiotische Erstlinienbehandlung befürworten, zunehmend in Frage gestellt.

Ziele Ziel war es, die aktuellen Entwicklungen der chirurgischen Fallzahlen unter Berücksichtigung der Einteilung in akute unkomplizierte und komplizierte Appendizitis darzustellen.

Methodik Für die vorliegende Studie wurde die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) ausgewertet, um die zeitlichen Entwicklungen sowie die Mortalität und Morbidität der chirurgischen Behandlung der akuten Appendizitis in Deutschland von 2010 bis 2017 zu analysieren. Einbezogen wurden alle Patienten, die in Deutschland bei akuter Appendizitis appendektomiert wurden. Die Berechnungen wurden mit SAS Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Ergebnisse Es wurden 865.688 Patienten eingeschlossen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums zeigte sich ein relativer Rückgang der Fallzahlen von 9,8% (2010: 113.614 Fälle; 2017: 102.464 Fälle), bedingt durch einen abnehmenden Anteil an Operationen bei unkomplizierter Appendizitis (82% im Jahr

2010 gegenüber 78% im Jahr 2017). Die Zahl der Appendektomien bei komplizierter Appendizitis stieg dagegen von 18% (n = 20.479) auf 22% (n = 22.558). Die Krankenhausmortalität lag für die gesamte Studienpopulation bei 0,16% im Jahr 2010 verglichen mit 0,12% im Jahr 2017. Im gleichen Zeitraum sank im Fall einer unkomplizierten Appendizitis die Krankenhausmortalität von 0,06% auf 0,03% und bei Vorliegen einer komplizierten Appendizitis von 0,62% auf 0,42%. **Schlussfolgerung** Der Rückgang der Fallzahlen lässt vermuten, dass Patienten mit einer akuten Appendizitis vermehrt primär antibiotisch therapiert werden. Im gleichen Zeitraum ist ein Anstieg der komplizierten Appendicitiden zu verzeichnen. Ob dies durch eine zeitliche Verzögerung der Appendektomie bei primärer antibiotischer Therapie bedingt ist, bleibt zu diskutieren. Unabhängig davon zeigen die Daten, dass die Krankenhausmortalität und -mortalität gesunken sind, was auf eine verbesserte chirurgische Versorgungsqualität schließen lässt.

PCh 016 Morbidität und Mortalität der kolorektalen Chirurgie bei Patienten mit Leberzirrhose - eine retrospektive Analyse von 54 Fällen

Autoren van Beekum C, Beckmann C, Dohmen J, von Websky M, Stoffels B, Glowka T, Kalf J, Vilz T

Institute 1 Universitätsklinikum Bonn, Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716263

Einleitung Trotz diverser Scores zur Evaluation der Morbidität und Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose, sind Daten zur spezifischen Risikobewertung viszeralchirurgischer Eingriffe bei zirrhotischen Patienten rar. Insbesondere gibt es bisher keine Studie, die sich auf das Outcome von Patienten mit Leberzirrhose nach kolorektalchirurgischen Eingriffen fokussiert.

Ziele Durch diese retrospektive Analyse wollen wir die Komplikationsrate sowie die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose nach kolorektalchirurgischen Operationen genauer untersuchen. Hierdurch soll ein klareres Bild der Pitfalls in der kolorektalen Chirurgie bei Patienten mit Leberzirrhose erzeugt werden.

Methodik Es wurden 54 Patienten in verschiedenen Stadien der Leberzirrhose untersucht, bei denen zwischen 1996 - 2018 elektiv oder notfallmäßig eine kolorektalchirurgische Operation durchgeführt wurde. Evaluiert wurden die perioperative Morbidität und Mortalität sowie der Art der aufgetretenen Komplikation.

Ergebnis 37% der Patienten starben während der Operation oder innerhalb von 30 Tagen postoperativ (Dindo/Clavien V). 23,1% der Patienten erlitten schwerwiegende Komplikationen (Dindo/Clavien >IIIb). Dabei hatten Patienten, die im Notfall operiert wurden (p = 0,023) sowie Patienten in den Stadien Child B und C, signifikant häufiger schwerwiegende Komplikationen (p = 0,04). Auch der ASA-Score korrelierte signifikant mit schwereren Komplikationen (p = 0,013). Bei 53,7% der Patienten wurde eine primäre Anastomose hergestellt, die Anastomoseninsuffizienzrate in unserem Patientenkollektiv betrug 11,1%. Die beiden häufigsten Komplikationen waren transfusionspflichtige Blutungen (51,1%), bzw. hämodynamische Instabilität durch Blutung oder Sepsis (44,4%). In der multivariaten Analyse stellte sich die Anlage einer primären Anastomose als größter Risikofaktor für schwerwiegende Komplikationen heraus (p = 0,042).

Schlussfolgerung Die Morbidität nach Kolorektalchirurgie bei Patienten mit Leberzirrhose wird nicht nur von der Leberfunktion sondern auch von chirurgischen Variablen beeinflusst. Aufgrund der hohen Insuffizienzrate muss die Anlage eines protektiven Ileostomas bedacht werden. Diese Patienten sollten nur in erfahrenen Zentren mit Hepatologie und Gerinnungsphysiologie behandelt werden.

PCh 017 20 Jahre endoskopische Vakuumtherapie in der Behandlung kolorektaler Defekte

Autoren Kühn F, Beger N, Wirth U, Hasenhütl S, Zimmermann J, Drefs M, Burian M, Werner J, Schiergens T

Institute 1 Klinikum der Universität München (LMU), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716264

Einleitung Die endoskopische Vakuumtherapie (EVT) wird derzeit in über 40 Ländern in der Behandlung kolorektaler Defekte angewandt. Dennoch basieren vorhandene Daten zur EVT auf einigen kleineren Patientenserien aus verschiedenen Kliniken, die unterschiedliche Methoden, Behandlungsalgorithmen und Materialien verwenden. Die Erfolgsrate der EVT liegt je nach Studie zwischen 56 und 96%, die Therapiedauer variiert zwischen 11 und 244 Tagen.

Ziele Da die EVT bereits vor 20 Jahren an unserer Klinik entwickelt und in das Komplikationsmanagement integriert wurde, sollten Effektivität, Prädiktoren und Langzeitergebnisse der EVT anhand einer großen Anzahl ambulant und stationär behandelter Patienten untersucht werden.

Methode Einschluss und Analyse von Patienten, die zwischen 2000 und 2019 an unserer Klinik aufgrund kolorektaler Defekte mittels EVT behandelt wurden. Die statistische Analyse der prospektiv geführten Datenbank erfolgte mit SPSS 25.0.

Ergebnisse Insgesamt wurden 281 Patienten (66% Männer, 34% Frauen) in einem medianen Alter von 65 Jahren (Range: 18-96) aufgrund verschiedener kolorektaler Defekte mit EVT behandelt, wobei der Anteil extern zugewiesener Patienten 21% betrug. Bei 234 der 281 Patienten (83%) war die ursprüngliche Operation aufgrund eines Malignoms durchgeführt worden und 228 Patienten (81%) wurden mit einem ASA-Score III oder höher klassifiziert. Die häufigste Indikation für eine EVT war die Anastomoseninsuffizienz nach rektaler oder rektosigmoidaler Resektion (67%) gefolgt von der Hartmannstumpfsuffizienz (20%). Die mittlere Anzahl der Schwammeinlagen betrug 9 (Range: 1-65) mit einem mittleren Wechselintervall von 3 Tagen (Range: 0-4). Die mediane Therapiedauer betrug 25 Tage (Range: 1-258). Insgesamt war die EVT bei 256 von 281 Patienten (91%) erfolgreich. Als häufigste Komplikation trat eine lumenale Stenose auf (6%). Die EVT wurde bei den meisten Patienten (98%) stationär begonnen. Bei 49% der Patienten konnte die EVT im Verlauf ambulantisiert werden.

Schlussfolgerung In dieser ersten größeren Studie erweist sich die EVT als sichere und wirksame Behandlungsoption für kolorektale Defekte. Um die Dauer des Krankenhausaufenthalts zu verkürzen, kann die EVT auch als ambulante Behandlung durchgeführt werden.

PCh 018 Hyperspektralimaging bei Ileoanal-Pouch-Operationen

Autoren Jansen-Winkel B¹, Takoh JP¹, Köhler H², Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland; 2 ICCAS, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716265

Einleitung Die Ileoanale Pouch-Anlage nach Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa oder familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) ist eine herausfordernde Operation, gerade die Mobilisation des Pouches ins kleine Becken kann durch die Gefäße (Ileokolische Äste oder Mesenterica-superior Äste) kompliziert sein. Teilweise müssen diese Gefäße zur Längengewinnung durchtrennt werden. Dabei ist die gute Durchblutung des Pouches Voraussetzung für ein gutes Einheilen. Und ein gut verheiltes Pouch ist die Voraussetzung für eine gute spätere Funktion.

Material und Methode Mit der hyperspektral-Bildgebung (HSI) werden Wellenlängen zwischen 500 und 1000 nm zusätzlich zu dem sichtbaren Licht ausgewertet und anhand von spezifischen Reflexmustern können u.a. die Durchblutung und die Perfusion untersucht werden.

Wir haben 20 Patienten mit Pouchanlage in einem medianen Alter von 33 Jahren (16-62 Jahre) prospektiv untersucht und den Pouch vor Anastomosierung mit der HSI-Kamera analysiert. Die Perfusion wurde intraoperativ an 4 definierten Stellen des J-Pouches gemessen.

Ergebnisse Die Perfusion in den gemessenen Abschnitten zeigte in allen Patienten eine gute Perfusion und Sauerstoffsättigungswerte von über 75%. Dabei ist bemerkenswert, dass der Scheitelpunkt eine breitere Streuung der Messparameter auswies als die proximalen und distalen Werte. Die Anstomosenregion wies eine signifikant geringere Perfusion auf, als die übrigen Messparameter. Der Gewebs-Wasser-Index zeigte sich bei den Re-Pouch-Operationen im Vergleich zu den Primär-OPs signifikant erhöht. Klinisch zeigten sich drei kleine postoperative Nahtdehiszenzen in der Re-Pouch-Gruppe, die mit Endo-Sponge behandelt werden konnten und ein kleiner intraoperativer Pouch-Einriss, der ebenso mittels primärer Endo-Sponge-Therapie komplikationslos ausheilte.

Schlussfolgerung Die Pouch-Durchblutung war bei allen Operationen gut und so kam es bei den Primär-Operationen zu keiner postoperativen Insuffizienz der Ileo-Pouch-analen Anastomose. Die Re-Pouch-Operationen hatten hingegen eine Insuffizienzrate, die sich auch in der Literatur wiederfindet. Die HSI ist eine gute intraoperative Methode um den Pouch vor Anastomose zu überprüfen.

PCh 019 Bestimmung der idealen Anastomosenposition bei kolorektalen Resektionen mit der Hyperspektralbildgebung (HSI)

Autoren Jansen-Winkel B¹, Dvorak M¹, Barberio M¹, Mehdorn M¹, Köhler H², Niebisch S¹, Maktabi M², Chalopin C², Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland; 2 ICCAS, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716266

Zielsetzung Die Festlegung der Resektionsgrenze bei kolorektalen Resektionen erfolgt bisher durch die Erfahrung des Operateurs und die makroskopische Beurteilung der Kolonperfusion im Bereich des durchtrennten Mesokolons. Mit der Hyperspektral (HSI) - Kamera kann kontaktlos die Gewebepfusion überprüft werden. So kann mit der HSI Kamera die Entscheidung des Operateurs überprüft und ggf. modifiziert werden.

Methodik Die Hyperspektralkamera kann an jedem Ortspunkt des Bildes ein komplettes Licht-Spektrum von 500 nm bis 1000 nm aufzeichnen. Die Auswertung der Wellenspektren des remittierten Lichtes lässt Rückschlüsse auf die Oxygenisierung und Perfusion des Gewebes zu.

Wir haben bei 102 konsekutiven Patienten nach zentraler Gefäßabsetzung und vor Durchtrennung der Randarkade bei Kolonresektionen die Perfusion des Darmes gemessen. In einem zweiten Schritt wurde die Randarkade durchtrennt und die chirurgische Resektionsgrenze markiert. Im Verlauf der folgenden 5 Minuten wurde jede Minute eine Hyperspektralaufnahme zur Visualisierung der Perfusion angefertigt (Abbildung 1).

Ergebnis Die Perfusionsgrenze stellt sich bei 94 von 102 Patienten mit der Hyperspektralkamera sehr genau dar, bei 8 Patienten war der Perfusionsunterschied nur mit der Auswertungssoftware darzustellen. Dabei wurde die chirurgische Resektionsgrenze nach Erstellen der Bilder in 23 Fällen nach proximal korrigiert. Der größte Abfall der Perfusion nach Devaskularisierung fand in unter 2 Minuten statt.

Schlussfolgerung Die Überprüfung der Resektionsgrenzen mit der Hyperspektralkamera liefert dem Chirurgen eine objektivierbare Entscheidungshilfe zum Festlegen der bestmöglichen Perfusion des zu anastomosierenden Kolons.

PCh 020 Defining the comprehensive genomic landscapes of pancreatic ductal adenocarcinoma using real world endoscopic aspiration samples

Autoren Semaan A^{1,2}, Bernard V², Lee J², Wong J², Swartzlander D², Stephens B², Monberg M², Sheet P³, Branchi V¹, Kalf J¹, Matthaei H¹, Maitra A², Jakubek Y³, Guerrero P²

Institut 1 Universitätsklinik Bonn, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland; 2 MD Anderson Cancer Center, Department of Translational Molecular Pathology, Houston, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 MD Anderson Cancer Center, Department of Epidemiology, Houston, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0040-1716267

Background Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has a dismal prognosis despite progress in clinically relevant molecular subtyping. Most patients are diagnosed with advanced disease at which point tumors are mostly unresectable. This leaves core biopsy or endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) as the sole source of tumor tissue for molecular characterization. Currently, these small tissue fragments are not considered suitable for genomic analysis, which is why this precious snapshot usually remains unexplored.

Material and methods Applying an EpCAM-enrichment strategy in 31 patients, we show the feasibility and reproducibility of in-depth, molecular-bar-coded, whole-exome sequencing (WES) analysis in real-world small biopsies.

Results EpCAM-enrichment resulted in a significant increase of *KRAS* mutant allele frequency (MAF) level ($p=0.02$). Validation experiments showed an excellent correlation between digital-droplet PCR and sequencing based MAF for *KRAS* and *GNAS* as well as for *MYC* amplification levels. Genomic landscape of EUS-FNA samples resembles previous pattern of high-quality tissue sources. Potentially actionable mutations were present in 30% of patients and might be used for trial inclusion. Additionally, a high tumor mutational burden (TMB) - defined as TMB >10 mutations/Mb - correlated with single-nucleotide variants in DNA damage repair genes ($p < 0.001$) and showed prognostic significance. Correspondingly, high aneuploidy increased with tumor stage ($p=0.03$) and had prognostic implications ($p=0.012$). To identify predictive biomarkers for first line chemotherapy, we developed a complexity score (CS) based on SCNAs that correlates with response to platinum-based regimens. As a proof of concept, sequential biopsies taken before treatment and at the time of progression revealed molecular alterations associated with acquired resistance to immunotherapy.

Conclusion Collectively, these results emphasize the value, feasibility and reproducibility of real-world small biopsies for molecular characterization of PDAC.

PCh 021 Umsetzung und Einfluss der S3-Leitlinie beim resezierten Pankreaskarzinom: Ergebnisse einer multizentrischen, bevölkerungsbezogenen Tumor-Registerstudie im Regierungsbezirk Oberpfalz/Bayern

Autoren Gump J¹, Kupper A², Gerken M², Klinkhammer-Schalke M², Rau BM¹

Institut 1 Klinikum Neumarkt, Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Neumarkt i.d.OPf., Deutschland; 2 Tumorzentrum Regensburg, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716268

Einleitung und Fragestellung Die S3-Leitlinie exokrines Pankreaskarzinom wurde erstmals 2007 publiziert. In einer retrospektiven populationsbezogenen Kohortenstudie wurde untersucht, inwieweit sich diese Empfehlungen für Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom im Klinikalltag niedergeschlagen haben und ob hieraus ein Benefit für die Patienten unter Beachtung weiterer Risikofaktoren resultierte.

Patienten und Methoden Basierend auf den Daten des klinischen Krebsregisters am Tumorzentrum Regensburg gingen 395 onkologisch resezierte Patienten mit einem Pankreaskarzinom in die Untersuchung ein. Die Kohorte wurde in zwei Untersuchungszeiträume vor (Gruppe 1: 2000-2007, n=88) und nach (Gruppe 2: 2008-2017, n=307) Veröffentlichung der S3-Leitlinie unterschieden. Verglichen wurden Patienten- und Tumorcharakteristika, Durchführung von Tumorkonferenzen, Operationsverfahren, postoperative Chemotherapie und Gesamtüberleben.

Ergebnisse Die Vergleichsanalyse zeigte für Gruppe 2 ein höheres Patientenalter ($p < 0,001$), eine Zunahme der Begleiterkrankungen ($p = 0,002$), sowie eine Verschiebung zu günstigeren Tumorstadien ($p = 0,022$). Die in Gruppe 1 mit 73,9% dominierende OP war die klassische partielle Duodenopancreatektomie, die in Gruppe 2 auf 32,9% sank, die pyloruserhaltende Variante stieg von 10,2% auf 32,9% an ($p < 0,001$). Die mittlere Zahl dissezierter Lymphknoten nahm von 14,5 auf 19,2 zu ($p < 0,001$). Postoperative Tumorboardvorstellungen stiegen von 32,6% in Gruppe 1 auf 87,7% in Gruppe 2 an ($p < 0,001$). In Gruppe 2 erhielten 67,1% der Patienten gegenüber 38,6% in Gruppe 1 eine adjuvante Chemotherapie ($p < 0,0001$). Das mediane Gesamtüberleben war in Gruppe 2 mit 26,9 Monaten gegenüber 19,5 Monaten in Gruppe 1 (HR 0,805; 95%-KI 0,622-1,041; $p = 0,098$) verlängert. Ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit adjuvanter/additiver Chemotherapie zeigte sich risikoadjustiert in der Gruppe 2 (HR 0,498; $p < 0,001$), nicht aber in der Gruppe 1.

Schlussfolgerung In der klinischen Routineversorgung zeigt sich eine hohe Umsetzung der Leitlinienempfehlungen ab 2008. Der angestiegene Anteil adjuvanter/additiver Chemotherapien seit 2008 liegt auf dem Niveau randomisierter Studien und scheint zudem durch verbesserte Chemotherapeutika zu einem längeren Gesamtüberleben beizutragen.

PCh 022 Evidence map of pancreatic surgery - living systematic review and meta-analysis

Autoren Probst P^{1,2}, Hüttner F^{1,2}, Meydan Ö², Büchler MW¹, Diener MK^{1,2}

Institut 1 Universität Heidelberg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Transplantationschirurgie, Heidelberg, Deutschland; 2 Universität Heidelberg, Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716269

Background Pancreatic surgery offers a large and complex field for research. To prioritize relevant future scientific projects, it is of utmost importance to identify existing evidence and uncover research gaps. Thus the aim of this project was to create a systematic and living Evidence Map of Pancreatic Surgery.

Methods PubMed, CENTRAL, and WoS were systematically searched for all randomized controlled trials (RCT) and systematic reviews (SR) on pancreatic surgery. Outcomes from every existing RCT were extracted and trial quality was assessed. RCTs and SRs on identical subjects were grouped according to research topics. A web-based evidence map modeled after a mind map was created to visualize existing evidence. A meta-analysis of specific outcomes of pancreatic surgery was performed for all research topics with more than three RCTs. For partial pancreatectomy and distal pancreatectomy, pooled benchmarks for outcomes were calculated with a 99% confidence interval. The evidence map undergoes regular updates.

Results Out of 22,496 articles reviewed, 292 RCTs on 30,218 patients and 255 SRs were included and grouped into 74 research topics. Most RCTs were from Europe (46%) and most SRs were from Asia (50%). A living meta-analysis for 21 out of 74 research topics (28%) was performed and included in the web-based evidence map. Evidence gaps were identified in 12 out of 74 research topics (16%). The benchmark for mortality was 1% (99%-CI: 1% to 2%) for partial pancreatectomy and 1% (99%-CI: 0% to 1%) for distal pancreatectomy. The benchmark for overall morbidity was 54% (99%-CI: 45% to 65%) for partial pancreatectomy and 57% (99%-CI: 38% to 88%) for distal pancreatectomy.

Conclusion The Evidence Map of Pancreatic Surgery, which is freely accessible via www.evidencemap.surgery, provides a regularly updated overview of the available literature displayed in an intuitive fashion. Clinical decision-making and evidence-based patient information are supported by the primary data provided, as well as living meta-analyses. Researchers can use the systematic literature search and processed data for their own projects and funding bodies can base their research priorities on evidence gaps that the map uncovers.

PCh 023 Die PD-1-Expression von regulatorischen T-Zellen korreliert mit positivem Nodalstatus beim Pankreaskarzinom

Autoren Seifert AM¹, Eymer A², Heiduk M¹, Decker R¹, von Renesse J¹, Welsch T¹, Reißfelder C³, Wehner R², Schmitz M², Weitz J¹, Seifert L¹

Institut 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Institut für Immunologie, Dresden, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716270

Einleitung Das Pankreaskarzinom hat mit einem 5-Jahresgesamtüberleben von nur 7% eine sehr schlechte Prognose. Bisher haben immuntherapeutische Ansätze mit der Blockade sogenannter Checkpointmoleküle in klinischen Studien beim Pankreaskarzinom keine Effektivität gezeigt. Tumor-drainierende Lymphknoten sind für die Einleitung einer anti-tumoralen Immunantwort entscheidend.

Ziele Die unterschiedlichen T-Zellsubpopulationen und deren Phänotyp sind in den drainierenden Lymphknoten des Pankreaskarzinoms nicht bekannt. Im Rahmen dieser Studie wurde die Immunkomposition verschiedener Lymphknotenregionen und ihre klinische Relevanz beim Pankreaskarzinom untersucht.

Methoden Mittels Multicolor-Durchflusszytometrie wurden Lymphknoten von drei verschiedenen Regionen (Pankreaskopf, interaortocaval, Ligamentum hepatoduodenale), bei 25 Patienten mit einem Pankreaskopfkarzinom untersucht und verschiedene T-Zellpopulationen charakterisiert. Bei 16 Patienten wurden T-Zellen des peripheren Blutes und des Primärtumors mittels Multicolor-Durchflusszytometrie analysiert.

Ergebnis Beim Pankreaskopfkarzinom wiesen CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen der tumor-drainierenden Lymphknoten vergleichbare Differenzierungsstadien auf. Speziell im Lymphknoten des Pankreaskopfes zeigten regulatorische T-Zellen eine hohe Expression von PD-1 (median 32%), die mit einem positiven Nodalstatus korrelierte (* $P < 0,05$). Auch tumorinfiltrierende regulatorische T-Zellen hatten im Vergleich zu zirkulierenden regulatorischen T-Zellen bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom eine signifikant höhere PD-1-Expression (median 68% vs. 29%; * $P < 0,05$). Die PD-1-Expression tumor-infiltrierender regulatorischer T-Zellen korrelierte ebenfalls signifikant mit einem positiven Nodalstatus (* $P < 0,05$).

Schlussfolgerung Die vermehrte Expression von PD-1 auf regulatorischen T-Zellen im tumor-drainierenden Lymphknoten und Primärtumor bei Patienten mit einem nodal-positiven Pankreaskarzinom unterstreicht das Potenzial von PD-1 als immuntherapeutische Zielstruktur bei einem ausgewählten Patientenkollektiv.

PCh 024 Small biopsies of primary and metastatic pancreatic cancers recapitulate tumoral and stromal heterogeneity

Autoren Semaan A^{1,2}, Lee J², Bernard V², Monberg M², Stephens B², Weston B³, Manoop B³, Branchi V¹, Lingohr P¹, Kalf J¹, Matthaei H¹, Maitra A², Guerrero P²

Institut 1 Universitätsklinik Bonn, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland; 2 MD Anderson Cancer Center,

Department of Translational Molecular Pathology, Houston, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 MD Anderson Cancer Center, Department of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Houston, Vereinigte Staaten von Amerika
DOI 10.1055/s-0040-1716271

Background Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) has a dismal prognosis with most patients presenting with advanced disease. With molecular subtypes of PDAC gaining clinical relevance, the ability to characterise tumor heterogeneity is of great interest. Single cell RNA (scrNA) sequencing provides the opportunity to understand multistep cancer and stroma progression at high resolution, but it has been deemed unfeasible in small biopsies like core and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspirations (EUS-FNA) so far.

Material and methods After tissue dissociation, small biopsies of 4 primary tumors and 4 metastases were processed by a droplet-based scrNA technology (10X). A total of 31,130 cells were analyzed using Seurat to comprehensively characterize epithelial and stromal cells amongst lesion types.

Results Epithelial cells (46.17%) were most commonly represented, followed by T cells (28.52%), and myeloid cells (12.79%), whereas natural killer (NK) cells (5.19%), endothelial cells (1.31%), fibroblasts (1.28%), and dendritic cells (DC, 0.51%) were less frequently found. Subgroup analysis revealed that cell phenotypes were largely equally represented across primary and metastatic lesions. This suggests that the composition of the tumor microenvironment across disease stages is not significantly different. By applying previously identified molecular subtypes of PDAC including Bailey, Collison, and Moffit gene sets, we were able to itemize the contributions of cell type to transcriptomic classifications. This revealed that the Moffit molecular subtypes of classical and basal cells was more specific with identifying cells of cancer origin. Trajectory inference of stromal cells revealed the evolution of an immunosuppressive environment, while epithelial cells demonstrate divergence of basal-like subtype with enrichment of interferon response and metastatic related pathways including epithelial-mesenchymal transition and cell migration.

Conclusion Our work demonstrates the feasibility of single cell sequencing from real-world small biopsies. We reveal substantial cellular heterogeneity and uncover molecular subtypes and cell type specific pathways enriched during metastatic progression at single-cell resolution.

PCh 025 Aberrante rechte Leberarterien haben keinen Einfluss auf Komplikationsraten und onkologische Radikalität der Pankreaskopfresektion

Autoren Pyras C¹, Herzog T², Lukas C³, Tannapfel A⁴, Janot M², Uhl W², Belyaev O²

Institut 1 St. Josef-Hospital, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bochum, Deutschland; 2 St. Josef Hospital, Ruhr Universität Bochum, Chirurgie, Bochum, Deutschland; 3 St. Josef Hospital, Ruhr Universität Bochum, Radiologie, Bochum, Deutschland; 4 Institut für Pathologie, Bochum, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716272

Hintergrund Die aberrante rechte Leberarterie (ARLA) ist die häufigste Gefäßvariation welche im Rahmen einer Pankreatikoduodenektomie (PD) vorkommt. Der Erhalt dieser Arterie kann einerseits Gefäßläsionen verursachen, andererseits die R0-Situation gefährden. Die Empfehlungen zum Umgang mit ARLA sind umstritten und ihr Einfluss auf Komplikationen und R0-Raten nach PD nicht endgültig geklärt.

Das Ziel dieser Studie war die Häufigkeit der ARLA, den Umgang mit dem Gefäß bei PD, und den Einfluss der ARLA auf Komplikations- und R0-Raten zu ermitteln.

Methode 353 konsekutiven Pankreaskopfresektionen zwischen 2014 und 2018 wurden untersucht. Die Gefäßanatomie wurde anhand vorhandener Bildgebung (CT, MRT) nach der Hiatt-Klassifikation in 2 Gruppen eingeteilt: 1. Patienten ohne ARLA (Hiatt-Klassen I-II); 2. Patienten mit ARLA (Hiatt-Klassen III-VI). Patientencharakteristiken, intra- und postoperative Ergebnisse beider Gruppen wurden verglichen.

Ergebnisse 80 von 353 Patienten (23%) hatten ARLA (Hiatt III=56, Hiatt IV=12, Hiatt V=11, Hiatt VI=1). Mit Bezug auf Patientencharakteristiken wie Geschlecht, Alter, ASA-Klass, BMI, Nebenerkrankungen, Hauptdiagnosen und Tumorstadium unterschieden sich die Gruppen nicht. ARLA wurde in allen Patienten primär erhalten. OP-Dauer war durch die Präsenz einer ARLA nicht verlängert, 382 vs 374 Minuten, $p=0.40$. Die R0-Rate war durch ARLA nicht kompromittiert: 85% vs 86%, $p=1.00$. Die Zahl der entfernten Lymphknoten war identisch: 24 ± 8 vs 25 ± 8 , $p=0.48$. Weder die Totalrate an postoperativen Komplikationen, noch die einzelnen Komplikationen wie Pankreasfistel, Blutungen, Galleleckagen, Chylusfistel und verzögerte Magenentleerung waren in der ARLA-Gruppe erhöht. Die Majorkomplikationen (Dindo IIIb-V) waren identisch: 11.4% vs 12.5%, $p=0.84$. Die Mortalität lag bei 3.5%.

Schlussfolgerung Bei der Pankreaskopfresektion ist die ARLA ein häufiger Befund. Im KM-CT mit arterieller Phase kann ARLA ausnahmslos schon präoperativ erkannt werden. In unserer Erfahrung kann ARLA bei resektablem Befund immer erhalten werden und zwar ohne Kompromittierung der onkologischen Radikalität und ohne Erhöhung der postoperativen chirurgischen Morbidität.

PCh 026 Maßnahmen zur Trennung der Pankreas- und Gallesekretion reduzieren die Morbidität nach Pankreatikoduodenektomie bei Hochrisikopatienten mit weichem Pankreas und dünnkalibrigem Pankreasgang

Autoren Aghalarov I¹, Pyras C², Janot M¹, Herzog T¹, Tannapfel A³, Uhl W¹, Belyaev O¹

Institut 1 St. Josef Hospital, Ruhr Universität Bochum, Chirurgie, Bochum, Deutschland; 2 St. Josef-Hospital, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bochum, Deutschland; 3 Institut für Pathologie, Bochum, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716273

Hintergrund In unserem Pankreaszentrum wird seit 2015 bei allen Risikopatienten mit weichem Restpankreas und schmallem Pankreasgang eine modifizierte Rekonstruktion (mR) nach PD eingesetzt: durch die Anlage einer Fußpunknastomose (FPA) zwischen Pankreatiko- und Hepatikojejunostomie werden Pankreassekret und Galle getrennt um den Schweregrad von Pankreasfisteln und somit die Gesamtmorbidität postoperativ zu reduzieren. Zusätzlich wird bei schmallkalibrigem Gallengang mit dünner Wand eine transanastomotische T-Drainage protektiv gelegt.

Ziel dieser Studie war den tatsächlichen Effekt dieser operationstechnischen Maßnahmen auf den postoperativen Verlauf in einem prospektiven Kollektiv zu prüfen.

Patienten und Methoden In einem Kollektiv von 340 konsekutiven PD wurde die mR bei 122 Risikopatienten eingesetzt, bei den restlichen 218 wurde bei gut konditioniertem Pankreas mit dilatiertem Gang eine klassische Rekonstruktion (kR) ohne FPA durchgeführt. Beide Gruppen wurden mit Bezug auf postoperative Morbidität verglichen.

Ergebnisse Patienten mit kR und mR waren vergleichbar mit Bezug auf Geschlecht, Alter, ASA-Klass, Hauptdiagnose und Nebenerkrankungen, unterschieden sich aber signifikant in BMI, 24 vs 28 kg/qm, $p=0.003$. Die zusätzliche FPA bei mR verlängerte die OP-Dauer nicht signifikant, 379 vs 373 Minuten, $p=0.456$. T-Drainage wurde häufiger in der mR Gruppe benutzt, 46% vs 29%, $p=0.002$. Die Rate an Pankreasfisteln war erwartungsgemäß höher in mR, 34% vs 19% in kR, $p=0.003$. Trotzdem waren Majorkomplikationen (Dindo >IIIb) mit 11.5% in kR vs 12.3% in mR, $p=0.861$ und Mortalität mit 3.7% vs 3.3%, $p=1.000$ praktisch identisch. Nachblutungen (6% vs 5%) und Galleleckagen (8.3% vs 8.2%) waren auch identisch in beiden Gruppen. Der Aufenthalt auf Intensivstation (2.5 vs 2.3 Tage) und insgesamt (24 vs 24.5 Tage) war gleich in kR und mR Gruppen.

Schlussfolgerung Der Einsatz der modifizierten Rekonstruktion und individualisierten T-Drainageanlage bei adipösen Patienten mit weichem Pankreas, schmallem Pankreasgang und dünnkalibrigem Gallengang reduziert die Rate

an Pankreasfisteln nach PD nicht, schützt aber von erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten in diesem Hochrisikokollektiv.

PCh 027 Hyperspektral-Imaging (HSI) zur Objektivierung der Leberperfusion nach Klemmen der A. gastroduodenalis (AGD) im Rahmen der Pankreaskopfresektion

Autoren Buchloh DC¹, Köhler H², Rabe SM¹, Rademacher S¹, Sucher R¹, Seehofer D¹, Niebisch S¹, Jansen-Winkeln B¹, Gockel I¹, Moulla Y¹

Institut 1 Uniklinikum Leipzig, Klinik für Viszeral- Transplant- Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland; 2 Universität Leipzig, Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716274

Einleitung Die intraoperative Hyperspektralbildgebung (HSI) ist ein relativ neues Verfahren. Mit ihrer Hilfe kann nicht-invasiv eine objektive Beurteilung der Perfusion und Oxygenierung sowie die Bestimmung des Hämoglobin- und Wasserindexes verschiedener Gewebestrukturen und Organe vorgenommen werden. Bisher werden die Folgen der Klemmung der A. gastroduodenalis (AGD) im Rahmen der Pankreaskopfresektion lediglich subjektiv beurteilt.

Ziele Mit Hilfe der HSI Kamera die Perfusion und Oxygenierung der Oberbauch-Organen nach Klemmung der AGD objektiv zu messen und bei Vorliegen einer reduzierten Perfusion (z.B. bei Stenose des Truncus coeliacus (TC)) direkt entsprechende Behandlungsmaßnahmen durchzuführen.

Methodik Die Messung mittels HSI-Kamera erfolgte bei Patienten mit Pankreaskopfresektionen. Unsere Daten wurden mit dem TIVITA® Tissue-System (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhauff, Deutschland) prospektiv erhoben. Die erste Aufnahme erfolgte vor Klemmung der AGD, die weiteren 3 Messungen direkt nach, 15 Minuten und 30 Minuten nach Klemmung sowie eine Blutgasanalyse.

Ergebnis Insgesamt wurden bisher 6 konsekutive Patienten eingeschlossen (5w,1m). Vier Patienten erhielten eine PPPD, ein Patient eine Whipple-Operation und ein weiterer eine totale Pankreatektomie. Bei zwei Patienten wurde eine Reduktion der Leber-Oxygenierung (StO₂) 30 Minuten nach Klemmung der AGD mittels HSI detektiert. Parallel zeigten die intraoperativen Blutgasanalysen bei diesen 2 Patienten einen deutlichen Anstieg der Lactat-Werte. Die intraoperative Konsequenz war die Durchtrennung des Lig. arcuatum. HSI erbrachte bei diesen Patienten nach Spaltung des Lig. arcuatum und 30 min nach erneuter Klemmung der AGD eine deutlich bessere Oxygenierung (StO₂) der Leber. Es wurde anschließend kein Anstieg der Lactat-Werte mehr detektiert. Bei 4 Patienten zeigte sich keine Verminderung der Oxygenierung der Leber. Die Perfusion des Magens war bei allen Patienten konstant. Postoperativ kam es zu keinem Leberversagen.

Schlussfolgerung Die intraoperative objektive Beurteilung der Perfusion mittels HSI nach Probeklemmen der AGD im Rahmen der Pankreaskopfresektion kann insbesondere bei Patienten mit Truncus-Stenose hilfreich sein, um eine mögliche Therapiemodifikation (z.B. Spaltung des Lig. arcuatum) durchzuführen.

PCh 028 Stellenwert der chirurgischen Therapie bei Leber- und Pankreas-Metastasen des Nierenzellkarzinoms

Autoren Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Ali-Deeb A, Kissler H, Settmacher U

Institute 1 Universität Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716275

Hintergrund Der Stellenwert der chirurgischen Therapie bei Leber- und Pankreas-Metastasen des Nierenzellkarzinoms ist unklar. Gelegentlich werden auch bei konservativer Therapie mit Tyrosinkinasehemmern sehr gute Langzeitergebnisse berichtet.

Methode Berichtet wird über 67 Patienten, die zwischen 1995 und 2018 in Thüringen wegen Leber- und Pankreas-Metastasen des Nierenzellkarzinoms chirurgisch behandelt wurden. Die Daten wurden im Rahmen einer Studie zum Stellenwert der chirurgischen Therapie von nicht-kolorektalen Lebermetastasen gesammelt.

Ergebnisse 48 Patienten hatten Lebermetastasen, 19 Pankreasmetastasen und 2 beides synchron oder in zeitlichem Abstand. 39 mal wurden solitäre, 30 mal multiple Metastasen behandelt. 27 mal wurden große Lebereingriffe (> 3 Segmente entfernt), 22 mal kleine, 13 mal eine Pankreaslinksresektion, 3 mal eine Pankreaskopfresektion und 4 mal eine totale Pankreatektomie. Eine R0-Resektion gelang in 57 Fällen, 6 mal wurde mikroskopisch und 3 mal makroskopischer Resttumor zurückgelassen. In 3 Fällen wurden Metastasen zusätzlich zur Resektion durch Thermoablation zerstört. 20 Tage nach kurativer Hemihepatektomie rechts ist ein Patient verstorben.

Bislang haben 21 Patienten (14 mit Leber-, 7 mit Pankreasmetastasen) den Metastasen-Eingriff um 5 Jahre, 5 Patienten sogar um 10 Jahre überlebt.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 66 Monaten für die 20 Lebenden und 38 Monaten für die 47 Verstorbenen betragen die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten nach Eingriffen an der Leber 38% und 13%, nach Eingriffen am Pankreas 70% und 20%. Nach R0-Resektion betragen die jeweiligen 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten 43% und 17% bzw. 66% und 25%. Für 25 Fälle mit solitären Metastasen in der Leber bzw. 25 Fälle mit solitären Metastasen in der Leber betragen die jeweiligen 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten 66% und 27% bzw. 80% und 27%. Während der Nachbeobachtung zeigte sich bislang nach R0-Leberresektion in 26 Fällen (63%) und nach R0-Pankreasresektion in 9 Fällen (56%) ein Tumorrezidiv.

Schlussfolgerung Trotz hoher Rezidiv-Raten liefert die chirurgische Therapie bei Leber- und Pankreas-Metastasen des Nierenzellkarzinoms exzellente Langzeitergebnisse, insbesondere bei kompletter Tumorentfernung oder bei solitären Metastasen.

PCh 029 Onkologisches Outcome von Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nach Behandlung mit multimodal intendiertem Therapieansatz zur Erlangung der hepatischen Tumorfreiheit

Autoren Drefs M¹, Schoenberg MB¹, Schiergens TS¹, Thomas MN², Westphalen CB³, Seidensticker M⁴, Andrassy J¹, Angele MK¹, Werner J¹, Guba MO¹

Institut 1 LMU Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 2 Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie, Köln, Deutschland; 3 LMU Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Deutschland; 4 LMU Klinikum, Klinik und Poliklinik für Radiologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716276

Einleitung Die Resektion von CRC-Lebermetastasen führte in den vergangenen Jahren zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens, wenngleich nicht alle Patienten resektabel sind. Daher gewinnt die Kombination aus chirurgischer Resektion und interventionell-ablativen Verfahren zunehmend an Bedeutung. Ziel dieser Studie ist, das Outcome von multimodal intendierten Therapien zur Erlangung der hepatischen Tumorfreiheit zu evaluieren.

Material/Methoden 5878 Empfehlungen des GI-Tumorboards des LMU-Klinikums München der Jahre 2014 - 2017 wurden ausgewertet, um Patienten mit CRC-Lebermetastasen zu identifizieren, bei denen primär eine Empfehlung zur multimodalen Therapie aus chirurgischer Resektion und lokal-ablativen Verfahren ausgesprochen wurde. Das Überleben wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode untersucht und dessen Einflussfaktoren mithilfe uni- und multivariater Analyse verglichen.

Ergebnisse Das 3-Jahresüberleben von Patienten mit hepatischer Tumorfreiheit nach multimodaler Therapie lag bei 90,9%. Im Vergleich hierzu lag das 3-Jahresüberleben nach unvollständigem Therapiezyklus lediglich bei 12,0% (p <

0,001). Auch in Bezug auf das systemische und hepatische progressionsfreie Überleben zeigten Patienten nach hepatischer Clearance eine signifikant bessere Überleben (je $p < 0,001$), vergleichbar mit jenen, die alleinig reseziert wurden. Patienten, welche den Therapiezyklus nicht abschlossen, zeigten ein ähnlich schlechtes Überleben wie solche, die primär palliativ angebunden wurden. Die nicht erzielte Tumorfreiheit der Leber konnte als wichtigster Risikofaktor für schlechteres Überleben ($p = 0,002$) und ein Tumorprogress als signifikant für den vorzeitigen Abbruch der Therapie sequenz evaluiert werden ($p < 0,001$). Faktoren, die mit inkompletter Clearance der Leber einhergingen, waren ein erhöhtes Patientenalter, ein erhöhter CCI-Score, das Auftreten von postoperativen Komplikationen und ein verlängerter, postoperative Intensiv-aufenthalt (jeweils $p < 0,05$).

Schlussfolgerung Die hepatische Tumorfreiheit ist ausschlaggebend für das Überleben von Patienten mit CRC-Lebermetastasen. Hierzu stellen multimodale Ansätze sehr gute Verfahren dar, wenngleich das vollständige Abschließen des avisierten Therapiezyklus und somit die Patientenselektion elementar ist.

PCh 030 Umfassende Expressionsanalyse der Gene *PRKN*, *PINK1* und *GLUT1* (Gewebe, Organoidmodell, *in silico*) zeigt deren Biomarkerpotential im Cholangiokarzinom

Autoren Branchi V¹, Esser L², Boden C¹, Pfeiffer J¹, Lingohr P¹, Gonzalez-Carmona M³, Manekeller S¹, Kalff JC¹, Toma M², Matthaer H¹

Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Pathologie, Bonn, Deutschland; 3 Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716277

Einleitung Das Cholangiokarzinom (CCC) weist insgesamt eine sehr schlechte Prognose auf. Eine frühzeitige Diagnose ist entscheidend, jedoch selten möglich. Daher ist die Identifikation neuer Biomarker für die Frühdiagnose und Prognose des CCC von zentraler Bedeutung. Das Gen *PINK1* spielt eine wichtige Rolle in der Mitophagie und die Expression ist in vielen Tumoren alteriert. *PRKN* kodiert für eine E3 Ubiquitin Ligase, die in verschiedenen zellulären Prozessen, wie z.B. Proliferation und Mitophagie, involviert ist. Es wurde nachgewiesen, dass die Inaktivierung von *PRKN* die Tumorprogression begünstigt. *GLUT1* ist ein Glucosetransporter, der in Tumorzellen oft hochreguliert vorliegt und eine prognostische Relevanz in verschiedenen Tumoren besitzt. Ziel dieser Studie ist die Rolle von *PRKN*, *PINK1* und *GLUT1* als Biomarker im CCC zu untersuchen.

Methodik Die Expression der Gene *PRKN*, *PINK1* und *GLUT1* wurde auf RNA-Ebene (RNA-Sequenzierung; Tumoren: N=16; Organoid: N=4) und Proteinebene (IHC; N=51) durchgeführt. Es erfolgte eine statistische Korrelation mit klinischen und pathologischen Daten sowie mit dem Outcome und eine Validierung *in silico* anhand der TCGA-Kohorte.

Ergebnisse CCC mit einer starken Expression von *PRKN* wiesen eine schlechtere Prognose auf (medianes Gesamtüberleben in der Subgruppe mit starker *PRKN*-Expression war 13 Monate, medianes überleben wurde nicht erreicht in der Gruppe mit niedriger *PRKN*-Expression, LogRank = 0,0032). *GLUT1* Expression war mit einem schlechteren progressionsfreies Überleben assoziiert (15 vs 28 Monate, LogRank = 0,016). In der TCGA-Kohorte, war eine Überexpression von *PRKN* mit einer Tendenz zu einer schlechteren Prognose assoziiert. Es zeigte sich eine signifikante Überexpression von *PINK1* im CCC im Vergleich zum Normalgewebe ($P < 0,01$). Dies konnte auch im CCC-Organoidmodell nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung Die umfassende Analyse stärkt die Hypothese, dass *PRKN*, *PINK1* und *GLUT1* auch im CCC eine Biomarkerfunktion haben. Eine nähere funktionelle Untersuchung der Mitophagie im CCC erscheint anhand unserer Ergebnisse gerechtfertigt, da diese translational bei dieser aggressiven Entität genutzt werden könnten.

PCh 031 Skeletal muscle index by CT correlates with kinetic growth and resectability after PVE

Autoren Heil J^{1,2}, Heid F^{1,3}, Björnsson B⁴, Bechstein WO², Brismar T⁵, Carling U⁶, Fretland Å⁷, Hana RA⁸, Linke R², Meyer Y⁹, Nawawi A¹⁰, Schnitzbauer AA², Sparrelid E¹¹, Metrakos P¹⁰, Verhoef K⁹, Schadde E^{1,3,12}

Institut 1 Institute of Physiology, Zürich, Schweiz; 2 University of Frankfurt, General and Visceral Surgery, Frankfurt, Deutschland; 3 Cantonal Hospital Winterthur, General and Visceral Surgery, Winterthur, Schweiz; 4 Linköping University, Department of Surgery in Linköping, and Department of Biomedical and Clinical Sciences, Linköping, Schweden; 5 Karolinska Institute, Clinical Science and Technology (CLINTEC), Radiology Unit, Stockholm, Schweden; 6 Oslo University Hospital, Radiology and Nuclear Medicine, Oslo, Norwegen; 7 Oslo University Hospital, Hepato-Pancreatic-Biliary surgery, Oslo, Norwegen; 8 McGill University, Diagnostic Radiology, Montreal, Kanada; 9 Erasmus Medical Center Cancer Institute, Surgical Oncology, Rotterdam, Niederlande; 10 McGill University McGill University, McGill Health Center Research Institute, Cancer Program, Montreal, Kanada; 11 Division of Surgery, Karolinska Institute, Karolinska Hospital, Clinical Science, Intercenter and Technology, Stockholm, Schweden; 12 Rush University Medical Center, General and Visceral Surgery, Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika
DOI 10.1055/s-0040-1716278

Introduction Techniques to increase the future liver remnant (FLR) prior to resection expand resectability of borderline resectable liver tumors. After portal vein embolization (PVE), only 60-70% of resections are feasible. Liver growth after PVE has been shown to be impacted by age, cirrhosis, diabetes and cholestasis. Malnutrition is associated with a smaller total liver volume and worse outcomes after liver resection. Skeletal muscle index (SMI) is an objective measure of malnutrition obtained from cross-sectional imaging.

Aim This study investigates, if a low SMI predicts a low KGR after PVE and thereby reduces feasibility of resection.

Methods All patients requiring PVE and planned for liver surgery were retrospectively analysed at 6 international centers in the DRAGON collaborative between 2010 and 2019. MRI and CT scans were used to assess liver volumetry and SMI was measured at the third lumbar vertebrae (L3) on pre-operative scans using the software OsiriX MD, Version 11.0.2. Total liver volume was calculated by Vauthey's formula to assess standardized FLR (sFLR). Factors with impact on KGR were assessed and a multi-variate analysis was performed using stepwise regression.

Results Two hundred and ninety-three patients underwent PVE and were planned for liver surgery. Overall 254 patients (87%) were included in the analysis. Mean age was 63 years. Gender distribution was 107:147 (m:f). After a median of 27 days (IQR 21-31) the sFLR1 increases from 21% (IQR 16-27) to a sFLR2 of 30% (IQR 23-40). Median degree of hypertrophy was 41

(IQR 24-66) and median KGR was 2.02 (IQR 1.2-3.5). SMI correlates with KGR ($p = 0,01$). In a multi-variate analysis, pre-operative creatinine elevation and low SMI are the significant risk factors for a low KGR. Patients with a SMI of more than $41.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ had a higher chance undergoing resection (90% vs. 72%, $p < 0,001$).

Conclusion Of the known factors impacting on KGR, low SMI and renal dysfunction correlate with KGR and predict resectability. A prospective study is needed to analyse if nutritional intervention improves resectability of patients with borderline resectable liver tumors.

PCh 032 Roboter assistierte vs. laparoskopischer Leberchirurgie - ein perioperativer Vergleich minimal invasiver Techniken

Autoren Lorenz E, Arend J, Franz M, Rahimli M, Negrini V, Perrakis A, RS Croner

Institute 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716279

Einleitung Minimal-invasive Techniken in der Leberchirurgie sind gegenwärtig in ihrer Etablierungsphase und werden daher kontrovers diskutiert. Studien haben Vorteile hinsichtlich Morbidität mit schnellerer Rekonvaleszenz bei gleichem onkologischem Outcome gegenüber offenen Verfahren gezeigt.

Methodik Zwischen Januar 2010 und April 2020 wurden die Daten des Magdeburger Registers für minimal invasive Leberchirurgie (MD-MILS) ausgewertet. Hier wurden entsprechend der Selektionskriterien 158 minimalinvasive Leberresektionen identifiziert. Die Daten wurden retrospektiv analysiert und ein Vergleich zwischen laparoskopischen (LLR) und robotischen Leberresektionen (RLR) durchgeführt.

Ergebnisse Das mittlere Patientenalter betrug 61,8 (\pm 15,3 SD) Jahre bei einem BMI von 27,2 (\pm 4,2 SD) kg/m² und einem ASA-Score von 2. Es erfolgten 121 (71,7 %) LLR und 45 (28,3 %) RLR mit insgesamt 29 (18,2 %) Major Resektionen. In 58,5 % der Fälle wurden maligne Tumoren (77,4 % HCC's und kolorektale Metastasen) und in 41,5 % benigne Tumoren reseziert. Die R0-Resektionsrate bei soliden Tumoren lag bei 91,6 %. In der LLR Gruppe lag die R0 Resektionsrate bei 88 % vs. der RLR Gruppe 95 % ($p = 0,32$). Die Operationszeit betrug bei soliden Tumoren 196 Minuten (\pm 138,7 SD), in der LLR Gruppe lag die Operationszeit bei 179,6 Minuten vs. 337,2 Minuten in der RLR Gruppe ($p < 0,001$). Der mittlere Blutverlust betrug 332,7 ml (\pm 469,3 SD). Der entsprechende Cut-Off Wert der ROC-Analyse zeigt dass ein intraoperativer Blutverlust ab 325 ml (Sensitivität 90 %, Spezifität 73 %) mit einer höheren Konversionswahrscheinlichkeit einherging. Die postoperative Krankenhausverweildauer lag bei durchschnittlich 8,9 Tage. Postoperative Komplikationen des Schweregrades 3 und größer nach Clavien-Dindo traten in 7,5 % der Fälle auf. Gesamtmortalität aller Eingriffe lag bei 1,3 % wobei bei in der RLR Gruppe kein Patient während des Krankenhausaufenthaltes verstarb, in der LLR Gruppe jedoch 2 Patienten ($p = 1,0$)

Schlussfolgerung Die minimal invasive Leberchirurgie ist ein sicheres Verfahren mit geringer perioperativer Morbidität und Mortalität. Robotische und laparoskopische Techniken sind hierfür gleichermaßen einsetzbar, wobei die Robotik technische Vorteile bietet.

PCh 033 Navigated laparoscopic microwave ablation of tumour mimics in pig livers - a randomized ex-vivo trial

Autoren Thomas M¹, Dieplinger G¹, Datta R¹, Kleinert R¹, Fuchs H¹, Bunck A², Peterhans M³, Bruns C¹, Stippel D¹, Wahba R¹

Institut 1 Universitätsklinik Köln, Klinik für Allgemeine-, Viszeral, Tumor- und Transplantationschirurgie, Köln, Deutschland; 2 Universitätsklinik Köln, Klinik für Radiologie, Köln, Deutschland; 3 CASCINATION GmbH, Bern, Schweiz

DOI 10.1055/s-0040-1716280

Background In order to efficiently and safely perform laparoscopic ablation procedures precise positioning of the ablation probe is mandatory. This study evaluates the precision and ablation accuracy using the innovative laparoscopic stereotactic navigation system CAS-One-SPOT in comparison to 2d ultrasound guided laparoscopic ablation procedures in a experimental ex vivo porcine model.

Methods In a pig liver tumor-mimic ablation model a total of four surgeons, experienced (n=2) and inexperienced (n=2) in laparoscopic ablation procedures, were randomized for 2d ultrasound guided laparoscopic or stereotactic navigated laparoscopic ablation procedures. Each surgeon performed a total of 20 ablations. Total attempts of needle placements, time from tumor localization till beginning of ablation and ablation accuracy were analyzed.

Results With the use of the laparoscopic stereotactic navigation system experienced and inexperienced surgeons were able to significantly reduce the total amount of needle placements from a mean of 2.75 \pm 2.291 respectively 2.5 \pm 1.50 attempts in the 2d ultrasound guided ablation group to 1.45 \pm 1.191

respectively 1.15 \pm 0.489 attempts in the stereotactic navigation group. This was accompanied by a significant time saving of 43%, from identification of the tumor mimic until beginning of ablation. The accuracy of the ablation process was hereby not impaired as postinterventional sectioning of the ablation zone revealed.

Conclusion The use of an electromagnetic stereotactic navigation system for laparoscopic ablation procedures leads to a significant reduction in necessary attempts of predicted correct needle placement with a significant intraoperative time saving while not impairing the accuracy of the ablation procedure.

PCh 034 Ligatur der mittleren Lebervene zur Erhöhung der Hypertrophieinduktion bei zweizeitigen erweiterten Leberresektionen

Autoren Ali Deeb A, Dondorf F, Rauchfuß F, Settmacher U

Institute 1 Universitätsklinikum Jena, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716281

Einleitung Mit dem „ALPPS“-Verfahren kann eine schnelle Volumenzunahme des verbleibenden Lebervolumens (FRL) in einer Zweischnittoperation erreicht werden. Die Ligatur der mittleren Vene in Schritt 1 müsste eigentlich die Hypertrophie der Restleber noch akzentuieren. Bei dieser Studie wurde untersucht, ob der Erhalt der mittleren Lebervenen (MHV) gegenüber der Ligatur beim ersten Schritt des ALPPS-Verfahrens von Bedeutung ist.

Methodik Es wurden 37 Trisektorektomien rechts als ALPPS-Prozedur durchgeführt. Bei 20 Patienten wurde die mittlere Vene bereits beim ersten Schritt ligiert. Die Volumenänderung zwischen den beiden Schritten wurde mithilfe der Software „Synapse 3D“ (FUJIFILM, Tokyo, Japan) analysiert. Die Patientencharakteristika, Volumetriemessungen, Komplikationen sowie das Langzeit-Outcome wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnisse Bei der Auswertung der Volumetrie zeigte sich ein positiver Einfluss der MHV-Ligatur auf die FLR-Zunahme, allerdings ohne statistische Signifikanz (prozentuale Zunahme FLR_2/FLR_1 %: MHV-Erhalt 148.5% \pm 15.4, MHV-Ligatur 158.9 \pm 19.5, $p=0.082$). Dennoch wies das Patientenkollektiv mit der MHV-Ligatur eine höhere Morbidität und Mortalität auf. Dieser Trend war aber in einer durchgeführten logistischen Regressionsanalyse nicht signifikant und eher auf die vorbestehenden Leberparenchymschäden (Odd = 0,717, $p = 0,017$) zurückzuführen. Dabei stellte sich die präoperative Chemotherapie als weiterer möglicher signifikanter Prädiktor (Odd = 0,803, $p = 0,045$) heraus. In der Betrachtung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve konnte zudem ein Vorteil für den Erhalt der MHV erkannt werden.

Diskussion Anhand dieser Auswertung wird ersichtlich, dass die positiven Effekte des Erhalts der MHV gegenüber der MHV-Ligatur überwiegen. Die Durchführung der präoperativen Evaluation des Leberparenchyms mag demnach sinnvoll sein. Dies soll der Risikoabschätzung im Rahmen eines multifaktoriellen Risiko-Score-Systems dienen. Die Erstellung eines solchen Score-Systems benötigt allerdings eine große Patientenzahl. Dennoch konnte mithilfe eines solchen Score-Systems die operativen gegenüber der interventionellen bzw. konservativen Therapie abgewogen werden.

PCh 035 Alpha-1-Fetoprotein: Prognosefaktor für das Outcome bei HCC

Autoren Arend J¹, Franz M², PDS Wolff², DMJ Best³, PDDRS Croner²

Institut 1 Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Magdeburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716282

Einleitung Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre Lebertumor mit steigender Inzidenz und in der Mehrheit mit einer Zirrhose (LZ) assoziiert. Neben dem Tumor hat die LZ einen wesentlichen Einfluss auf

die Therapieoptionen und damit auf die Prognose. Es handelt sich um eine komplexe Erkrankung, deren Behandlung ein interdisziplinäres Team erfordert. Ziel der fachübergreifenden Behandlung ist die Verbesserung des Outcomes.

Methoden In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 188 stationär behandelten Patienten der interdisziplinären HCC-Unit von 01/2014-06/2016 erfasst und analysiert.

Ergebnisse Das mittlere Alter lag bei 68,3±9,73 Jahren (25-90) und 84,6% waren Männer. In 87,2% lag ein HCC in Zirrhose vor (CPS A 75,0%; B 21,3%; C 3,7%). Hauptursache waren in 34,1% Alkohol, in 26,2% NASH und in 12,8% Hepatitiden. Nach BCLC hatten 40,4% ein BCLC 0/A, 38,8% ein BCLC B, 17,6% ein BCLC C und 3,2% ein BCLC D. Eine Tumor-gerichtete Therapie erfolgte in 75,5%. 40,6% der HCC waren 40,6% negativ und 59,4% positiv. Ein signifikanter Unterschied lag im mittleren Überleben zwischen AFP-negativen und AFP-positiven HCC-Patienten vor (25,0±1,69 [95%-Ki 21,68-28,29] vs. 19,2±1,46 [95%-Ki 16,33-22,04] Monate, $p=0.014$). Das prätherapeutische AFP hatte keinen signifikanten Einfluss auf das mediane DFS ($p=0.277$). Unter den 142 Patienten mit Tumor-gerichteter Therapie war das Outcome nicht signifikant vom prätherapeutischen AFP abhängig (AFP negative vs positive mittl. Überleben 25,9 ±1,82 (95%-Ki 22,34-29,46) vs 23,0±1,55 (20,01-26,08) Monaten ($p=0.191$)). Die Höhe des AFP-Wertes nach der Tumortherapie war ein Prognosefaktor ($p<0.001$). Das posttherapeutische AFP einen signifikanten Einfluss auf das mittlere DFS ($p=0.036$).

Zusammenfassung Die Relevanz des AFP als Prognosefaktor, sowohl prä- als auch posttherapeutisch ist in Studien belegt. Auch in der vorliegenden Analyse zeigte sich der signifikante Einfluss auf das posttherapeutische Outcome. Die Behandlung des HCC erfordert aufgrund der Kombination aus Tumor und Leberfunktionsstörung ein interdisziplinäres Team. Hierdurch kann eine befund- und patientenorientierte Therapie gewährleistet werden.

Schlüsselwörter Hepatozelluläres Karzinom, Zirrhose, Disease-Free Survival, HCC-Unit

PCh 036 Analysis of recent open and laparoscopic liver resections in a German high-volume liver tumor center

Autoren [Sucher R¹](#), [Guice H¹](#), [Recknagel S¹](#), [Sucher E²](#), [Semmling K¹](#), [Lederer A¹](#), [Rademacher S¹](#), [Scheuermann U¹](#), [Seehofer D¹](#)

Institut 1 University Clinic Leipzig, Department of Visceral-, Transplant-, Thoracic and Vascular Surgery, Leipzig, Deutschland; 2 University Clinic Leipzig, Department of Gastroenterology, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716283

Background/aims Minimally invasive treatment modalities of liver tumors remain a matter of development. This study aims to compare the surgical results and postoperative outcomes of consecutive laparoscopic liver resections (LLR) and open liver resections (OLR) in a German Liver Tumor Center.

Methods A retrospective data analysis of consecutive patients undergoing LLR and OLR was performed.

Results A total of $n=231$ patients were included in the study. Mean patient age was 62±13 years. 42% ($n=98$) were treated by minimally invasive surgery. 78% ($n=179$) of patients were operated for malignant disease and 29% ($n=66$) had at least one previous upper abdominal surgical intervention. Within the LLR group 62% ($n=61$) patients received an oncologic tumor resection. With 32% ($n=31$) hepatocellular carcinoma (HCC) represented the main indication for oncologic LLR, followed by Colorectal Carcinoma Liver Metastases (CRLM) with 13% ($n=13$) and Cholangiocarcinoma (CCA) with 5% ($n=5$). Overall morbidity (> Clavien Dindo 3b) was 10% ($n=24$). Morbidity was especially low in the LLR group 5% ($n=5$) when compared to the OLR 14% ($n=19$) group. Likewise, overall mortality 6% ($n=13$) was very low in the LLR group 1% ($n=1$) when compared to OLR: 9% ($n=12$) group. In line, mean overall hospital stay was short (13±13 days). With regard to surgical technique, R0 resection in LLR was achieved in 93% ($n=91$) when compared to OLR 81% ($n=107$). Overall R0 resection rate was 86% ($n=198$).

Conclusions The incidence of complex LLR in our cohort is high. LLR is the preferred surgical strategy for HCC treatment. Satisfactory R0 resection rates, morbidity and mortality rates can be achieved in a high-volume liver tumor center, especially with the application of recently introduced minimally invasive treatment modalities.

PCh 037 Arterial buffer response capacity - an important factor for future liver remnant hypertrophy in patients undergoing portal vein embolization

Autoren [Sucher R¹](#), [Guice H¹](#), [Sucher L²](#), [Lederer A¹](#), [Rademacher S¹](#), [Scheuermann U¹](#), [Gockel I¹](#), [Seehofer D¹](#)

Institut 1 University Clinic Leipzig, Department of Visceral-, Transplant-, Thoracic and Vascular Surgery, Leipzig, Deutschland; 2 University Clinic Leipzig, Department of Gastroenterology, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716284

Introduction The liver is unique in that it is supplied by dual blood inflow. Changes in portal flow, by portal vein embolization (PVE) or ligation are known to induce atrophy of downstream liver lobes and hypertrophy of contralateral lobes. In case of decreased hepatic portal flow the livers' arterial buffer response is called into action facilitating increased arterial blood flow to affected segments. In this context we investigated the mechanisms of PVE mediated liver hypertrophy, using a novel intraoperative hyperspectral camera system.

Material and methods Patients with PVE scheduled for trisectorectomy were analyzed. Liver function and size was assessed by LiMAX and CT volumetry. Intraoperative perfusion and oxygenation measurements were performed using the TIVITA hyperspectral camera. Images for tissue oxygenation (StO₂) and near infrared (NIR) perfusion were analyzed using specialized computer software.

Results Ten patients operated for cholangiocellular carcinoma ($n=8$) or hepatocellular carcinoma ($n=2$). PVE was effective in $n=9$ patients. One patient was subsequently subject to the associated liver partition and portal vein ligation (ALPPS) strategy. Mortality was 10%. R0 resection rate was 90%. StO₂ and NIR was significantly increased in liver segments subject to PVE when compared to unaffected hypertrophied segments ($p<0.001$). Ineffectively embolized segments did not display arterial hyper-perfusion on TIVITA hyperspectral images.

Conclusion More than one mechanism has been proposed for liver parenchyma hypertrophy induction after PVE. Our hyperspectral data for the first time clearly demonstrates that hyperoxygenation due to arterial hyper-perfusion in PVE segments is the key element in a sequence of events leading to liver parenchyma hypertrophy in the human liver.

PCh 038 Ligamentum-falciforme-Patch zur Versiegelung der Resektionsfläche in der Roboter-assistierten und laparoskopischen Leberchirurgie

Autoren [Rahimli M](#), [Perrakis A](#), [Lorenz E](#), [Franz M](#), [Arend J](#), [Croner R](#)
Institute 1 Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Otto von Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716285

Einleitung Die Bedeutung und Akzeptanz der Roboter-assistierten und laparoskopischen Leberchirurgie nehmen zu. Das Management und die Vorbeugung von Komplikationen nach Leberresektionen ist ein sehr wichtiger Aspekt. Hier stellen wir eine neue Operationstechnik für die minimalinvasive Leberchirurgie vor, die zur Prävention der postoperativen leberspezifischen Komplikationen, insbesondere der Bildung von postoperativen Hämatomen und Biliomen sowie der Galleleckage aus der Resektionsfläche, beitragen kann.

Material und Methoden Die Versiegelungstechnik mittels "Ligamentum-falciforme-Patch" setzten wir im Rahmen von erfolgten sowohl Roboter-assistierten als auch laparoskopischen minor Lebereingriffen ein. Insgesamt bei 30

Patienten wanden wir die o.g. Technik an. Hiervon waren 14 Patienten robotisch und 16 Patienten laparoskopisch operiert worden.

Ergebnisse Achtzehn Patienten (60,0%) in unserer Kohorte waren männlich, zwölf Patienten (40,0%) weiblich. 21 Eingriffe (70,0%) wurden für maligne, die restlichen neun Eingriffe (30,0%) für benigne Leberläsionen durchgeführt. Bei 10 Patienten (33,3%) in unserer Kohorte bestand ein Zustand nach abdominalen Voroperation. Die durchschnittliche OP-Dauer betrug 249,2 Minuten. Die Patienten verbrachten durchschnittlich 6,5 Tage im Krankenhaus. Der durchschnittliche intraoperative Blutverlust betrug 301 ml.

Nur ein Patient (3,3%) zeigte postoperative Komplikation. Dieser entwickelte postoperativ eine enterokutane Fistel. Leberchirurgie-assoziierte Komplikationen, wie Blutung, Hämatom, Biliom, Galleleckage, traten nicht auf.

Diskussion In der Pankreaschirurgie wird bereits ein Ligamentum-falciforme-Patch zur Versiegelung von Blutgefäßstümpfen oder Resektionsflächen verwendet. Wir stellten eine neue Operationstechnik in der minimalinvasiven Leberchirurgie vor, welche bei der Verbeugung der postoperativen Komplikationen, verursacht durch die Resektionsfläche, hilfreich sein kann. Der Einfluss der vorgestellten Methode auf die perioperativen Ergebnisse, insbesondere auf die Reduktion und Vorbeugung von postoperativer Morbidität sollte in den zukünftigen Studien untersucht werden.

PCh 039 Hepatozellulärem Karzinom (HCC): Minimal-invasive minor Resektion als Standard?

Autoren [Arend J](#), [Franz M](#), [Wolff S](#), [Lorenz E](#), [Croner RS](#)

Institute 1 Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland

DOI [10.1055/s-0040-1716286](#)

Einleitung Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der häufigste primäre Lebertumor und in der Mehrheit mit einer Zirrhose (LZ) assoziiert. Neben dem Tumor hat die bestehende Leberschädigung einen wesentlichen Einfluss auf die Therapie und damit auf die Prognose. Die Behandlung erfordert ein interdisziplinäres Team. Die Operation ist eine Säule im Behandlungskonzept. Aufgrund der Vorteile, auch bei LZ, wird diese zunehmend minimal-invasiv durchgeführt.

Methode In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von 30 laparoskopischen minor Leberresektionen bei HCC zwischen 03/2014- 03/2020 ausgewertet. Sowohl Patientencharakteristika, als auch tumorbiologische Parameter und postoperative Ergebnisse wurden analysiert.

Ergebnisse Das mittl. Patientenalter war 71,4±11,13 Jahre (36-87) und 83,3% waren Männer. In 66,6% lag ein HCC in LZ (50,0% Alkohol, 40,0% NASH, 10,0% andere) vor. Der mittl. präop. LiMAx Test ergab 229,0±38,04 µg/kg/h (175-269). Es erfolgten in 63,3% Segment-, in 33,3% Bisegment- bzw. in 3,4% Trisegmentresektionen und 20,0% hatten eine abdominale Voroperation. Die Op-Zeit war 152,4±75,2 Minuten (45-320) mit einer Konversionsrate von 13,3%. Die Verweildauer lag bei 8,5±6,66 Tagen (4-41). Histologisch lag eine R0 Resektion in allen Fällen vor (Ø min. Sicherheitsabstand 5 mm (1-20)) bei einem mittl. Tumordurchmesser von 40,3±19,81 mm (16-116). Das prä- und postoperative mittl. AFP war 822,0±4088,8 ng/ml (1-21673) vs. 23,3±46,8 ng/ml (2-196). Die postop. Morbidität war 10,7% bei einer 30-Tage Mortalität von 0%. Bei einer mittl. Nachbeobachtungszeit von 24,3±19,12 Monaten (3-72) zeigte sich eine Rezidivrate von 43,3%.

Zusammenfassung Die Behandlung des HCC erfordert durch die häufige Kombination aus Tumor und Leberfunktionsstörung ein interdisziplinäres Team. Wie in der retrospektiven Analyse gezeigt wurde stellt die laparoskopische Resektion ein sicheres Verfahren mit allen Vorteilen der minimal-invasiven Chirurgie dar. In spezialisierten Zentren mit Erfahrungen in der hepatobiliären- und minimal-invasiven Chirurgie kann es als Standard bei HCC mit und ohne Zirrhose angesehen werden.

Schlüsselwörter HCC, Laparoskopische Leberresektion, Minimal-Invasiv, Zirrhose

PCh 041 Lebensqualität von Patienten mit Retroperitonealen Sarkomen (RPS) - Auswertung der Krebshilfe finanzierten Lebensqualitätsstudie PROSa

Autoren [Kreisel IA](#)¹, [Eichler M](#)², [Richter S](#)², [Hohenberger P](#)³, [Kasper B](#)⁴, [Pink D](#)⁵, [Hentschel L](#)⁶, [Bornhäuser M](#)^{2,6}, [Jakob J](#)¹, [Schmitt J](#)^{6,7}, [Schuler M](#)^{2,8}

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Göttingen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Dresden, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Mannheim, Spezielle Chirurgische Onkologie, Mannheim, Deutschland; 4 Universitätsmedizin Mannheim, Interdisziplinäres Tumor Center Mannheim, Sarkomgruppe, Mannheim, Deutschland; 5 Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C, Greifswald, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Universitäts KrebsCentrum, Dresden, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Zentrum für evidenzbasierte Medizin, Dresden, Deutschland; 8 Helios Hospital Emil von Behring, Klinik für Onkologie, Berlin, Deutschland

DOI [10.1055/s-0040-1716287](#)

Einleitung 15% aller Sarkome treten als retroperitoneale Sarkome (RPS) auf. Die einzige kurative Therapie primärer, lokalisierter RPS ist die chirurgische Resektion, ggf. kombiniert mit einer Chemotherapie und/oder Radiatio. In der Literatur existieren nur wenige Daten zur posttherapeutischen Lebensqualität, wodurch die Therapieintensität individuell und bedarfsgerecht angepasst werden könnte. Ziel dieser Studie war die Evaluation der Lebensqualität von RPS-Patienten, wie sie in der prospektiven, multizentrischen Studie PROSa-Studie erhoben wurde.

Methodik Der Datensatz umfasst alle 263 RPS-Patienten aus der prospektiven QoL-Studie PROSa, die von 09/2017 - 02/2019 aus 39 Zentren insg. 1113 Sarkompatienten rekrutiert hat. Hauptziel der Studie war die Erhebung der QoL von Sarkompatienten mit Hilfe standardisierter Fragebögen, welche an 3 Zeitpunkten ausgefüllt wurden. Dabei wurden erhoben: die allgemeine QoL, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktionsfähigkeit, die Bewältigung des Alltags und posttherapeutische Probleme der Patienten.

Ergebnisse 124 Patienten waren weiblich (47,14%), 139 männlich (52,85%), das mediane Alter betrug 53 Jahre. Die allgemeine QoL wurden von RPS-Patienten (58,85/100) im Durchschnitt als mittelmäßig angegeben und war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (66,1/100) und zu GIST-Patienten (63,3/100) schlechter; im Vergleich Patienten mit Knochensarkomen etwas besser. Auffällig waren die regelmäßige Analgetika-Einnahme bei 28,52% der RPS-Patienten, eine schlechte körperliche Belastbarkeit (73/100, 100 = sehr schlecht, i.V. zu 15/100 der Allgemeinbevölkerung) sowie deutliche finanzielle Einbußen. Op-bedingte Probleme wie Übelkeit/Erbrechen, enterale Passage und Appetitverlust waren nur selten präsent.

Diskussion Die global gemessene QoL bei RPS-Patienten ist schlechter als die der Normalbevölkerung. Bei den therapiebedingten Einschränkungen stehen vor allem Schmerzen im Vordergrund. Im Vergleich zu anderen viszeralchirurgisch behandelten Tumoren zeigen RPS-Patienten eine bessere globale Gesundheit, aber geben eine schlechtere soziale und körperliche Funktionsfähigkeit an.

PCh 043 Anzahl der Anastomosen in der HIPEC Chirurgie - erhöhte Mortalität?

Autoren [Buchloh DC](#), [Mehdorn M](#), [Lange U](#), [Niebisch S](#), [Moulla Y](#), [Gockel I](#), [Jansen-Winkel B](#)

Institute 1 Uniklinikum Leipzig, Klinik für Viszeral-, Transplant-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland

DOI [10.1055/s-0040-1716288](#)

Einleitung Die chirurgische Therapie von peritoneal metastasierten Patienten erfordert eine genaue Diagnostik und eine kritische Abwägung im interdisziplinären Kontext. Die cytoreduktive Chirurgie (CRS) mit hyperthermer

intraoperativer Chemotherapie (HIPEC) kann bei strenger Indikationsstellung indiziert sein. Ziel ist eine komplette Tumorentfernung (maximale Completeness of cytoreduction (CCR)). Oft sind hierfür multiviszzerale Resektionen mit entsprechender Rekonstruktion nötig. Die Morbidität wird in Bezug auf CRS und HIPEC kontrovers diskutiert.

Ziele Beurteilung der Anastomoseninsuffizienzrate bei HIPEC anhand der Anzahl der vorhandenen Anastomosen bei multiviszzeraler Resektion im Bezug zur Mortalität.

Methodik Im Zeitraum von 01.01.2015 bis zum 31.1.2020 wurden prospektiv 65 Patienten (34 Männer, 31 Frauen) mit CRS und HIPEC in diese Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 59,1 Jahre (27 bis 80 Jahre) sowie die am meisten behandelten Erkrankungen waren: Magenkarzinom (N=15), Kolorektales Karzinom (N=18) und Pseudomyxoma peritonei (N=21). Der postoperative Verlauf wurde prospektiv dokumentiert. Chirurgisches Ziel war die Anzahl von zwei Anastomosen (mit Fußpunktanastomose drei Anastomosen) nicht zu überschreiten.

Ergebnis Die Krankenhausverweildauer betrug im Median 18 Tage (10 bis 68 Tage). Von den eingeschlossenen 65 Patienten erhielten 29 eine Anastomose, 15 Patienten zwei Anastomosen sowie 7 Patienten 3 Anastomosen und lediglich 1 Patient vier Anastomosen. Bei insgesamt 13 Patienten wurde keine Anastomose angelegt. Im postoperativen Verlauf zeigten 6 Patienten eine Anastomoseninsuffizienz (10%), 2 Patienten verstarben im Verlauf.

Schlussfolgerung Es konnte kein Bezug auf eine erhöhte Insuffizienzrate anhand der Anzahl der Anastomosen beobachtet werden. Insgesamt starben drei Patienten < 30 Tagen postoperativ. Eine Patientin verstarb in den ersten 7 Tagen postoperativ anhand eines SIRS (systemic inflammatory response syndrome) bei postoperativer Pneumonie.

Die CRS mit HIPEC kann bei strenger Selektion ohne erhöhte Anastomoseninsuffizienzrate durchgeführt werden.

PCh 044 Serum Midkine is a clinical significant biomarker for colorectal cancer and associated with poor survival

Autoren Kemper M, Hentschel W, J-K Graß, Stüben BO, Konzalla L, Rawnaq-Müller T, Ghadban T, Izbicki JR, Reeh M

Institute 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716289

Colorectal carcinoma (CRC) is one of the most common carcinomas worldwide. Early detection is crucial to reducing morbidity and mortality. Several promising studies described the use of midkine (MK) as a tumor marker. The aim of this study was to investigate a larger collective to ascertain if the preoperative serum midkine level (S-MK) is suitable as marker for screening and if S-MK correlates with tumor progression and localization. It was also investigated for the first time whether patients with high S-MK show poor survival. This prospective single-center study included 299 patients with CRC. The preoperative serum midkine level (S-MK) was determined using ELISA. The median follow-up period was 65 months. S-MK was significantly elevated in patients with CRC ($P < 0.001$). The receiver operation characteristic (ROC) curve has an area under the curve (AUC) of 0.868 ($P < 0.001$). A cut-off value of 56.42 pg/ml results in a sensitivity of 84.3% and a specificity of 75.4%. In the one-way analysis of variance (ANOVA) there were no significant correlations between S-MK and tumor progression or localization. Kaplan-Meier survival analysis was able to show for the first time that patients with S-MK of more than 225 pg/ml have a significantly shorter survival. S-MK is suitable for predicting the prognosis for CRC and a valuable component for developing a multimarker panel for screening and surveillance.

PCh 046 Etablierung einer strukturierten und sektorenübergreifenden Nachsorge nach bariatrisch-metabolischer Operation: das ACHT Konzept

Autoren Zippel-Schultz B¹, Koschker A-C², Renz A¹, Haas C², Dietl O³, Horbach T⁴, Gerauer KE⁵, Son M-S⁶, Hesse U⁷, Schlosser H⁸, Stier C⁹, Seyfried F², Fassnacht M²

Institut 1 Deutsche Stiftung für chronisch Kranke, Berlin, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Würzburg, Würzburger Adipositaszentrums, Würzburg, Deutschland; 3 Dr. Lubos Kliniken, Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie und Endoskopie, München, Deutschland; 4 Schön Klinik Nürnberg Fürth, Fachzentrum Allgemein- und Viszeralchirurgie, Fürth, Deutschland; 5 Klinikum Passau, Adipositaszentrum, Passau, Deutschland; 6 AMC-WolfartKlinik, Zentrum für Adipositas- und metabolische Chirurgie, München-Gräfelfing, Deutschland; 7 Klinikum Nürnberg Nord, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Nürnberg, Deutschland; 8 Klinikum Memmingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Memmingen, Deutschland; 9 Sana Klinikum Hürth, Chirurgische und Bariatrische Endoskopie, Adipositas-therapie, Hürth, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716290

Einleitung Die metabolische-bariatrische Chirurgie ist derzeit evidenzbasiert die effektivste Therapie zur Behandlung der morbid Adipositas und deren Begleiterkrankungen. Dennoch können ein unzureichender Therapieerfolg, prozedurspezifische Morbiditäten oder psychische Dekompensationen auftreten. Die Leitlinien fordern daher eine lebenslange Nachsorge, um den Therapieerfolg zu sichern. Diese existiert in der Regelversorgung derzeit jedoch nicht. *ACHT - Adipositas Care & Health Therapy* hat das Ziel, ein digital gestütztes, strukturiertes, sektorenübergreifendes und wohnortnahe Nachsorgeprogramm zu etablieren und dessen Wirksamkeit zu prüfen.

Material und Methoden Interdisziplinär wurde evidenzbasiert ein Konzept mit folgenden Bausteinen erarbeitet:

- (1) strukturierte, wohnortnahe Nachsorge in *ACHT*-Nachsorgepraxen,
- (2) Betreuung durch Adipositas-Lots*innen,
- (3) Verknüpfung der Akteur*innen durch eine Adipositas-App und
- (4) eine digitale Fallakte,
- (5) regelmäßige Ernährungsberatung,
- (6) individualisierte Bewegungszieldefinition durch Sportmediziner*innen,
- (7) psychologische Begleitung der Patient*innen sowie
- (8) Vernetzung mit dem StuDoQ-Adipositasregister (StuDoQ MBE).

Untersucht werden:

- (1) Effekt einer sofort nach der OP anschließenden Nachsorge,
- (2) Effekt einer mittelfristigen Nachsorge.

Hierfür gibt es zwei Gruppen mit Beginn direkt nach der OP bzw. 18 Monate postoperativ, die jeweils 18 Monate nach dem *ACHT*-Konzept betreut werden. Diese werden mit Patient*innen verglichen, die 18 bzw. 36 Monate nach der OP eine Standardbetreuung erhalten hatten. Primärer Endpunkt ist der modifizierte King's Score.

Ergebnisse und Schlussfolgerung Durch *ACHT* wird eine strukturierte, sektorenübergreifende Nachsorge initiiert. Teilnehmende *ACHT*-Nachsorgepraxen müssen ein durch die Landesärztekammer anerkanntes e-Learning absolvieren. Die SOPs und Checklisten sind in der digitalen Fallakte für die medizinischen Akteur*innen und in der App für die Patient*innen hinterlegt. Die strukturierten Versorgungsprozesse unterstützen damit eine qualitätsgesicherte postoperative Betreuung. Sie sollen nach einer positiven Evaluation im Rahmen dieses Innovationsfonds-Projekts in die Regelversorgung überführt werden.

PCh 047 Entwicklung und Evaluation eines Interventionsfähigen Trainingsmodells für die flexible Endoskopie bei Roux-Y Anatomie

Autoren Koch K, Schweizer U, Mothes B, Wichmann D, K-E Grund
Institute 1 Universitätsklinik Tübingen, Klinik für AVT-Chirurgie, Experimentelle chirurgische Endoskopie, Tübingen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716291

Einleitung Viele Operationen im oberen Gastrointestinaltrakt, nicht zuletzt die stetig zunehmenden bariatrischen Eingriffe, haben eine veränderte Anatomie, wie beispielsweise eine Roux-Y Rekonstruktion zur Folge. Unzureichende Kenntnis der veränderten Anatomie führt bei einer Folgeendoskopie, z.B. aufgrund einer gehäuften Cholelithiasis nach bariatrischen Eingriffen, zu einem erhöhten Risiko. Ein realitätsnahes und patientenanalogs Trainingsmodell für eine veränderte Anatomie ist bislang nicht existent, könnte aber die Qualität der diagnostischen und therapeutischen Endoskopie solcher Patienten verbessern.

Material & Methoden Zunächst wurde die veränderte Anatomie anhand patientenanalogs Daten vollständig mit digitalen 3D-Programmen rekonstruiert. Zum Aufbau des Phantoms wurden Textilien sowie starre und flexible 3D-Druck Materialien erprobt. Weiter kamen Eigenentwicklungen artifizierender Gewebe, diverse Kunststoffe und unterschiedliche Elastomere zur Anwendung um tiermaterialfreie und interventionsfähige Organstrukturen nachzubilden. Im Rahmen eines ERCP-Workshops bewerteten 10 erfahrene Teilnehmer das Modell nach definierten Kriterien.

Ergebnisse Es wurde ein modulares hands-on Trainingsphantom entwickelt, welches eine Situation nach Magenteilresektion mit Roux-Y Rekonstruktion abbildet. Interventionell kann z.B. eine ERCP unter Durchleuchtung mit Papillen- und Gallengangintervention trainiert werden, wobei die Papille mit einem Gastroskop erreicht werden kann. Das Modell verzichtet vollständig auf die Verwendung von Tiermaterialien. Die zehn Teilnehmer der Evaluation hatten im Schnitt 225 ERCPs pro Jahr an Patienten durchgeführt. Auf einer Skala von 1 (very realistic) bis 5 (not realistic at all) lag der Durchschnittswert für den Gesamteindruck des Modells bei 1,9. Es wurde außerdem die einzelnen Abschnitte und Bereiche des Modells erfragt und positiv bewertet.

Schlussfolgerung & Ausblick Das positive Feedback der Workshop-Teilnehmer zeigt, dass das Training der flexiblen Endoskopie für Patienten mit postoperativ veränderter Anatomie mit neu entwickelten Phantomen möglich ist. Ein Modell für die alternative Zugangstechnik mit der Device-Assisted Enteroskopie bei Roux-Y Magenbypass wurde ebenfalls entwickelt und wird aktuell evaluiert.

PCh 047 Die Bedeutung der Koloskopie für Diagnostik und Therapie einer akuten mesenterialen Ischämie nach kardiochirurgischen Eingriffen

Autoren Mothes H
Institute 1 Sophien und Hufeland Klinikum Weimar, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Weimar, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716292

Hintergrund Die akute mesenteriale Ischämie ist die Erkrankung mit der höchsten Krankenhausmortalität. Angio-CT und Koloskopie gelten als Goldstandard der apparativen Diagnostik. Ihr konsekutiver Einsatz bei intensivpflichtigen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen kann aber zu einer zeitlichen Verzögerung der operativen Therapie führen. Es ergibt sich die Frage nach dem diagnostischen Zugewinn durch die Koloskopie und ihre Auswirkungen auf das weitere therapeutische Prozedere.

Methodik Über einen Zeitraum von 8 Jahren sind 9385 Patienten retrospektiv erfasst, die sich in unserer Klinik einem kardiochirurgischen Eingriff (Bypass, Klappe, Aorta) unterzogen haben. 108 von ihnen (1.15%) wurden im postoperativen Verlauf aufgrund einer akuten mesenterialen Ischämie operiert. Neben den chirurgisch-anatomischen Kriterien zu den Ischämiefunden wurden Häufigkeit, zeitlicher Ablauf und Ergebnisse von CT und Koloskopie erfasst und zum therapeutischen Vorgehen in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse Die Letalität bei den Patienten mit mesenterialer Ischämie lag bei 67%. Im Vorfeld der Laparotomie wurde bei 83 Patienten eine Angio-CT und bei 68 Patienten eine Endoskopie durchgeführt. Der Verdacht einer Kolonischämie konnte koloskopisch bei 64 Patienten (94%) bestätigt werden, da bei 90% der Patienten das linke Hemikolon befallen war. Sensitivität und Spezifität der Koloskopie erreichten der CT vergleichbare Werte.

Schlussfolgerung Eine Koloskopie unter intensivmedizinischen Bedingungen führt bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen und Verdacht auf akute mesenteriale Ischämie mit großer Wahrscheinlichkeit zur richtigen Diagnosestellung und kann vor allem dann zum Einsatz kommen, wenn Kontraindikationen gegen eine Angio-CT bestehen.

PCh 049 Wichtige, aber bislang vernachlässigte Parameter bei EPE, EMR und ESD und die Rolle der Endoskopischen Submukosa Resektion (ESR)

Autoren Grund KE¹, Aepli P², Dumoulin FL³, Frei R⁴, Metter K⁵, Farin G⁶
Institut 1 Universitätsklinik Tübingen, Experimentelle Endoskopie, Tübingen, Deutschland; 2 Luzerner Kantonsspital, Gastroenterologie/Hepatology, Luzern, Schweiz; 3 Gemeinschaftskrankenhaus Bonn St. Elisabeth - St. Petrus - St. Johannes gGmbH, Abteilung fuer Innere Medizin, Bonn, Deutschland; 4 Kantonsspital St.Gallen, Klinik für Gastroenterologie/Hepatology, St. Gallen, Schweiz; 5 ALB FILS KLINIKEN GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatology und Diabetologie, Göppingen, Deutschland; 6 Farin Research, Tübingen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716293

Einleitung Relevante Probleme der Abtragungs-Verfahren EPE, EMR und ESD sind ungelöst:

- (1) Mangelnde Repräsentanz der Diagnostik
- (2) Abtragungsmodalitäten (v.a. mit Bezug auf die Submukosa (SM))
- (3) Submuköse Unterspritzung
- (4) Parameter der HF-Chirurgie.

Methodik Die Details der o.g. Probleme, z.B. Aufarbeitung der Resektate und die SM-Dicke im GIT sowie Injektion und HF Chirurgie werden analysiert und als Lösung der offensichtlichen Probleme die neue Methode der Endoskopischen Submukosa Resektion (ESR) mit neuen Instrumenten zur Umschneidung und zur Resektion vorgestellt.

Ergebnisse

- (1) Die Repräsentanz der üblichen histologischen Aufarbeitung ist gering
- (2) Die gemessene Dicke der SM an verschiedenen Stellen des Gastrointestinaltraktes schwankt zwischen 30 (!) µm und 3000 µm
- (3) Die submuköse Injektion hat grossen Einfluss auf die Abtragungstechnik ebenso die HF-Chirurgie (insbes. Schnittspalt und thermische Artefakte)
- (4) Erste klinische Ergebnisse mit der neuen ESR an 80 Patienten mit großen Läsionen sind vielversprechend.

Diskussion

- (1) Die Repräsentanz diagnostischer Methoden muss kritischer hinterfragt werden.
- (2) Bei den gemessenen extremen Schwankungen der SM-Dicke müssen Entscheidungskriterien, die von Absolutwerten (500 µm bzw. 1000 µm) abhängen, sehr kritisch diskutiert werden. Die SM muss grundsätzlich möglichst vollständig und tief Muscularis-nahe reseziert werden, um die entsprechenden Kriterien überhaupt sinnvoll anwenden zu können (erst mit der neuen Methode ESR möglich)
- (3) Die ersten multizentrischen klinischen Ergebnisse (siehe separate Publikationen) mit der neuen Methode ESR an bis dato 80 Patienten sind vielversprechend. Die ESR erlaubt eine anatomisch und ergonomisch sinnvolle, schnell erlernbare und zeitsparende Umschneidung und Resektion auch großer Läsionen tief an der Muscularis propria (d.h. mit weitgehender Resektion der SM) ohne Perforationsgefahr mit fast artefaktfreien glatten Schnittflächen.

(4) In weiterführenden Studien sollen auch weitere, bislang vernachlässigte Parameter grundlegend untersucht werden.

Resümee Man muss über bislang vernachlässigte Parameter für die Abtragung im GIT neu nachdenken und die Konsequenzen ziehen. Die neu entwickelte ESR könnte dabei - auch durch ihre Praktikabilität- eine Schlüsselrolle spielen.

PCh 050 Lebensqualität nach offenen und DaVinci-assistierten Ösophagusresektionen

Autoren Mehdorn A-S, Möller T, Franke F, Runge P, Becker T, Egberts J-H
Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716294

Hintergrund Ösophagusresektionen haben einen beträchtlichen Einfluss auf körperliche Funktion, Lebensqualität und Selbstwahrnehmung. Die onkologischen Ergebnisse und das Langzeitüberleben nach Ösophagusresektion werden in den letzten Jahren besser. Outcome kann daher nicht länger nur nach Morbidität und Mortalität beurteilt werden. Vielmehr muss die peri- und postoperative Lebensqualität, besonders im Langzeitverlauf, mit in Betracht gezogen werden.

Methoden Prospektiv gesammelte Lebensqualitätsdaten (EORTC QLQ-C30-Fragebogen) nach offenen (OTE) und DaVinci-assistierten (RAMIE) Ösophagusresektionen wurden retrospektiv mit klinischen und onkologischen Verläufen korreliert. Um die Kohorten möglichst homogen und vergleichbar zu halten und den Einfluss perioperativer Komplikationen auszuschließen, wurden ausschließlich Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus, Resektionen nach Ivor-Lewis, R0-Resektion und komplikationsarmen Verläufen (Clavien-Dindo < 2) eingeschlossen. Patienten wurden anhand von Alter, Geschlecht, BMI, ASA-Klassifikation, Tumorstadium, neo- bzw. adjuvante Therapie zusätzlich in einem Propensity Score Matching (PSM) verglichen.

Ergebnisse 41 Patienten (12 RAMIE/29 OTE) konnten eingeschlossen werden. Bezüglich der demographischen Daten, der Tumorstadien, (neo-)adjuvanten Therapien, des Gesamt- sowie Tumorfreien Überlebens waren die Gruppen vergleichbar. RAMIE gewann signifikant mehr Lymphknoten bei tendentiell größeren Tumoren. Präoperativ war die Lebensqualität in beiden Gruppen mit der Normalbevölkerung vergleichbar. Vier Monate postoperativ zeigten RAMIE-Patienten signifikant bessere emotionale und soziale Funktion als OTE-Patienten. Im Langzeitfollow-up nach 18 Monaten zeigte sich zusätzlich eine signifikant bessere Rollenfunktion, weniger Fatigue und Obstipation in der RAMIE-Gruppe. Im PSM konnten die Ergebnisse der Gesamtkohorte bestätigt werden. Zusätzlich zeigte die RAMIE-Kohorte, insbesondere im Langzeitfollow-up eine signifikant höhere Lebensqualität und geringere körperliche Einschränkungen.

Schlussfolgerung RAMIE sind onkologisch gleichwertig, teilweise sogar den OTE überlegen, bei besserer postoperativer Lebensqualität und Selbstwahrnehmung, insbesondere im Langzeitfollow-up.

PCh 053 Das Potential der intraoperativen Kontrastmittelsonographie für die minimalinvasive Leberchirurgie

Autoren Corvinus F, Hauke L, Heinrich S
Institute 1 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716295

Einleitung Der laparoskopische Ultraschall (L-IOUS) ist im Rahmen minimalinvasiver Leberresektionen ein unverzichtbares Verfahren. Unter sonographischer Kontrolle wird die zu resezierende Leberläsion detektiert und die Beziehungen zu den Anatomischen Leitstrukturen (Pfortader und Lebervenen) bestimmt. Durch die Einführung der kontrastmittelunterstützten Sonographie (CE-IOUS) konnten im Vergleich zur intraoperativen B-Bild Sonographie (IOUS) eine Zunahme der detektierten Leberläsionen von 7-20 % erreicht werden (1). Die

Anwendung der laparoskopischen Kontrastmittelsonographie im Rahmen von minimalinvasiver Leberresektion wurde bis jetzt nicht publiziert.

Ziele Evaluation der Machbarkeit und des Potentials der laparoskopischen Kontrastmittelsonographien im Rahmen minimalinvasiver Leberresektionen.

Methodik 6 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten wurden im Rahmen laparoskopischer Resektionen mit dem bk 5000 Ultraschallsystem und einer laparoskopischen 8666-RF(Sonde (bk medical®)) untersucht. Es wurden 3-5 ml des Kontrastmittels Sonovue (Bracco®) eingesetzt.

Ergebnis Es wurden 6 Patienten mit insgesamt 8 fokalen Leberläsionen während laparoskopischer Leberresektionen untersucht. Dabei traten keinerlei kontrastmittelassoziierte Komplikationen auf. Die Untersuchungszeit lag zwischen 3 und 5 Minuten, dabei wurde die Untersuchung in 2 Fällen wiederholt. Eine Beurteilbarkeit des Kontrastmittelverhaltens war durchschnittlich 3,5 Minuten möglich. Die Eindringtiefe lag bei 5 cm. Es wurden 3 HCC, 1 FNH, 1 Hämangiom, 1 Lebermetastase, 1 Tumornekrose und 1 Fettverteilungsstörung untersucht. Dabei war 1 HCC aufgrund der verkürzten Stabilität der Mikrobläschen nicht sicher von einem Leberadenom abgrenzbar.

Schlussfolgerung Die laparoskopische Kontrastmittelsonographie ist mit wenig Zeitaufwand intraoperativ durchführbar. Die sonographische Eindringtiefe und die verkürzte Stabilität der Mikrobläschen bedürfen einer technischen Verbesserung. Die Untersuchung birgt ein hohes Potential für die Entitätsbeurteilung fokaler Leberläsionen im Rahmen minimalinvasiver Leberresektionen.

PCh 055 Indocyaningrün (ICG) zur Detektion okkulterer Lebertumoren in der Roboter-assistierten- und laparoskopischen Leberchirurgie

Autoren Franz M^{*}, Arend J^{*}, Wolff S, Perrakis A, Rahimli M, Lorenz E, Negrini V, Croner RS

Institute 1 Uniklinik Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716296

Einleitung Indocyaningrün (ICG) ist aus der Leberfunktionsdiagnostik bekannt. Durch seine fluoreszierenden Eigenschaften lassen sich neben intraoperativer Segmentdarstellung auch intraoperativ primäre und sekundäre Lebertumoren detektieren. Besonders in der minimal- invasiven Leberchirurgie ist die Detektion von Lebertumoren aufgrund der fehlenden Haptik schwierig. Neben der Sonografie stehen bislang kaum andere intraoperative bildgebende Verfahren zur Verfügung. Wir haben den Stellenwert von ICG zur intraoperativen Tumordetektion an Patienten untersucht, welche sich einer minimal- invasiven Leberresektion unterzogen.

Material und Methoden Zwischen 01/2018 und 05/2020 wurden die Daten von Patienten, welche laparoskopisch, oder roboter-assistiert Leber- reseziert wurden prospektiv gesammelt. Einschlusskriterium für die Auswertung war eine perioperative ICG- Gabe.

Ergebnisse Im Untersuchungszeitraum wurden mit präoperativer ICG- Applikation zur Tumordetektion 7 laparoskopische und 12 roboter-assistierte Operationen durchgeführt. Hiervon hatten 10 Patienten HCC, 2 Patienten CCC, 4 Patienten CRC Metastasen, 1 Patient ein Adenom, 1 Patient ein Hämangiom und 1 Patient eine peritoneale Metastase eines HCC. In 26 % der Fälle wurde aufgrund der intraoperativen Fluoreszenz eine relevante Änderung der Therapiestrategie, bzw. des Operationsausmaßes vorgenommen. In diesen Fällen konnten durch die intraoperative ICG- Visualisierung präoperativ nicht detektierte Metastasen dargestellt werden. In keinem Fall löste ICG- Applikation prä-, oder intraoperative Komplikationen aus.

Schlussfolgerung Die präoperative Anwendung von ICG ist sicher und verlängert nicht wesentlich die Operationsdauer. Es besteht hierdurch intraoperativ die Möglichkeit die Sensitivität der Tumordetektion zu erhöhen. Dies kann zu einer Änderung der Operationsstrategie führen, wodurch die Therapie für den Patienten spezifiziert wird. Besonders bei minimal- invasiven Eingriffen ist dieses ergänzende Diagnostikum aufgrund der fehlenden Haptik hilfreich.

PCh 056 Roboter-assistierte Resektion hepatischer Primärtumore und Metastasen unter Nutzung von Real-time Indocyaningrün-Anreicherung

Autoren Mehdorn A-S, Kersebaum J-N, Beckmann JH, Egberts J-H, Becker T
Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Kiel, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716297

Einleitung Indocyaningrün (ICG) ist ein nahe infrarot fluoreszierender Farbstoff, der in degenerierten Leberzellen akkumuliert und helfen kann, entartetes von gesundem Gewebe zu differenzieren. Ziel war die Machbarkeitstestung präoperativer intravenöser (iv) ICG-Gaben bei primären und metastasierten hepatischen Tumoren und die Evaluation der intraoperativen real-time Visualisierung bei Roboter-assistierter Leberresektionen.

Methoden Patienten erhielten vor geplanter Roboter-assistierter Leberresektion 25 mg ICG (Verdyne, Diagnostic Green GmbH, Deutschland) iv. Alle Operationen wurden mit Hilfe des DaVinci®-Xi Roboters mit integrierter FireFly™-Infrarotkamera durchgeführt. Der Operateur bewertete das ICG-Signal postoperativ anhand eines standardisierten Fragebogens.

Ergebnisse 24 Patienten wurden zwischen Februar 2019 und April 2020 eingeschlossen. ICG wurde gut vertragen. Fünf Operationen wurden konvertiert. 12 Patienten hatten Lebermetastasen verschiedener Tumoritäten, wie Mamma-, Aderhautmelanom, Kolon- und Ösophaguskarzinom. Sieben Patienten litten an hepatozellulären Karzinomen. ICG-Anreicherung half in den meisten Fällen bei Tumor- und Metastasenlokalisation und ermöglichte gewebeschonendere Operationen. Metastasen zeigten häufig ein Rimpfänomen mit Fluoreszenz am Übergang von Metastase zu gesundem Lebergewebe. Einmalig führte ICG-Signalsistenz nach Resektion zu einer Nachresektion und somit zu einer R0-Resektion. Bei Leberzirrhose akkumulierte ICG Zirrhosegrad unabhängig ubiquitär und konnte nicht verwertet werden. Intraoperative Komplikationen traten nicht auf, die postoperativen Komplikationen waren sehr gering. Alle Resektionen waren pR0-Resektionen. In der Mehrzahl der Fälle unterstützte die ICG-Gabe die Operationsplanung.

Schlussfolgerung Präoperative iv-ICG-Gaben sind komplikationslos durchführbar und unterstützen DaVinci®-assistierte Resektionen primärer und sekundärer Lebertumore. Die nicht-quantitative ICG-Anreicherung ist in zirrhotischem Gewebe und bei manchen Tumoritäten aufgrund diffuser oder fehlender ICG-Anreicherung nicht verwertbar. ICG ist ein sicheres, zusätzliches real-time Hilfsmittel zur Gewebesdifferenzierung. Präoperative Bildgebung und intraoperativer Ultraschall sind weiterhin unerlässlich für die Operationsplanung.

PCh 057 Introducing robotic pancreas surgery through distal pancreatectomy

Autoren Celebi J, Croner R, Ptok H
Institute 1 Universitätsklinikum Magdeburg, Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716298

Background In recent years the role of robotic surgery in visceral surgery has become more prevalent. In particular laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) is increasingly replaced by robotic distal pancreatectomy (RDP). Multiple studies have shown the benefit of minimal invasive surgery related to blood loss and length of hospital stay. Compared to patients who underwent open distal pancreatectomy (ODP) there is no significant difference in lymph node harvest and R-status.

Materials and method We analyzed retrospectively our prospectively collected data from February 2017 to April 2020 and compared 23 patients who underwent an ODP, to 28 RDP to answer the question whether DP is suitable for the implementation of robotic pancreas surgery.

Results The instantaneous effects of RDP were significant decrease blood loss and a shorter hospital stay (11,9 d vs. 22,1 d), especially in intensive care (1,07 d vs. 3 d). In several cases intensive care was no longer necessary. RDPs had a

longer median operation time (355 min vs. 256 min) compared to ODPs however median operation time of RDP has since shortened at promising rate. After preliminary assessment some patients were found not to be eligible for RDP. Out of 50 patients 5 had to be converted from RDP to ODP. These patients presented with chronic pancreatitis and with a carcinoma in the pancreas body. This does not mean however that all patients presenting with these symptoms need to be converted to ODP or to be planned in for ODP, if the surgeon is experienced in RDP. There was no difference in the incidence of postoperative pancreatic fistula (ISGPF Grade B-C), major morbidity or other complications according to the Clavien-Dindo classification. There is no survival rate yet but there was more lymph node harvest seen in RDPs (24,71 vs. 18,56). In RDP 8,7% positive margin was seen vs. 23,5% in ODP.

Conclusion With an appropriate selection of patients for a distal pancreatectomy, RDP is found to be a safe method and should be established as the operative treatment of choice for selected patients. The possible increase in cost for robotic techniques can be offset by shorter length of hospital stay and reduced likelihood of intensive care. RDP is suitable as an introduction for robotic pancreatic surgery.

PCh 058 Ein Insufflationsdruck über 25 mmHg bietet keinen zusätzlichen Vorteil gegenüber der Insufflation mit niedrigerem Druck während der posterioren retroperitoneoskopischen Adrenalektomie - Eine retrospektive, multizentrische Propensity-Score-Analyse

Autoren Billmann F¹, Strobel O¹, Billeter A¹, Thomusch O², Keck T³, Langan E⁴, Pfeiffer A¹, Nickel F¹, Müller B¹
Institut 1 Universitätsklinikum Heidelberg, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg im Breisgau, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Lübeck, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Dermatologie, Lübeck, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1716299

Einleitung Insufflationsdrücke von/über 25 mm Hg CO₂ werden bei der posterioren retroperitoneoskopischen Adrenalektomie (PRA) in den meisten Zentren routinemäßig eingesetzt. Eine kritische Analyse der Literatur liefert nur wenige Anhaltspunkte die für diese Strategie sprechen.

Ziel Unsere Studie wurde durchgeführt um festzustellen, ob ein hoher Druck (≥ 25 mm Hg) im Vergleich zu einem niedrigeren Druck (< 25 mm Hg) die Operationszeit und die Komplikationen bei der PRA verringert.

Methodik Eine multizentrische retrospektive Kohortenstudie wurde unter Verwendung von Daten durchgeführt, die vom 1. November 2008 bis 1. Februar 2018 an chirurgischen Zentren in Deutschland gesammelt wurden. Insgesamt wurden 1032 Patienten mit gutartigen Nebennierentumoren identifiziert. Wir verglichen Patienten, die sich einer PRA unterzogen, mit Insufflationsdrücken von < 25 mm Hg (G20-Gruppe) gegenüber ≥ 25 mm Hg (G25-Gruppe). Es wurde eine Propensity-Score-Matching Analyse durchgeführt, bei der der BMI, die Tumorgöße und die Erfahrung des Chirurgen als unabhängige Variablen verwendet wurden. Die primären Endpunkte waren:

- die Inzidenz perioperativer Komplikationen,
- die Operationsdauer.

Ergebnisse Die Ausgangscharakteristika der Patienten waren in beiden Gruppen ähnlich, mit Ausnahme der Tumorgöße, des BMI und der Erfahrung des Chirurgen in der PRA. Nach Propensity-Score-Matching unterschieden sich die perioperativen Ergebnisse, insbesondere die perioperativen Komplikationen (3,7% vs. 5,5% in G20 bzw. G25; $p=0,335$) und die Operationsdauer (47min vs. 45 min in G20 bzw. G25; $p=0,673$), nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerung Weder die Patientensicherheit noch der operative Erfolg wurden beeinträchtigt, wenn die PRA mit Insufflationsdrücken unter 25 mm Hg durchgeführt wurde. Diese Ergebnisse sprechen für eine sorgfältige

Neubewertung der routinemäßigen Anwendung hoher Insufflationsdrücke während der PRA. Eine vernünftige Strategie könnte darin bestehen, die PRA mit einem niedrigeren Insufflationsdruck zu beginnen, mit der Option, den Insufflationsdruck zu erhöhen, um intraoperativen Blutungen oder Expositionsschwierigkeiten entgegenzuwirken.

PCh 059 Vergleich der laparoskopischen und robotisch assistierten Hiatuschirurgie - profitiert der Patient oder doch nur der Chirurg?

Autoren [Benedix F](#), [Peglow S](#), [Croner R](#)

Institute [1](#) Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland

DOI [10.1055/s-0040-1716300](#)

Einleitung Die Anwendung der robotische Chirurgie nimmt auch in der Viszeralchirurgie innerhalb der letzten Jahre aufgrund ihrer fantastischen technischen Möglichkeiten rasant zu. Bei onkologischen Operationen scheinen dadurch eine weitere Reduktion der Morbidität und eine präzisere Lymphadenektomie möglich zu sein. Bezüglich der Hiatuschirurgie besteht nur wenig Erfahrung.

Methodik Alle Patienten, die sich in einem Zeitraum von Januar 2016 bis März 2020 an der Uniklinik Magdeburg einer elektiven Operation wegen einer symptomatischen Hiatushernie unterzogen hatten, wurden retrospektiv analysiert. Seit Oktober 2017 erfolgte die Durchführung der Operationen auch in robotisch-assistierter Technik. Die Wahl des OP-Verfahrens erfolgte unabhängig von dem jeweiligen Befund und variierte je nach Verfügbarkeit der robotischen OP Saal Kapazität. Fokus der Untersuchung lag in der Analyse des postoperativen Verlaufs sowie der Komplikationsrate.

Ergebnisse Insgesamt konnten 127 Patienten für die Analyse berücksichtigt werden, wobei 45 (35,4 %) in robotisch-assistierter Technik (Gruppe 2) operiert wurden. Das Alter, der BMI, der Anteil weiblicher Patienten sowie die Häufigkeit abdominaler Voroperationen waren vergleichbar zwischen beiden Gruppen. Auch hinsichtlich der Komorbiditäten und des ASA Status fanden sich keine Unterschiede. Die mediane OP Zeit war in der Gruppe 2 länger (146 vs. 119 min), der intraoperative Blutverlust sowie die Konversionsrate nahezu identisch. Eine Netzaugmentation erfolgte in 48,9 % bzw. 63 % der Patienten. Die postoperative mediane Verweildauer differierte um einen Tag (Gruppe 2: 3 vs. 4). Komplikationen traten in 11,1 % (Gruppe 2) bzw. 12,3 % auf. Am häufigsten fand sich eine Dysphagie (11,1 % vs. 8,6 %). Zum Zeitpunkt der Entlassung tolerierten 80 % (Gruppe 2) bzw. 82,7 % der Patienten feste Kost. Insgesamt 82,2 % (Gruppe 2) bzw. 72,8 % der Patienten nahmen bei Entlassung Analgetika nur bei Bedarf ein.

Schlussfolgerungen Durch die Anwendung der robotischen Technik in der Hiatuschirurgie zeigen sich vergleichbare Komplikationsraten im unmittelbaren postoperativen Verlauf bei jedoch längerer OP Zeit. Als Vorteile konnten eine Reduktion der Verweildauer sowie ein geringerer Schmerzmittelbedarf bei Entlassung herausgearbeitet werden.

PCh 060 Decompression surgery of the celiac trunc - a single center experience

Autoren [Sucher E¹](#), [Sucher R²](#), [Geisler A²](#), [Guice H²](#), [Doss M²](#), [Gockel I²](#), [Seehofer D²](#), [Branzan D²](#)

Institut [1](#) University Clinic Leipzig, Department of Gastroenterology, Leipzig, Deutschland; [2](#) University Clinic Leipzig, Department of Visceral-, Transplant-, Thoracic and Vascular Surgery, Leipzig, Deutschland

DOI [10.1055/s-0040-1716301](#)

Background Abdominal pain from extrinsic compression of the celiac trunk, by a fibrous diaphragmatic arcuatum ligament is commonly referred to as Median Arcuate Ligament Syndrom (MALS). This rare condition requires a detailed preoperative workup and a customized minimally invasive treatment strategy. Celiac trunc decompression, furthermore plays a key role in patients undergoing liver transplantation.

Material and methods We reviewed our institutional database for patients with MALS as well as liver transplant candidates which also required a celiac trunc decompression during the transplant procedure.

Results Between 2016 and 2019, fourteen patients were diagnosed with MALS. Mean patient age was 51±19 years, and MALS was predominantly present in women (n=9, 64%). Two patients received laparoscopic decompression surgery; six patients qualified for a conservative follow up due to mild symptoms and another 6 patients refused a surgical intervention. Mean operative time was 50±6. No abdominal drains were placed. MAL associated symptoms resolved in all treated patients. Morbidity was 0%. Patients were discharged on postoperative day 3. In 2019, n=32 liver transplants were performed at our institution. Four patients (12.5%) required celiac trunc decompression during the transplant procedure to reestablish sufficient blood flow (233±25ml/min) through the hepatic artery. Decompression surgery related morbidity was 0%. Overall morbidity was 18.75% (n=6) and 60-day mortality was 3.2% (n=1).

Discussion Decompression surgery for the celiac trunc is necessary in patients with MALS and asymptomatic patients undergoing liver transplantation. Both minimally invasive and open decompression strategies are feasible and save. General diagnostic and therapeutic guidelines are in need.

PCh 061 Abdominal Wall Expanding System (AWEX) zum Verschluss grosser Narbenhernien und Laparostomata. Neue Ergebnisse aus drei Hernienzentren

Autoren [Eucker D¹](#), [Stern O²](#), [Luedtke C³](#), [Rosenberg R⁴](#)

Institut [1](#) Kantonsspital Baselland, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bruderholz, Schweiz; [2](#) Asklepios Klinik Hamburg Wandsbek, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Hamburg, Deutschland; [3](#) Westpfalz-Klinikum GmbH, Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie Standort II Kusel, Kusel, Deutschland; [4](#) Kantonsspital Baselland, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Liestal, Schweiz

DOI [10.1055/s-0040-1716302](#)

Einleitung Mit der ersten AWEX-Pilotstudie 2017 konnten Feasibility, Effektivität und Sicherheit der neuen Technik gezeigt werden. Ab 2018 wurde die Technik an weiteren Hernienzentren angewandt.

Ziele Ziel ist ein schonender, schneller Längengewinn an der retrahierten lateralen Bauchdeckenmuskulatur intraoperativ und die Vermeidung von Inzisionstechniken wie lateral release.

Methodik Bei Patienten mit Laparostomata, großen Narbenhernien, wo kein primärer Mittellinienverschluss möglich war, wurde das AWEX-System zwischen Mai 2012 und Oktober 2019 an drei Hernienzentren (Baselland, Wandsbek, Kusel) intraoperativ angewandt. Technik: Intraoperative Bauchdeckenextension für ca 30 Minuten. Länge und Breite des Defektes sowie Dehnungsgewinn an der Bauchdecke wurden intraoperativ erfasst, weiterhin Rekonstruktionstechniken, Komplikationen u.v.m. Es erfolgten z.T. jährliche Follow-Ups. Inzwischen liegen auch die ersten Langzeitresultate vor.

Ergebnisse 28 Patienten konnten eingeschlossen werden. Der Median (interquartile range) der Länge und Breite des Herniendefektes betrug 15.0 (15.0-20.5) und 12.0 (11.8-13.3) cm. Die mittlere OP- Zeit lag bei 270 (135-379) Minuten. Bei 5 Patienten wurden Restdefekte von 4 (4-7) cm gebridged. Nach einem medianen Follow-Up von 21 (7-36) Monaten der vor 2018 operierten Patienten wurde kein Rezidiv beobachtet. Bei **keinem** Patienten traten methodenspezifische Komplikationen auf.

Schlussfolgerung Die vielversprechenden Ergebnisse der Pilotstudie von 2017 konnten weiter bestätigt werden. **Das AWEX-System erwies sich als unerwartet effektiv und sicher bei einfacher Ausführbarkeit.** Es ergänzt damit das Spektrum der Techniken zur komplexen Bauchdeckenrekonstruktion. Dabei zeichnet es sich durch **außerordentliche Komplikationsarmut und zeitliche Effizienz** aus. Dies hat bereits zu einer zunehmenden Anwendung in weiteren



► **Abb. 1** Bild: Präoperativ, intraoperatives Setting, postoperativ

Hernienzentren geführt. Weitere Studien und eine Verfeinerung der technischen Grundlagen sind zu erwarten und wünschenswert.

PCh 063 Endoskopische Notfalleingriffe bei chirurgischen Patienten

Autoren Orlova O¹, Königsrainer A¹, Schweizer U¹, Schempf U², Wichmann D¹

Institut 1 Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland; **2** Universitätsklinik Tübingen, Medizinische Klinik I, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1716303

Einleitung Gastrointestinale Blutungen stellen die häufigste Indikation für Notfallendoskopien dar. Die Häufigkeit, Ursache und ggf. chirurgische Implikation akuter gastrointestinaler Blutungen im chirurgischen Patientengut sind bisher nicht gut belegt.

Material und Methode Es erfolgte eine monozentrische, retrospektive Auswertung der chirurgischen Patienten, die aufgrund einer gastrointestinalen Blutung mittels Notfallendoskopien im Zeitraum 06/2017-07/2019 untersucht worden sind. Erhobene Parameter waren der Hb-Wert (stationäre Aufnahme, Zeitpunkt US), operativer Eingriff, endoskopischer Befund und ggf. Therapie bzw. Implikation durch die Endoskopie.

Ergebnisse Bei 132 (m:w = 82:50, 64.56 Jahre, 1,88% der gesamt-stationären Fälle der chirurgischen Klinik) chirurgischen Patienten wurden aufgrund gastrointestinaler Blutungen 274 endoskopische Notfall-Untersuchungen durchgeführt. Bei 66 Patienten (50%) wurde keine gastrointestinale Blutungsquelle detektiert. Anastomosenblutungen bzw. Bezug zur vorangegangenen Operation bestanden in 11,36% der Fälle. Es traten nach endoskopischen Interventionen bei 17 Patienten therapiebedürftige Nachblutungen auf, wobei in 6 Fällen eine operative Sanierung durchgeführt wurde. Die Letalitätsrate der chirurgischen Patienten mit gastrointestinalen Blutungen lag bei 12.12%.

Schlussfolgerung Gastrointestinale Blutungen stellen ein Risiko bzw. eine akute Komplikation nach chirurgischen Maßnahmen dar. Die Letalität bei chirurgischen Patienten mit interventionsbedürftiger gastrointestinaler Blutung ist erhöht. Insbesondere bei Risikopatienten ist eine frühzeitige endoskopische Diagnostik bei V.a. gastrointestinale Blutung indiziert.

Viszeralmedizin 2020 – Autoren Index

- A**
- Abdelhafez M PKV 83, P 117
 Abdel-Kalbhenn H P 091
 Abedin N **P 055**
 Abu-Omar J P 042, P 078
 Aden K PKV 58, PKV 87, PKV 90, PKV 91
 Aehling N PKV 70, PKV 73, P 085
 Aehling N.F **P 059**
 Aepli P PCh 049
 Aghalarov I PCh 026
 Aghemo A P 077
 Ahlbrand C.J P 067
 Ahn F PCh 001
 Aigner E P 035
 Aksan A PKV 43, PKV 46, PKV 48, P 015, P 095, PKV 22
 Aksan S PKV 22
 Alakus H PKV 92
 Albers S P 060
 Albert J P 017
 Albert J.G P 098
 Alexander K P 027
 Alfonso-Prieto M PKV 66
 Ali E.A P 120
 Ali Deeb A **PCh 034**
 Ali-Deeb A PCh 028
 Alizai P.H PKV 10
 Allescher H.-D P 119
 Allison M PKV 15
 Allo G **P 116**
 Allo R PKV 50
 Altendorf-Hofmann A PCh 028
 Aly M PKV 02
 Ammar R.M P 091
 Anastasiou O.A P 069
 Andrassy J PCh 029
 Andreone P P 048
 Andresen V PKV 44
 Angele M.K PCh 029
 Anneken A P 132
 Anstee Q.M PKV 15, P 034
 Araos J P 084
 Arend J PCh 032, **PCh 035**, PCh 038, **PCh 039**
 Arend* J PCh 055
 Aretz S PKV 55
 Arkkila P PKV 15
 Armbruster F.P P 095
 Arnold F **PKV 40**, PKV 57, P 021, P 022, P 024, P **028**, P 030, P 032
 Arslanow A PKV 12
 Arumugam M P 079
 Asmussen K P 115
 Astheimer P PKV 11, PKV 79, P 096
 Atella V P 077
 Atreya R PKV 18
 Attenberger U P 042
 Augustin S P 077
 Auriemma F P 120
 Aziz-Kalbhenn H P 010, P 092
- B**
- Baas S P 012
 Baba H.A PKV 64
 Babic B PCh 001
 Bäckhed F PKV 94
 Backhus J **PKV 35**, P 032, P 058, **P 063**, P 072
 Balduhn M **P 074**, P 107
 Bals R P 035
 Bamarni A P 068
 Bannert K PKV 49
 Bantel H P 044, P 056, P 077
 Barberio M PCh 019
 Bartella I **PCh 003**
- Bartsch D PKV 86
 Bartsch F P 064
 Basic M PKV 94
 Bauer C **PKV 39**, PKV 86, P 123
 Bauer N PKV 21, **P 124**
 Baumann H PKV 23
 Baumeister H P 129
 Bauschke A **PCh 028**
 Bechstein W.O PCh 031
 Becker T PCh 050, PCh 056
 Beckers A PKV 54
 Beckmann C PCh 016
 Beckmann J.H PCh 056
 Bednarsch J PKV 10
 Bedossa P PKV 15, P 034
 Beger N PCh 017
 Behnken I PKV 43
 Belin B PKV 93
 Belle S P 013, P 087
 Belyaev O PCh 025, **PCh 026**
 Benckert J PKV 08
 Benedix F **PCh 010**, **PCh 011**, **PCh 059**
 Benini F PKV 13, P 035
 Berg C PKV 08, P 044
 Berg T PKV 03, PKV 05, PKV 08, PKV 62, PKV 70, PKV 73, P 036, P 038, P 044, P 053, P 059, P 085
 Berger A.W P 009, P 058
 Bergmann W P 028
 Berlin J P 088
 Berlin P PKV 49
 Bernard V PCh 020, PCh 024
 Bernardes J.P PKV 58
 Berr F PKV 27, PKV 32
 Berres M.L PKV 67
 Berres M.-L PKV 54
 Berrnades J PKV 87
 Best D.M.J PCh 035
 Betge J P 087
 Bettenworth D PKV 18, PKV 88
 Bettinger D PKV 81, P 051, P 072
 Beuers U P 044
 Beutel A P 032
 Beutel A.K **PKV 37**, **P 027**, P 030
 Beyer A PKV 12, PKV 29
 Beyna T PKV 80
 Biber S PKV 57
 Bickel M P 041
 Bieckmann J **P 122**
 Biedermann L PKV 25
 Billeter A PCh 058
 Billmann F **PCh 058**
 Binder H PKV 12
 Björnsson B PCh 031
 Blank V **PKV 47**
 Blasberg T P 105
 Blattmann T PKV 72, P 057
 Blömacher M P 012
 Blumenstein I PKV 43
 Blüthner E P 006
 Boden C PCh 030
 Boeckschoten M PKV 69
 Boettger K P 095
 Bogatyreva L PKV 12
 Böhlig A **PKV 05**
 Böhling N P 042, P 068, P 078
 Böhm S PKV 62
 Bojunga J P 055, P 103
 Bokemeyer B **P 012**
 Böker K.H PKV 14, P 043
 Boldt A PKV 73
 Bolenz C P 021
 Bondin M P 049
 Boni V P 088
- Book T PKV 71, P 047, **P 101**
 Bornschein J P 002
 Boruvka A PKV 19
 Bosserhoff A P 075
 Böttger K **PKV 43**
 Boursier J PKV 15, P 034, P 077
 Boutros M P 087
 Bowlus C.L P 048
 Branchi V PCh 020, PCh 024, **PCh 030**
 Brand K PKV 71
 Brand M **PKV 33**, **PKV 84**, P 112
 Brandl L PKV 68
 Brandt E.F **PKV 54**, PKV 67
 Branzan D PCh 060
 Braun A P 132
 Braun D.A PKV 26
 Braunisch M P 099
 Brega N P 088
 Breikopf-Heinlein K P 084
 Breitling L PKV 79, P 096, P 123
 Breitling L.P PKV 11
 Bremer B PKV 71
 Bremer S.C.B PKV 78
 Brenner H P 017
 Brenner M PKV 43
 Breunig M PKV 42, PKV 60, P 029, P 031, P 033
 Brismar T PCh 031
 Brosch M PKV 91
 Brosteanu O PKV 08
 Brozat J.F **PKV 67**
 Brüne B PKV 64
 Brunk T **P 009**, P 115
 Brunner S P 113
 Bruns C PKV 92, PCh 001, PCh 003, PCh 033
 Bruns T PKV 02, PKV 18, PKV 36, P 060
 Brütting A P 119
 Buchholz M PKV 39
 Büchler M.W PCh 022
 Buchloh D PCh 006
 Buchloh D.C **PCh 027**, **PCh 043**
 Buechter M PKV 76
 Buggisch P PKV 08, PKV 14, **P 038**, P 043
 Bugianesi E P 077
 Bumm T PKV 41
 Bunck A PCh 033
 Büning C PKV 23
 Burbaum B PKV 13
 Bürger M P 116
 Burgermeister E **PKV 52**, PKV 56, P 013
 Burian M PCh 017
 Buß N P 081, **P 082**
 Busse R PCh 015
 Büttner J P 006
 Büttner R PKV 92
- C**
- Caca K PKV 81, PKV 82
 Califano A PKV 93
 Cameron S **P 025**
 Canbay A PKV 23, P 077
 Carbone M PKV 04
 Carling U PCh 031
 Castera L P 077
 Celebi J **PCh 057**
 Chalopin C PCh 019
 Chang J PKV 01, P 042, **P 068**, **P 078**
 Chavakis T PKV 91
 Childs B.H P 088
 Chon S.-H PKV 92
 Chorostowska-Wynimko J P 035
 Christen U P 040, P 054
 Christensen S P 131
 Christian K P 123

Christoph S P 023
Clària J P 054
Cordes F PKV 88, P 003
Cornberg M PKV 08, PKV 14, PKV 71, PKV 75, P 049
Corvinus F PCh 053
Costa I PKV 54
Crespo J P 077
Croner P.D.D.R.S PCh 035
Croner R PCh 010, PCh 011, PCh 038, PCh 057, PCh 059
Croner R.S PCh 012, PCh 032, PCh 039, PCh 055
Cure S P 077
Czapiewski P P 004
Czauderna C P 064

D

Dahl A PKV 91
Damm M P 108
Daperno M P 011
Darwiche K P 108
Datta R PCh 033
Dauzenroth N P 014
De Ledinghen V P 077
De Maria C PKV 33
De Maria M P 075
De Toni E.N PKV 68
Dechering D P 003
Decker R PCh 023
Deeken J P 088
Deichsel D PKV 62
Dellon E.S PKV 51
Denk G PKV 68, P 056
Denzer U PKV 79, PKV 86, P 096
Denzer U.W PKV 11
Deterding K P 069
Diener M.K PCh 022
Dieplinger G PCh 033
Dietl O PCh 046
Dietrich C.F PKV 01
Dietrich P PKV 66, P 075
Dietz J P 041
Dignass A PKV 17
Đikić I PKV 90
Dittmer U P 069
Dobsch P P 113
Doenecke A P 110
Dohmen J PCh 016
Dold L PKV 07
Dollhopf M PKV 83
Dollinger M.M P 058
Dolscheid-Pommerich R P 068
Dondorf F PCh 034
Doss M PCh 060
Drefs M PCh 017, PCh 029
Drenth J.P.H P 048
Dreyhaupt J P 058
Drilon A P 088
Düber C P 061, P 064, P 066
Duerr G.D P 068
Dultz G P 055, P 103
Dumitrache A P 078
Dumoulin F.L PCh 049
Dünninghaus F P 109
Dvorak M PCh 019

E

Eagle G PKV 51
Eberle L P 040, P 054
Ebert M PKV 45, PKV 52, PKV 56, P 008, P 084
Ebert M.P P 013, P 087
Eck M P 089
Eckardt L P 003

Eckardt M P 102
Efferth T P 010
Egberts J.-H P 122, PCh 050, PCh 056
Eggert C PKV 29
Eichholz J P 047
Eichler M PCh 041
Eickhoff A P 098
Eickhoff R PCh 009
Eisenmann S P 108, P 109
El Azzouzi B P 011
Elbadawi M P 010
Ellenrieder V PKV 78, P 005, P 025
Ellermann C P 003
Elliott R P 077
Ellis P PKV 13
Engel S PKV 74
Engelmann C PKV 70, PKV 73, P 059, P 085
Engelmann T PKV 12
Engleitner T PKV 60
Eslam M PKV 03, P 036
Esser C P 014
Esser L PCh 030
Ettrich T P 027
Ettrich T.J P 058
Etzrodt C P 085
Eucker D PCh 061
Eymer A PCh 023

F

Falk G.W PKV 51
Farin G PCh 049
Farin-Glattacker E PKV 12
Faron A P 042
Farrag K PKV 17, PKV 22, PKV 48, P 015
Fassnacht M PCh 046
Feagan B PKV 19
Felten G PKV 18
Fernandez J PKV 77
Ferstl P.G PKV 77
Fessehaye-Seium Y P 119
Fichtner U PKV 12
Fichtner-Feigl S P 106
Filmann N P 098
Fink A.F PKV 64
Fink C PKV 44
Finkelmeier F PKV 03, P 036
Finlayson M PKV 93
Fischbach W P 089
Fischer A P 106
Fischer A.-S PKV 61
Fischer D P 129
Fischer H PKV 83
Fischer J PKV 03, P 036
Fischer K PKV 72, P 057
Fischer P PKV 54, PKV 67
Flaßhove A PKV 54
Floros L P 077
Föll D PKV 88
Förner B PKV 50
Forstmeyer D P 053
Fournier C P 034
Franke A PKV 91, P 044
Franke F PCh 050
Franz M PCh 032, PCh 035, PCh 038, PCh 039
Franz* M PCh 055
Frappart P PKV 40
Frappart P.-O PKV 57, P 024
Frei R PCh 049
Freiwald E PCh 008
Fretland Å PCh 031
Fricke F.-U P 077
Friedrich-Rust M P 103, P 105
Friess H PCh 013, PCh 015

Frisch S PKV 30
Fritz V P 075
Fromme M PKV 13, PKV 16, P 035
Frommeyer G P 003
Fuchs C PCh 001
Fuchs H PCh 001, PCh 033
Fuedner F PKV 06
Fueloep B PKV 03, P 036
Fundel J P 104

G

Gadban R P 067
Gaenge M PCh 011
Gagliani N PCh 008
Gaiser T PKV 56, P 013, P 087
Gaitantzi H P 084
Galle P P 061, P 064, P 066
Galle P.R PKV 12, PKV 74, P 037, P 046, P 067, P 076
Garbe J P 108, P 109
Gastinger I PCh 012
Gaujoux S P 120
Gauss A PKV 18, P 018
Gebauer F PKV 92
Geier A PKV 15
Geisler A PCh 060
Geisslinger G PKV 64
Genesca J PKV 13, P 035
Georg K P 102
George J PKV 03, PKV 15, P 036
Gerauer K.E PCh 046
Gerbel S PKV 75
Gerber L P 103
Gerbes A.L PKV 68
Gerken G P 023
Gerken M PCh 021
Gershon M PKV 93
Ghadban T PCh 044
Giannou A PCh 008
Gildein L P 017
Gillesen J P 116
Gindner S P 082
Gindner S.M P 081
Glebe D PKV 62
Glitsch A PKV 82
Globig A.-M P 018
Glowka T PCh 016
Gockel I PCh 006, PCh 014, PCh 018, PCh 019, PCh 027, PCh 037, PCh 043, PCh 060
Goetze S PKV 30
Goldfuss L PKV 38
Gonzalez-Carmona M PCh 030
Gonzalez-Carmona M.A P 078
Goodman Z PKV 15, P 034
Görne H P 038
Gößmann H P 111
Gottlieb A P 039
Götzberger M PKV 83
Götze S PKV 26
Gout J PKV 37, PKV 38, PKV 40, PKV 57, P 021, P 022, P 024, P 027, P 028, P 030
Graf C PKV 77, P 041
Graf E PKV 12
Grambühler A PKV 08, P 076
Grass J PKV 39
Graß J.-K PCh 044
Graul J P 109
Grefe S PKV 50
Gress T PKV 39, PKV 79, P 096, P 123
Gress T.M PKV 11
Grevelding C.G P 081, P 082
Griebe M PKV 45
Gries M P 091

- Griffiths W.J. PKV 13, P 035
 Grommes J PCh 009
 Groneberg K P 112
 Gros O P 053
 Gröschl S PKV 66
 Groß P P 091
 Groß R PKV 89
 Große I P 109
 Grote-Koska D PKV 71
 Grund K.E PCh 049
 Grund K.-E P 104, PCh 047
 Grunert P.C P 007
 Gruss S PKV 30, P 100
 Gschwendtner H P 071
 Gu W P 079
 Guba M.O PCh 029
 Guerrero P PCh 020, PCh 024
 Guice H PCh 036, PCh 037, PCh 060
 Guldiken N PKV 02
 Gulla A P 120
 Gülow K P 065, P 071, P 111
 Gumpp J PCh 021
 Gündogdu M P 125, P 126, P 131
 Günther C P 075
 Günther R P 044
 Günthert S.J PKV 46
 Gutberlet K PKV 82
 Gute P P 041
 Gutting T PKV 52, P 013
- H**
 Haas C PCh 046
 Hackl C P 113
 Haderer M P 071
 Haenle M.M P 027
 Häfner M PKV 29
 Hahn F P 061, P 064, P 066
 Hamesch K PKV 02, PKV 13, P 035
 Hamm J PKV 94
 Hammer L PKV 25
 Hampe J PKV 91
 Hana R.A PCh 031
 Hänle M P 063
 Hann A PKV 26, PKV 28, PKV 30, PKV 33, PKV 41, P 100
 Hansen B.E PKV 04
 Harrison S P 034
 Hartmanis S P 077
 Hartmann A P 075
 Hartmann D PKV 02
 Hasenclever D P 120
 Hasenhütl S PCh 017
 Häslér R PKV 91, PKV 94
 Hassan C P 097
 Hassanali A P 011
 Hasselblatt P PKV 19, P 018
 Hauke L PCh 053
 Hauser C P 122
 Häuser W PKV 21, P 124
 Hausmann J PKV 43, PKV 46, P 098
 Häussinger D PKV 50
 Hehr L P 081, P 082
 Heid F PCh 031
 Heidemann C P 108
 Heiduk M PCh 023
 Heiken H P 038
 Heil F.J PKV 12
 Heil J PCh 031
 Hein N P 095
 Heinrich S PCh 053
 Heinzmann A PKV 67
 Heinzow H P 044
 Heinzow H.S P 070
- Heise C P 120
 Heise D PCh 009
 Heling D PKV 55
 Heling D.J P 114
 Heller S PKV 42, PKV 60, P 029, P 031, P 033
 Heller T PKV 72, P 057
 Hellerbrand C PKV 66, P 075
 Hellmund V PKV 39
 Helmedag M PCh 009
 Helwig U PKV 25, P 122
 Hengstler J.G PKV 69
 Hennings J PKV 65
 Hentschel W PCh 044
 Hepatitis C-Register D PKV 05, PKV 14, P 043
 Herber A PKV 70, PKV 73, P 059, P 085
 Hermann P PKV 60
 Hermann P.C PKV 42, PKV 57, P 028
 Herold J P 089
 Herrmann A PKV 08, PKV 91
 Herrmann E PKV 77
 Herrmann H.J P 006
 Herrmann S P 087
 Herzog T PCh 025, PCh 026
 Hesse U PCh 046
 Hessmann E PKV 38, PKV 57
 Hetjens S P 013
 Heuschert F PKV 78
 Heyder F P 119
 Heydweiller A P 114
 Heyne R PKV 03, PKV 05, PKV 08, PKV 14, P 036, P 038
 Hidde D P 038
 Hilgard G P 069
 Hillmer A PKV 92
 Hilscher M PKV 74, P 037, P 046
 Hinrichs J.B PKV 75
 Hinrichsen F PKV 94
 Hinrichsen H PKV 08, P 038, P 056
 Hintermann E P 040, P 054
 Hintz A P 125
 Hirano I PKV 51
 Hirschfeld G PKV 04
 Hochberger J P 009, P 115
 Hochrath K P 014
 Hoepfner J P 106
 Hoffman A PKV 29, PKV 31
 Hoffmann P P 018
 Hoffmeister M P 017
 Höfler C PCh 001
 Hofmann W.P P 044
 Högenauer C PKV 25
 Hohenester S P 056
 Hohwieler M PKV 42, PKV 60
 Holland C.H PKV 69
 Hollenbach M P 120
 Holtmann G P 090
 Holzinger J PKV 27, PKV 32
 Hong D.S P 088
 Hoppmann H P 065
 Horbach T PCh 046
 Hornung M P 110
 Hose D P 019
 Hübbers A PKV 65
 Huber H PKV 29
 Huber J.P P 051
 Huber M PKV 39
 Huber S PCh 008
 Huber W P 099
 Huber Y P 076
 Hübner A PKV 90
 Hübner C PKV 90
 Hübner G.H PKV 82
 Hudert C.A PKV 69
- Hueser N PKV 02
 Hüneburg R PKV 55
 Hüppe D PKV 08, P 043
 Hurst J PKV 13
 Hüsing-Kabar A P 070
 Hussain F P 011
 Hussein A PKV 90
 Huth A PKV 49
 Hüttner F PCh 022
 Hyman D.M P 088
- I**
 Ibdapo-obe O PKV 36
 Ibrahim M PKV 54
 Ickstadt K P 014
 Ihle M PKV 57
 Imm S PKV 90
 Ingilitz P PKV 08
 Israelsen M P 079
 Itzel T P 075
 Izbicki J PCh 008
 Izbicki J.R PCh 044
- J**
 Jacob T P 006
 Jacobs M PCh 009
 Jäger J PKV 12
 Jäger S P 017
 Jakob J PCh 041
 Jakubek Y PCh 020
 Janciauskiene S PKV 13, P 035
 Janot M PCh 025, PCh 026
 Jansen C P 042, P 068, P 079
 Jansen-Winkeln B PCh 027, PCh 043
 Jansen-Winkeln B PCh 006, PCh 014, PCh 018, PCh 019
 Janssen S P 014
 Jaster R PKV 49
 Jechorek D P 002
 John C PKV 05
 Jones D.E PKV 04
 Jördens M.S PKV 50
 Jung C PKV 81
 Jung E.-M PKV 01
 Jung M.-C P 038
 Južnić L PKV 91
- K**
 Kabar I P 003, P 070
 Kaczmarek D.J P 114
 Kahraman A P 023, P 056, P 069
 Kairey L PKV 21, P 124
 Kakavand N PKV 58
 Kalff J PKV 55, P 068, PCh 020, PCh 024
 Kalff J.C PCh 016, PCh 030
 Kalthoff S P 080
 Kalveram L PKV 69
 Kamaly N PCh 013
 Kämper P PKV 74
 Kandulski A P 002, P 110, P 113
 Kantelhardt J.W P 109
 Kaps L P 046, P 067, P 076
 Karlas T PKV 47
 Karstens K.-F PCh 008
 Karthikeyan S P 008
 Kautz A P 044
 Keck T PCh 058
 Kehl V PCh 015
 Kehrmann J P 062
 Keim V PKV 47
 Keimburg S.A PKV 76
 Keitel V PKV 08
 Keitel-Anselmino V PKV 50

Kelber O P 093, **P 094**
 Kemper M **PCh 044**
 Kempiski J PCh 008
 Kersebaum J.-N PCh 056
 Kerstin Stein K PKV 08
 Kersting S P 079
 Kestler H.A PKV 57, P 031
 Khalili M PKV 15
 Kiehintopf M PKV 36
 Kiesslich R P 127
 Kiesslich T PKV 27, PKV 32
 Kirstein M.M P 047, P 101
 Kissler H PCh 028
 Kleemann T PKV 81
 Kleger A PKV 35, PKV 37, PKV 38, PKV 40, PKV 42, PKV 57, PKV 60, PKV 89, P 021, P 022, P 024, P 028, P 029, P 030, P 031, P 032, P 033
 Klein S PKV 66, P 040, P 054, P 079
 Kleinert R PCh 033
 Klieser E PKV 27
 Klinger C PKV 01
 Klink C PCh 009
 Klinker H PKV 05, PKV 08, PKV 14, P 043, **P 049**
 Klinkhammer-Schalke M PCh 021
 Klischies K PKV 94
 Kloeckner R P 061, P 064, P 066
 Knabe M **PKV 85**, P 105
 Knecht G P 041
 Knepper L PCh 001
 Knödler L.-L **P 008**
 Knoop K PKV 51
 Knoop R.F **P 005**
 Knop J PKV 24
 Knoppke B P 113
 Koch K PKV 49, **PCh 047**
 Koch M PKV 91
 Kochhäuser S P 003
 Koczulla R P 035
 Koehntop R P 027
 Koenen R.R PKV 67
 Köhler H PCh 018, PCh 019, PCh 027
 Köhler J.P **PKV 50**
 Kohlhepp M PKV 59
 Koletzko S P 012
 Kolterer S PKV 25
 Konczalla L PCh 044
 König B P 038, P 049
 Königsrainer A P 104, PCh 063
 Konzelmann C PKV 89
 Kornmann M PKV 84
 Koschker A.-C PCh 046
 Köse-Vogel N PKV 36
 Koukoulioti E PKV 03, P 036
 Krag A P 035, P 079
 Kramann R PKV 54
 Kraus J.M PKV 57, P 028
 Kreisel I.A PCh 041
 Kremer A **PKV 04, P 056**, P 075
 Kremer A.E PKV 31, P 044
 Kremer W.M P 037, **P 046**, P 067
 Krenzer A PKV 33
 Kreyer R **PCh 012**
 Kristiansen G P 068
 Kröger J.-C PKV 72, P 057
 Krohn S PKV 73
 Kronsbein H PKV 85
 Krug S P 108
 Krüger J PKV 60, **PKV 89, P 029**
 Kruis W PKV 18
 Kucharzik T **PKV 25**, P 122
 Kudlich T P 086
 Kuellmer A P 001, **P 106**
 Kühbacher T **PKV 20**

Kühn F **PCh 017**
 Küllmer A PKV 81, PKV 82
 Kunsch S PKV 78, P 005
 Kunst C P 071, P 111
 Kupper A PCh 021
 Kupschus J **P 014**
 Kurth T PKV 91

L
 Labenz C **PKV 74, P 037**, P 046, P 067, P 076
 Labenz J **P 127**
 Lacey S P 011
 Lahmer T P 099
 Laise P PKV 93
 Lambertz A PCh 009
 Lambertz D PKV 59, PKV 65
 Lammert F PKV 08, PKV 12, PKV 13, P 035, P 108
 Lamprecht G PKV 49, PKV 72, P 006, P 057
 Langan E PCh 058
 Lange C PKV 76
 Lange C.M PKV 64, PKV 77, P 054, P 062
 Lange P P 003
 Lange U PCh 043
 Langheinrich M P 079
 Langhorst J PKV 18, PKV 21, P 124
 Lauche R P 124
 Laue G **PKV 58**
 Lazin K PKV 20
 Le Pen C P 077
 Lederer A PCh 036, PCh 037
 Lee J PCh 020, PCh 024
 Lee J.H PCh 013
 Lee S.M.L PKV 68
 Leers J PCh 001
 Lefa F **P 098**
 Lelouvier B P 079
 Lenker E PKV 88
 Lenze F P 003
 Lenzen H PKV 07, P 080
 Leppkes M PKV 29, PKV 31
 Lerner P PKV 11, PKV 79, P 096
 Leroy V P 077
 Lesche M PKV 91
 Leventi E **PKV 48**
 Leyvraz S **P 088**
 Li B PKV 52
 Li M P 087
 Li R P 011
 Li Z PKV 54
 Liberman A PKV 04, P 048
 Lickert H P 021
 Liedtke C PKV 59, PKV 65
 Lindhauer C P 035
 Lingohr P P 068, PCh 024, PCh 030
 Link A PKV 01, P 002, P 004
 Linke R PCh 031
 Linkermann A PKV 91
 Lintel-Höping V P 059
 Lipowicz B P 016
 Lippert H PCh 012
 Lis S P 008
 Lobner E **P 126, P 131**
 Lohmann K P 049
 Lohoff M PKV 11
 Lohse A PCh 008
 Lomas D PKV 13
 Long S PKV 03, P 036
 Loomba R PKV 15, P 034
 Loosen S.H **PKV 10**
 Lordick F P 053
 Lorenz A PKV 82
 Lorenz E PCh 010, PCh 011, **PCh 032**, PCh 038, PCh 039, PCh 055

Lorenz N.J **P 004**
 Loris E **P 091**
 Lorkowski G **P 092**
 Löscher B.-S PKV 91
 Löser H **PKV 92**
 Lübbert C PCh 014
 Lucendo A.J PKV 51
 Luedde T PKV 10
 Luedtke C PCh 061
 Luetkens J P 042, P 078
 Lukas C PCh 025
 Lurje G PKV 02, P 035
 Lüssi F PKV 74
 Lutsenko S P 039
 Lutz T P 041
 Lutz V PKV 39
 Luu A.M P 078

M
 M Ammar R P 1010
 Maasberg S P 006
 Maaser C PKV 25
 Maasoumy B PKV 71, PKV 75
 Maasser C P 122
 Mac Conell L PKV 04, PKV 15, P 034, P 048
 Madisch A **P 130**
 Magdaleno F PKV 66
 Mahaddalkar P.U P 028
 Mahnken A **P 079**
 Mähringer-Kunz A **P 061, P 064, P 066**
 Maier-Stockler C P 065
 Mainz D PKV 12
 Maitra A PCh 020, PCh 024
 Maiwald B P 053
 Maktabi M PCh 019
 Malfrather P P 002
 Mandorfer M PKV 02, P 035
 Manekeller S P 068, PCh 030
 Mangold T **PKV 81**, P 106
 Manns M.P PKV 07, PKV 71, PKV 75, P 043, P 080
 Manoop B PCh 024
 Marchesini G PKV 15
 Marinova M P 078
 Markova A.A PKV 76
 Marquardt J.U P 067
 Maruschke L PKV 81
 Marwitz T PKV 55
 Masood I P 091
 Matrood S P 123
 Matthaei H PCh 020, PCh 024, PCh 030
 Matthias E P 102
 Matthiesen L PKV 91
 Matz-Soja M PKV 62
 Mauss S PKV 14, P 038, P 043
 May A PKV 85, P 105
 May P PKV 50
 Mayatepek E PKV 50
 Mayer A P 062
 Mayer L P 086
 Mayerle J PKV 68
 Mayr C PKV 27, PKV 32
 Mayr D PKV 68
 Mehdorn A.-S **PCh 050, PCh 056**
 Mehdorn M PCh 006, **PCh 014**, PCh 019, PCh 043
 Mehlhase N PKV 26, PKV 30, PKV 33
 Meier B **PKV 82**
 Meier M PKV 42, PKV 60
 Meine T.C PKV 75
 Meining A PKV 28, PKV 33, PKV 41, PKV 82, PKV 84, P 019, P 086, P 112
 Meinke J P 068
 Melter M P 113
 Melzer M P 029

- Melzer M.K PKV 42, PKV 60, **P 021**, P 033
Merkel A **P 013**
Merkle J PKV 42, **PKV 60**, P 033
Merle U P 043
Messner E.-M P 129
Mester P P 111
Mestre-Ferrandiz J P 077
Metrakos P PCh 031
Metter K PCh 049
Meydan Ö PCh 022
Meyer B.C PKV 75
Meyer C P 078
Meyer F PKV 06, PCh 012
Meyer J **P 058**
Meyer Y PCh 031
Michael F.A **P 103**
Michel M P 046, **P 076**
Michels B P 065
Michl P P 108, P 109
Middelhoff M **PKV 93**
Miersch T P 087
Miks A P 070
Miltschitzky E PCh 013
Miravittles M PKV 13
Miravittles M P 035
Mishkin D P 011
Mishra N PKV 94
Mitrawa A PKV 27, PKV 32
Moeller L.S P 035
Mohamed A P 102
Mohl W PKV 18
Mohs A PKV 59, PKV 63, **PKV 69**
Möller H PKV 08
Möller T PCh 050
Möllers T P 017
Monberg M PCh 020, PCh 024
Morawe M P 024, P 029
Morgan A P 077
Mörner A P 125
Mothes B P 104, PCh 047
Mothes H **PCh 048**
Moulla Y PCh 027, PCh 043
Muchenditsi A P 039
Mücke M **PKV 77**
Mücke M.M P 040, P 054, **P 062**
Mücke V.T PKV 77, P 062
Mueller M P 027
Mueller S PKV 02
Muller L P 051
Müller A P 114
Müller B PCh 058
Müller D **PCh 001**
Müller J PKV 89
Müller L P 064, P 066
Müller M PKV 35, PKV 38, PKV 42, PKV 60, P 022, P 024, P 029, P 030, P 032, P 033
Müller T PKV 03, P 036, P 043
Müllerke S PKV 61
Müller-Schilling M P 065, P 071, P 110, P 111, P 113
Münch J PKV 89
- N**
Nagel M **PKV 12**, PKV 74, P 037, P 046, P 067, P 076
Nahon P PKV 02
Naik S.U PKV 20
Nanda S P 088
Napp J P 025
Nasiri E PKV 39
Nattermann J PKV 55, P 079
Naumann U PKV 05, P 044, P 049
Nawawi A PCh 031
- Neeße A PKV 78
Neesse A P 005
Negrini V PCh 032, PCh 055
Neidlinger J P 100
Neubert P **P 071**
Neufeld T **PKV 21**, P 124
Neufert C PKV 29, PKV 31
Neuhaus H PKV 80
Neumann C PKV 35
Neumann H P 097
Neumann P.A PCh 013
Neumann P.-A PCh 015
Neumann U.P PKV 10, PCh 009
Neumeister V PKV 91
Neurath M P 075
Neurath M.F PKV 29, PKV 31
Neureiter D PKV 27, PKV 32
Nevens F PKV 13, P 048
Newsome P P 077
Nguyen E P 099
Nguyen-Tat M PKV 12
Nickel F PCh 058
Nieber K P 092, **P 093**, P 094
Niebisch S PCh 006, PCh 019, PCh 027, PCh 043
Niederau C PKV 05, P 038
Nienhüser H PKV 93
Nierhoff D P 056
Nikolaus S P 122
Nimptsch U PCh 015
Nitsche U PCh 015
Novacek G PKV 18
Nuber A PKV 91
Nuñez A PKV 13
- O**
Obermeier M PKV 24
Ofner A PKV 68
Oh D.-Y P 088
Oh Y.S PKV 19, P 011
Okpanyi S.N P 092
Olbrich A **P 053**
Orlova O **PCh 063**
Ortiz C **PKV 66**, P 040, P 079
Ortner J PKV 12
Otto R PCh 012
Otto T PKV 63, PKV 65, PKV 69
- P**
Pai R.K PKV 19
Pape U.-F P 006
Park K P 011
Pasquini L P 029
Patel J P 088
Pathil-Warth A PKV 08
Pavel V **P 111**
Peglow S PCh 059
Peiffer K.-H P 041
Pelczar P PCh 008
Peltzer M PKV 69
Pencek R P 048
Penners C PKV 59, PKV 65
Pereira V PKV 13, P 035
Perkhofer L PKV 35, PKV 37, PKV 38, PKV 40, PKV 42, **PKV 57**, PKV 60, P 021, P 022, P 024, P 027, P 028, P 032
Perne C PKV 55
Perrakis A PCh 032, PCh 038, PCh 055
Peschka M P 086
Peter J P 074, P 107
Peterhans M PCh 033
Petersen J PKV 08
Petersen T.-O P 053
Petroff D PKV 47
- Petta S P 077
Petzold G **PKV 78**
Peuker K **PKV 91**
Peveling-Oberhag J P 098
Pevny S **P 006**
Peyrin-Biroulet L PKV 19
Pezzulo L P 077
Pfau K P 019
Pfefferkorn M **PKV 62**
Pfeifer L PKV 29, PKV 31
Pfeiffer A PCh 058
Pfeiffer J PCh 030
Philipp M **PKV 72**, **P 057**
Picard F PKV 39
Piche J **PKV 63**
Pinto dos Santos D P 066
Piotrowski K P 044
Pires dos Santos A.G P 038
Pleininger T PKV 32
Ploch P P 067
Poglitsch M PKV 66
Pons M PKV 13, P 035
Poszler A **P 099**
Pott C P 003
Praktijnjo M **P 042**, P 068, P 078, P 079
Prasse D PKV 94
Primas C PKV 18
Probst P **PCh 022**
Ptok H PCh 057
Pyras C **PCh 025**, PCh 026
- Q**
Quaas A PKV 92
Quack T P 081, P 082
Quante M PKV 93
Queck A **PKV 64**
Quickert S PKV 36
- R**
Rabe S.M **PCh 006**, PCh 027
Rabini S PKV 44, P 010
Rad R PKV 60
Rademacher S PKV 70, P 059, PCh 027, PCh 036, PCh 037
Rahimli M PCh 032, **PCh 038**, PCh 055
Raithel M P 119, P 132
Rao M PKV 93
Rasche V P 030
Rashidi J PKV 76
Rath S PKV 25
Rath T **PKV 29**, **PKV 31**
Rathjens J P 014
Ratziu V PKV 15, P 034, P 077
Rau B.M PCh 021
Rauchfuss F P 060
Rauchfuß F PCh 034
Rausch H P 025
Rawnaq-Müller T PCh 044
Recknagel S PCh 036
Reeh M PCh 008, PCh 044
Regner S P 120
Reiberger T PKV 02
Reibetanz J PKV 84
Reichert M PKV 12, PKV 13
Reichert M.C P 035
Reimer J P 131
Reimer S PKV 84, **P 112**
Reindl W PKV 45, P 008, P 018
Reiner J PKV 49
Reinisch W **P 011**
Reinold R PKV 27, PKV 32
Reischl S PCh 013
Reißfelder C PCh 023

Reiter F.P **PKV 68**
 Rensmann W P 131
 Renz A Pch 046
 Renz B PKV 93
 Repici A P 097
 Repp M PKV 82
 Reuken P **PKV 36, P 060, P 107**
 Reuken P.A P 007, P 074
 Reul W PKV 66
 Reuter M P 046
 Richardson P.C PKV 51
 Richl J PKV 85
 Richter S Pch 041
 Rickert C P 115
 Riedemann G **P 084**
 Rinella M PKV 15, P 034
 Rios G PKV 87
 Röcken C PKV 52
 Rockstroh J P 068
 Roderburg C PKV 10
 Roderfeld M P 081, P 082
 Roeb E P 081, P 082
 Roeth A.A PKV 10
 Roger E PKV 37, **PKV 38, PKV 57, P 022, P 024, P 027, P 028, P 030**
 Rogoll D PKV 41, P 019, P 086
 Römer B PKV 12
 Romero-Gomez M P 077
 Rosania R PKV 23
 Rosenberg R Pch 061
 Rosendahl J P 108, P 109
 Rosenstiel P PKV 58, PKV 87, PKV 90, PKV 91, PKV 94
 Rössle M P 049, P 072
 Roßmeißl A **P 119, P 132**
 Roth K PKV 39
 Roznowski A.B PKV 18
 Rubin D.T PKV 19
 Rückstroh J P 078
 Rufat P PKV 02
 Runge P Pch 050
 Rupp C **P 048, P 056**
 Rupp J PKV 94
 Rüschenbaum S PKV 64, P 062
 Rütter K P 117
 Ryder S P 077

S

Sack U PKV 73
 Saez-Rodriguez J PKV 69
 Sahin H PKV 54, PKV 67
 Sandborn W.J PKV 20
 Sander L P 129
 Sanyal A P 034
 Sanyal A.J PKV 15
 Sarrazin C PKV 14, P 041
 Schaade A PKV 90
 Schadde E Pch 031
 Schäfer B PKV 13
 Schäfer K.-H P 091
 Schäfer L P 040, P 054
 Schäffer D P 131
 Schäffler H PKV 49
 Schambach M P 074, **P 107**
 Schambony A P 075
 Schaper S P 130
 Schattenberg J **P 034, P 077**
 Schattenberg J.M PKV 74, P 037, P 067, P 076
 Scheible J P 027
 Scheiner B PKV 02
 Scheller L **P 069**
 Schellhaas B **PKV 01**
 Schempf U Pch 063

Scherl A PKV 19
 Scheuermann U Pch 036, Pch 037
 Scheurlen M PKV 41, P 086
 Schiefke I P 006, P 056, P 128
 Schiemer M **P 001, P 106**
 Schiergens T Pch 017
 Schiergens T.S PKV 68, Pch 029
 Schierwagen R PKV 66, P 040, P 054, P 079
 Schiffmann L PKV 86, Pch 001
 Schilling C.A P 037
 Schirge S P 021
 Schirrmeister W P 002
 Schlag C **PKV 51, PKV 83, P 117**
 Schlitt H.J P 110, P 113
 Schlosser H Pch 046
 Schmid R P 099
 Schmid R.M PKV 83, P 117
 Schmid S **P 065, P 111**
 Schmidbaur S P 129
 Schmidt A PKV 81, PKV 82, P 001, P 106
 Schmidt H PKV 88, P 003
 Schmidt H.H P 070
 Schmidt J.J PKV 71
 Schmidt K PKV 18
 Schmiedeknecht A PKV 08
 Schmitgen M PKV 45
 Schmitt A **PKV 14**
 Schmitt J Pch 041
 Schmitz M PKV 023
 Schmitz-Streit R PKV 94
 Schneider C P 035
 Schneider C.V PKV 13, **PKV 16**
 Schneider K.M PKV 69
 Schneider M **PKV 80**
 Schnitzbauer A.A Pch 031
 Schoenberg M.B Pch 029
 Schoepfer A PKV 51
 Schöler D PKV 50
 Scholtysik R P 062
 Scholz K.A.M **PKV 23**
 Schott E PKV 08
 Schotta G PKV 91
 Schramm C P 116
 Schramm G P 081, P 082
 Schreiber S PKV 58, PKV 91
 Schreiber S P 122
 Schreiner J PKV 41
 Schröder L PKV 94
 Schröder O PKV 17, **PKV 22, P 015**
 Schröder T PKV 56
 Schröder W PKV 92, Pch 001, Pch 003
 Schuler M Pch 041
 Schultalbers M **PKV 71, PKV 75**
 Schulte B PKV 71
 Schulte E Pch 001
 Schulte L **P 032**
 Schultheiß M PKV 01, P 051, **P 072**
 Schultheiss M P 001
 Schultis H.-W P 132
 Schulz T PKV 81
 Schulze H **PKV 24**
 Schulze zur Wiesch J PKV 08
 Schumann C P 095
 Schuppan D P 012
 Schwab J P 031
 Schwab M P 017
 Schwacha H P 001, P 106
 Schwarzkopf K.M PKV 77, P 040, **P 054, P 062**
 Schweizer U P 104, Pch 047, Pch 063
 Schwerdel D P 058
 Seehofer D PKV 70, P 053, P 059, Pch 027, Pch 036, Pch 037, Pch 060
 Seibold F PKV 25

Seibt H PKV 29
 Seidensticker M Pch 029
 Seif Amir Hosseini A PKV 81
 Seifert A.M **Pch 023**
 Seifert L Pch 023
 Seitz G PKV 86
 Seitz T P 075
 Seltmann J PKV 62
 Semaan A **Pch 020, Pch 024**
 Semmling K Pch 036
 Serfaty L P 077
 Serfert Y PKV 05, P 043
 Servant F P 079
 Settmacher U P 060, Pch 028, Pch 034
 Seufferlein T PKV 35, PKV 37, PKV 40, PKV 42, PKV 57, PKV 60, P 021, P 022, P 024, P 027, P 028, P 029, P 030, P 058, P 063, P 100
 Seyfried F P 112, Pch 046
 Sheet P Pch 020
 Shiffman M.L P 048
 Shima K PKV 94
 Shringarpure R PKV 15, P 034
 Siegel F P 032
 Siersema P.D PKV 29
 Sigal M PKV 61
 Simon K.-G PKV 08, **P 043**
 Simon N PKV 75
 Sims P PKV 93
 Sirait-Fischer E PKV 64
 Smoot Malecha E PKV 04, P 048
 Sommer F PKV 94
 Sommer N PKV 94
 Son M.-S Pch 046
 Sonntag R **PKV 59, PKV 65**
 Sparrelid E Pch 031
 Spengler U P 068
 Spille L PKV 88
 Spinelli F P 076
 Sprinkart A.M P 042
 Sprinzl M PKV 08
 Sprinzl M.F P 046
 Stach M P 129
 Stahl P **P 123**
 Stallhofer J P 007
 Stallmach A PKV 08, PKV 18, PKV 24, PKV 36, P 007, P 060, P 074, P 107
 Stange R P 130
 Stark M PKV 67
 Stathopoulos P **PKV 11, PKV 79, PKV 86, P 096**
 Stecher B PKV 94
 Stein J PKV 17, PKV 22, PKV 43, PKV 46, PKV 48, P 015, P 095
 Stein K PKV 05, P 044
 Stelzer D PKV 12
 Stengel S PKV 36, PKV 90
 Stenkilsson M P 034
 Stephan C P 041
 Stephens B Pch 020, Pch 024
 Stern O Pch 061
 Stickel F P 035
 Stier C PKV 46, Pch 046
 Stifter K PKV 57
 Stinton L PKV 15
 Stippel D Pch 033
 Stirzaker E P 077
 Stockhoff L **PKV 75**
 Stoehr A PKV 05, PKV 14
 Stoffels B Pch 016
 Stoffels-Wagner B P 068
 Stöhr F P 061
 Stölzel U P 044
 Storr M **P 128**
 StöB C **Pch 015**

Strassburg C P 079
 Strassburg C.P PKV 07, PKV 55, P 042, P 068, P 078, P 080, P 114
 Strigli A PKV 91
 Stritzke B PKV 82
 Strnad P PKV 02, PKV 13, PKV 16, P 035
 Strobel D PKV 01, P 078
 Strobel O PCh 058
 Strohm J P 114
 Stross I P 100
 Stüben B.O PCh 044
 Student M PKV 39
 Sturm L P 051, P 072
 Sucher E PCh 036, PCh 060
 Sucher L PCh 037
 Sucher R P 053, P 059, PCh 027, PCh 036, PCh 037, PCh 060
 Swartzlander D PCh 020

T

Tachezy M PCh 008
 Tacke F PKV 59, P 006, P 125
 Takahashi R PKV 93
 Takoh J.P PCh 018
 Tannapfel A PCh 025, PCh 026
 Tantau M P 098
 Tauchmann C P 009
 Teich N PKV 18, PKV 23, PKV 24, P 007
 Tergast T.L PKV 75
 Terhorst Y P 129
 Teuber G PKV 05
 Teufel A P 075
 Thasler W P 075
 Theres-König M P 061
 Theysohn J PKV 76
 Thimm E PKV 50
 Thimme R PKV 81, P 001, P 051, P 072, P 106
 Thomann A P 008, P 018
 Thomann A.K PKV 23, PKV 45
 Thomas D PKV 64
 Thomas G PKV 86
 Thomas M PCh 033
 Thomas M.N PCh 029
 Thommes J PKV 19
 Thomusch O PCh 058
 Thon C P 002, P 004
 Tilgner G P 115
 Tobias M P 019
 Tole S PKV 19
 Toma M PCh 030
 Tomassoni L PKV 93
 Torbica A P 077
 Torres S P 040, P 079
 Tran F PKV 58, PKV 87, PKV 90
 Trauner M PKV 04, P 035, P 048
 Trauth J PKV 08
 Trautwein C PKV 02, PKV 08, PKV 10, PKV 13, PKV 54, PKV 59, PKV 63, PKV 65, PKV 67, PKV 69, P 035, P 044, P 060
 Trebicka J PKV 64, PKV 66, PKV 77, P 040, P 042, P 054, P 068, P 075, P 078, P 079
 Treiber H PKV 78
 Trein A PKV 08
 Tremaroli V PKV 94
 Troschel A.S P 070
 Troschel F.M P 070
 Troya J PKV 28
 Troya J.S PKV 33
 Trylesinki A P 077
 Tsochatzis E P 077
 Turner A PKV 13
 Tyc O PKV 66, P 079
 Tyrrell H PKV 19

U

Uehleke B P 130
 Uhl W PCh 025, PCh 026
 Ullerich H P 003
 Ullrich J P 099
 Ulmer T.F PKV 10
 Umland T P 125
 Uschner F PKV 66, P 079
 Uschner F.E P 040, P 054
 Utzolino S P 106

V

Vajen T PKV 67
 Valenti G PKV 93
 Valentini E P 087
 Van Beekum C PCh 016
 Van Bömmel F PKV 03, PKV 08, PKV 62, P 036, P 053
 Van Erpecum K P 048
 Van Ewijk R PKV 12
 Varga G PKV 88
 Vargas V P 048
 Vasudevan S P 077
 Veelken R PKV 70, PKV 73, P 059
 Velthuis L PKV 12
 Venugopal A P 034
 Verbeek J PKV 13
 Verhoef K PCh 031
 Vermehren J P 041, P 056
 Vermeire S PKV 20
 Vieregge V PCh 013
 Vilz T PKV 55, PCh 016
 Vinson B P 090
 Vissiennon C P 016
 Voigtländer T P 047, P 101
 Volz-Schmitt S PKV 12
 Vom Dahl S PKV 50
 Von Arnim U PKV 08, PKV 23, P 004
 Von Bülow V P 081, P 082
 Von Figura G P 117
 Von Herbay A PKV 01
 Von Hörsten S P 075
 Von Mässenhausen A PKV 91
 Von Renesse J PCh 023
 Von Websky M PCh 016
 Von Websky M.W P 006
 Voss J P 035
 Vucur M PKV 10

W

Wächter S PKV 86
 Wagner A PKV 27, PKV 32
 Wagner M PKV 42, PKV 60, P 100
 Wahba R PCh 033
 Waidmann O PKV 03, P 036, P 072
 Waldner M.J PKV 29
 Walldorf J PKV 18, PKV 23
 Walter B PKV 26, PKV 30, PKV 33, PKV 82, P 100, P 129
 Walter R.L PCh 013
 Walter S PKV 30, P 100, P 108
 Walther T PKV 66
 Wang T PKV 93
 Wannhoff A PKV 81
 Warda S P 091
 Wargenau M PKV 44
 Weber B P 038
 Weber L P 016
 Weber M.-A PKV 72, P 057
 Wedemeyer H PKV 71, PKV 75, PKV 76, P 038, P 043, P 047, P 069, P 101
 Wedi E PKV 81
 Wehkamp J P 006

Wehner R PCh 023
 Wehner S P 068
 Weich A PKV 28, PKV 41, P 086
 Weidner P PKV 52, PKV 56, P 013
 Weigand K P 110, P 113
 Weigert A PKV 64
 Weigt J P 002, P 097
 Weinhage T PKV 88
 Weinmann A P 061, P 064, P 066
 Weinmann-Menke J P 067
 Weischenberg M P 126, P 131
 Weismüller T P 079
 Weismüller T.J PKV 07, P 080, P 114
 Weitz J PCh 023
 Welsch C PKV 66, P 054, P 055
 Welsch L PKV 85, P 105
 Welsch T PCh 023
 Welz L PKV 58, PKV 87
 Werner C PKV 08
 Werner J PCh 017, PCh 029
 Werner R P 086
 Weston B PCh 024
 Westphalen B PKV 93
 Westphalen C.B PCh 029
 Wetter A PKV 76
 Wetzka J PKV 85, P 105
 Wichmann D P 104, PCh 047, PCh 063
 Wiedbrauck T PKV 82
 Wiegand J PKV 05, PKV 47, P 044, P 056
 Wiegand S PKV 69
 Wiesmüller L PKV 57
 Wiessner J P 099
 Wilhelm D PCh 015
 Will U PKV 06
 Williams S PKV 19
 Wimmer R PKV 68
 Winkler M P 101
 Wirth U PCh 017
 Wirtz T PKV 54
 Woditsch V PKV 13, P 035
 Woitalla J PKV 49
 Woitok M.M PKV 63
 Wolf R.C PKV 45
 Wolff P.D.S PCh 035
 Wolff S PCh 012, PCh 039, PCh 055
 Wölwer C PKV 92
 Wong J PCh 020
 Wormser L P 075
 Wörns M.A PKV 12
 Wörns M.-A PKV 74, P 037, P 046, P 076
 Wottawa F PKV 87

X

Xiang H PKV 87

Y

Yarur A PKV 20
 Ye L PKV 68
 Younossi Z.Y PKV 15, P 034
 Yu J PKV 52

Z

Zachoval R PKV 08
 Zandanell S PKV 27, PKV 32
 Zander T PKV 92
 Zaru L PKV 15, P 034
 Zeissig S PKV 91
 Zeissig Y PKV 91
 Zervoulakos P PKV 82
 Zeuzem S PKV 05, PKV 08, PKV 64, PKV 77, P 040, P 041, P 054, P 055, P 062, P 079, P 103, P 105
 Zhan T P 087

Zhang C PKV 68
Zhang J PKV 20
Zhou T **PKV 07, P 080**
Zhou X P 068
Ziachehabi A PKV 27, PKV 32
Ziesch A PKV 68

Ziesch M PKV 01
Zimmermann J P 092, PCh 017
Zimper G PKV 12
Ziol M PKV 02
Zippel-Schultz B **PCh 046**
Zipprich A PKV 08

Zizer E P 063
Zoller H PKV 13
Zopf S PKV 31
Zopf Y P 006
Zwerenz B PKV 12