



fresh up

Innere Medizin

Gastro- enterologie

▷ Inhalt

1. Ösophagus, Magen

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg

2. Pankreas, Motilität

Prof. Dr. Peter Layer, Hamburg

3. Hepatologie I

Prof. Dr. Christoph Sarrazin, Wiesbaden

4. Hepatologie II

Prof. Dr. Christian Trautwein, Aachen

5. Dünndarm, Polypen, KRK

Dr. Angelika Behrens, Berlin

6. CED, andere Infektionen, Divertikelerkrankung

PD Dr. Irina Blumenstein, Frankfurt am Main



fresh up

Innere Medizin

▷ Impressum

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg

Prof. Dr. Felix Herth, Heidelberg

Prof. Dr. Lothar Kanz, Tübingen

Prof. Dr. Bernhard Manger, Erlangen

Prof. Dr. Werner A. Scherbaum, Düsseldorf

Prof. Dr. Dr. Stephan Schirmer, Kaiserslautern

Organisation/Veranstalter

wikonect GmbH

Hagenauer Str. 53

65203 Wiesbaden

Tel.: +49 611 204809-0

freshup@wikonect.de

www.wikonect.de

Konzept

Prof. Dr. Christian Ell



Gastroenterologie

Ösophagus, Magen

Wolfgang Fischbach, Aschaffenburg



Refluxkrankheit

Refluxkrankheit

Klassifikation und klinische Präsentation

➤ **Klinische Manifestation (Montreal-Klassifikation):**

▪ **Ösophageale Syndrome:**

– Symptome, keine endoskopischen Läsionen:
Nicht-erosive Refluxkrankheit (NERD) ca. 70 %

– Symptome plus endoskopische Läsionen:
Erosive Refluxkrankheit (ERD) ca. 30 %
Strikturen, Barrett-Ösophagus, Karzinom



▪ **Extraösophageale Syndrome:**

– überwiegend laryngopharyngeal; dentale Erosionen

Refluxkrankheit

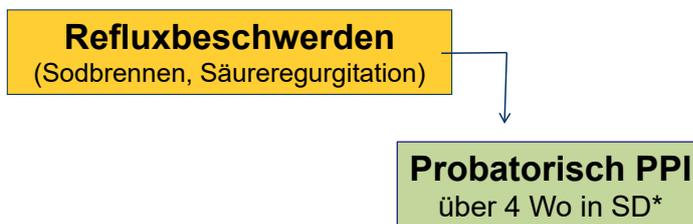
Prävalenz

Alle	Refluxsymptome in der Vergangenheit	Refluxsymptome in der letzten Woche
n = 71.812 (100%)	n = 32.878 (44,1%)	n = 23.039 (30,9%)

Sehr häufig

Refluxkrankheit

Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus



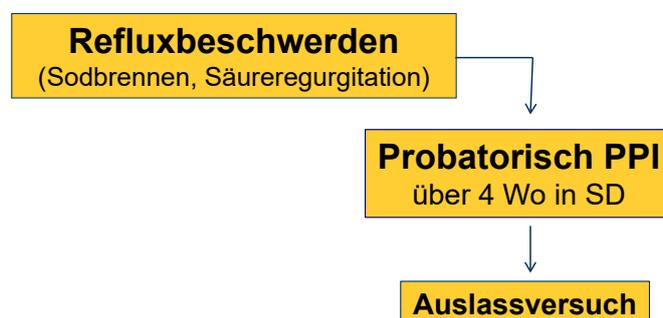
*** Standarddosis (SD):**
z. B. Pantoprazol 40 mg; Lansoprazol 30 mg; Omeprazol 20 mg

Kasuistik

- 55-jähriger übergewichtiger Patient mit typischem Sodbrennen ohne sonstige Beschwerden.
- Eine PPI-Therapie in einfacher Standarddosis führt rasch zur Beschwerdeverbesserung.
- Patient setzt daraufhin nach einigen Wochen die Medikation wieder ab.
- Schon kurz danach tritt wieder Sodbrennen auf.
- Beschwerdefreiheit auf erneute PPI-Einnahme.
- Wie geht es weiter?

Refluxkrankheit

Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus

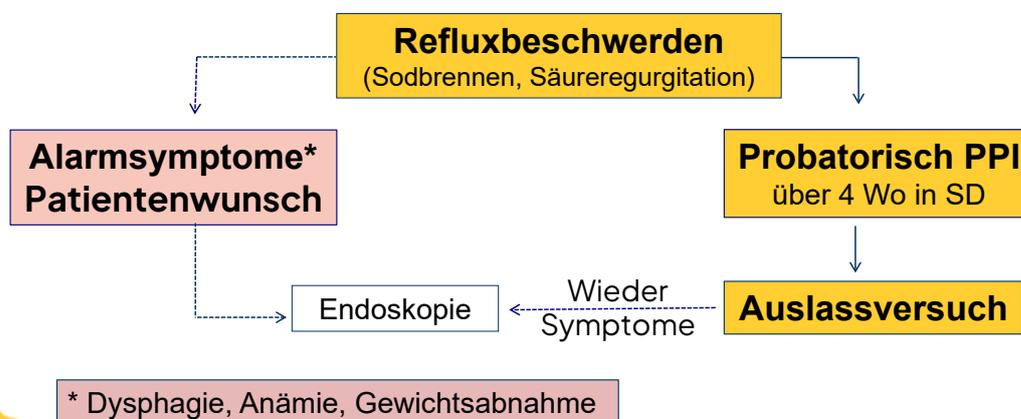


Ab(Aus)setzen von PPIs: Wie?

- Langsame Dosisreduktion, z. B.
 - halbe PPI-Dosis für 1 Woche
 - PPI nur noch jeden 2. Tag für 1 weitere Woche
 - absetzen
- Bei Beschwerden: Antazidum oder Alginat

Refluxkrankheit

Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus



Refluxkrankheit

Wann ist die Diagnose gesichert?

- Probatorische PPI-Therapie ist ein pragmatischer Ansatz in der Praxis. Sie ist kein verlässliches Diagnostikum!
- Endoskopie: bei Alarmsymptomen, Patientenwunsch, persistierenden oder rezidivierenden Refluxsymptomen. Aber: in 70% keine Läsionen (NERD).
- Gesicherte Diagnose: **Lyon-Konsensus**

Refluxkrankheit

Lyon Konsensus (vereinfacht)

	Endoskopie	pH-Metrie + Impedanz	Manometrie (HR)
Gesicherte Refluxkrankheit (schlüssige Evidenz)	Ösophagitis LA C/D Long segment Barrett Striktur	Säureexposition > 6%	
Vermutlich Refluxkrankheit (grenzwertige Evidenz)	Ösophagitis LA A/B Long segment Barrett Striktur	Säureexposition 4-6% Refluxepisoden 40-80	
Zusätzliche, unterstützende Evidenz	Histologie Mukosale Impedanz ↓	SAP >95% Refluxepisoden >80	Hypotensiver UÖS Ö. Hypomotilität
Kein pathologischer Reflux		Säureexposition <4% Refluxepisoden <40	

Refluxkrankheit

Therapieziele

- Symptomfreiheit (Patientensicht)
- Heilung von Läsionen
- Langfristige Krankheitskontrolle (Remission)
- Verhinderung von Komplikationen und Progression

Refluxkrankheit

Therapieformen und Optionen

- Akuttherapie
- Dauermedikation
- Bedarfsmedikation (on demand)

- medikamentös
- chirurgisch: Antireflux-Op
- Allgemeinmaßnahmen

Therapie der Refluxkrankheit

- **PPIs:** Mittel der ersten Wahl
 - in der Akuttherapie
 - in der Erhaltungstherapie (Dauer- o. Bedarfsmedikation)

Therapie der Refluxkrankheit

- **PPIs:** Mittel der ersten Wahl
 - in der Akuttherapie
 - in der Erhaltungstherapie (Dauer- o. Bedarfsmedikation)

Aber was, wenn sie

- nicht vertragen werden?
- nicht gewünscht sind?
- nicht ausreichend wirksam sind?

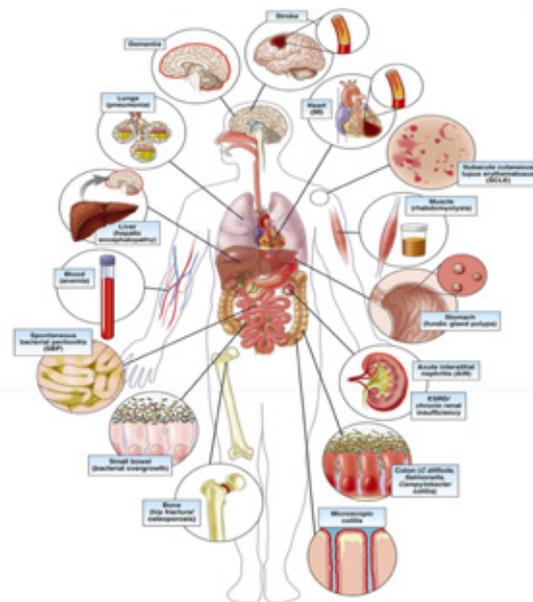
Therapie der Refluxkrankheit

- **PPIs:** Mittel der ersten Wahl
 - in der Akuttherapie
 - in der Erhaltungstherapie (Dauer- o. Bedarfsmedikation)

Aber was, wenn sie

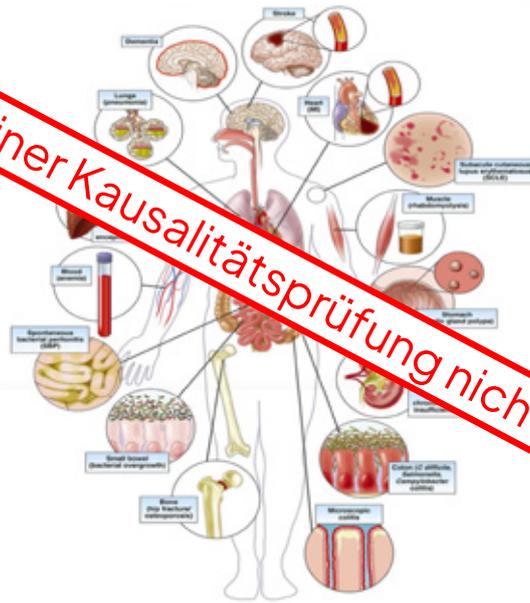
- nicht vertragen werden?
- **nicht gewünscht sind?**
- nicht ausreichend wirksam sind?

Postulierte PPI- Risiken – Fakt oder Fiktion ?



Vaezi MF et al, *Gastroenterology* 2017;153:35-48

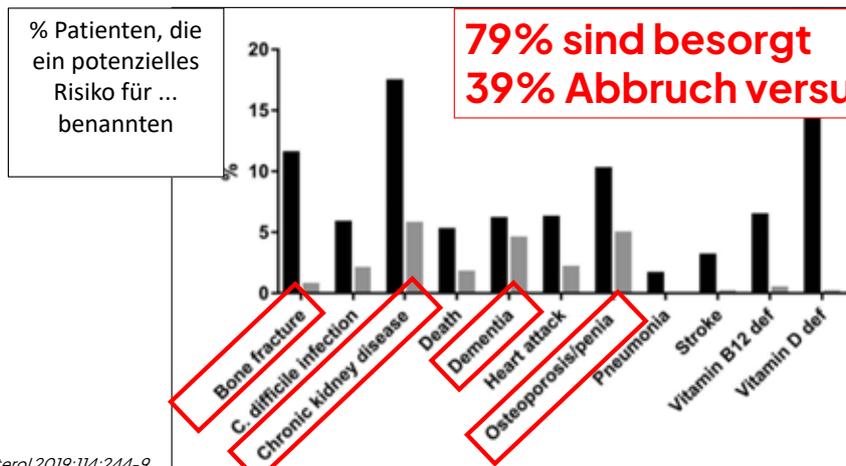
Postulierte PPI- Risiken – Fakt oder Fiktion ?



Halten einer Kausalitätsprüfung nicht Stand!

Vaezi MF et al, Gastroenterology 2017;153:35-48

PPI: Wahrnehmung potenzieller Risiken unter Ärzten und Patienten



Kurlander JE et al, Am J Gastroenterol 2019;114:244-9

PPI: Nutzen und Risiko Bewertung der AGA

- **Bei Indikation: Nutzen >> Risiko**
- Nicht notwendig: routinemäßiges Screening der Knochendichte, der Kreatinin-, Mg- oder Vit. B12-Serumspiegel
- Eine routinemäßige Nährstoff-Supplementation (Ca, Vit. B12, Mg) oder Probiotika werden nicht empfohlen
- Von einer nicht indikationsgerechten Medikation ist abzuraten
- Auslassversuch im Einzelfall anstreben

Freedberg DE et al, Gastroenterology 2017;152:706-15

Therapie der Refluxkrankheit

- **PPIs:** Mittel der ersten Wahl
 - in der Akuttherapie
 - in der Erhaltungstherapie (Dauer- o. Bedarfsmedikation)

Aber was, wenn sie

- nicht vertragen werden?
- nicht gewünscht sind?
- **nicht ausreichend wirksam sind?**

Optionen bei persistierenden Refluxsymptomen trotz PPI-Medikation

- Compliance, Therapietreue?
- Dosissteigerung des PPI
- Wechsel auf anderen PPI
- Antirefluxoperation erwägen
- Andere medikamentöse Therapie oder Add-on Therapie
- Allgemeinmaßnahmen

Optionen bei persistierenden Refluxsymptomen trotz PPI-Medikation

- Compliance, Therapietreue?
- Dosissteigerung des PPI
- **Wechsel auf anderen PPI**
- Antirefluxoperation erwägen
- Andere medikamentöse Therapie oder Add-on Therapie
- Allgemeinmaßnahmen

PPI-Unterschiede Metaanalyse von 57 Studien

Relative Wirksamkeit

Pantoprazol	Lansoprazol	Omeprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
0,23	0,90	1,00	1,60	1,82
		Omeprazol-Äquivalent		
Esomeprazol 20 mg		Omeprazol 32 mg		
Esomeprazol 40 mg		Omeprazol 64 mg		
Rabeprazol 20 mg		Omeprazol 36 mg		
Lansoprazol 30 mg		Omeprazol 27 mg		
Pantoprazol 40 mg		Omeprazol 9 mg		

Kirchheiner et al, Eur J Clin Pharmacol 2009

Optionen bei persistierenden Refluxsymptomen trotz PPI-Medikation

- Compliance, Therapietreue?
- Dosissteigerung des PPI
- Wechsel auf anderen PPI
- **Antirefluxoperation erwägen**
- Andere medikamentöse Therapie oder Add-on Therapie
- Allgemeinmaßnahmen

Refluxkrankheit

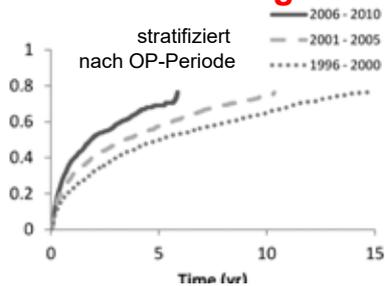
Rolle der Chirurgie

- die laparoskopische Antirefluxchirurgie bietet sich bei Patienten an
 - die auf adäquat dosierte PPIs nicht ansprechen
 - die keine Langzeitmedikation wünschen
 - die einen nicht-sauren oder high volume Reflux aufweisen

- nach Aufklärung darüber, dass in einem hohen Prozentsatz im weiteren Verlauf wieder eine Säurehemmung erforderlich wird

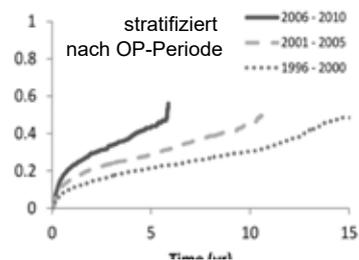
PPI-Bedarf nach Fundoplicatio

PPI-Erstverordnung nach Op



Risiko für PPI-Erstverordnung	
nach 5 Jahren	58 %
nach 10 Jahren	72 %
nach 15 Jahren	83 %

PPI-LZ-Verordnung nach Op



Risiko für PPI-LZ-Verordnung	
nach 5 Jahren	29 %
nach 10 Jahren	41 %
nach 15 Jahren	57 %

Lodrup A et al, Gut 2014;63:1544-9

Optionen bei persistierenden Refluxsymptomen trotz PPI-Medikation

- Compliance, Therapietreue?
- Dosissteigerung des PPI
- Wechsel auf anderen PPI
- Antirefluxoperation erwägen
- Andere medikamentöse Therapie oder Add-on Therapie
- **Allgemeinmaßnahmen**

Refluxkrankheit *Allgemeinmaßnahmen*

- Gewichtsreduktion
- Vermeiden von Spätmahlzeiten
- Achten auf individuelle NM-Unverträglichkeiten
z. B. Süßigkeiten; scharfe Gewürze; Koffein; Zitrusfrüchte; Kohlensäure
- Oberkörperhochlagerung; Linksseitenlagerung
- Rauchstopp
- Reduktion Alkoholkonsum

Fazit für die Praxis

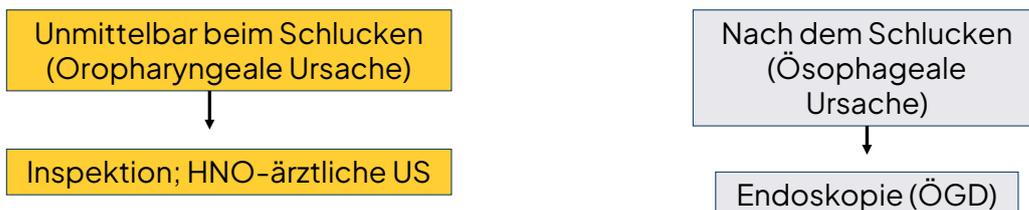
- Refluxbeschwerden sind häufig
- PPIs sind sehr wirksam und sicher. Sie können primär probatorisch, bei Bedarf oder als Dauermedikation (auch langfristig) eingesetzt werden.
- Endoskopie bei Alarmsymptomen oder im Verlauf. Im Einzelfall pH-Metrie, Impedanz, Manometrie
- Es gibt therapeutische Alternativen und Begleitmaßnahmen
- Bedenke Auslassversuch bei Beschwerdefreiheit

Dysphagie

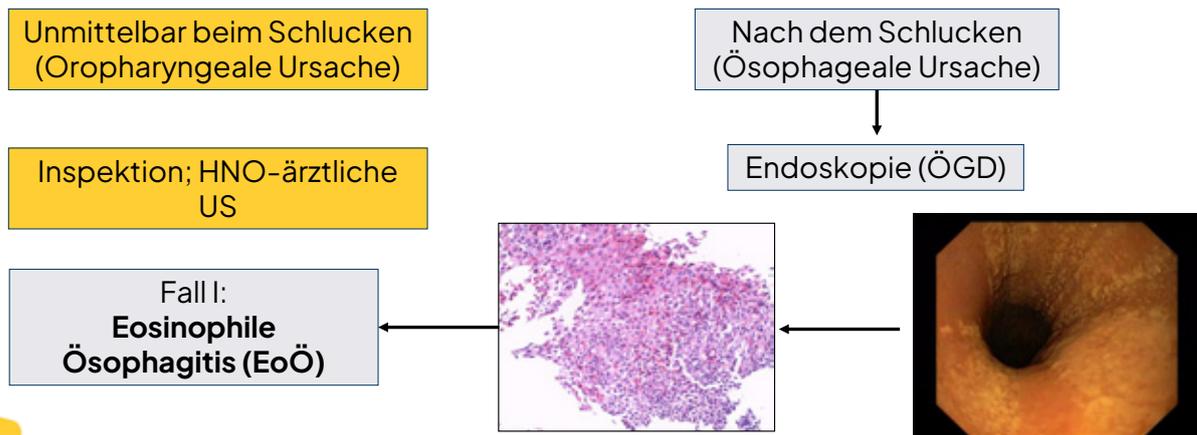
Zwei Kasuistiken

- 22-jähriger Patient mit seit einigen Wochen intermittierend auftretenden Schluckbeschwerden und zwei Bolusereignissen. Keine Vor- oder Begleiterkrankungen (**Fall 1**).
 - 60-jähriger Patient mit seit einigen Wochen zunehmenden Schluckbeschwerden, teilweise Erbrechen, Gewichtsabnahme. In früheren Jahren immer wieder Sodbrennen. Keine Medikation (**Fall 2**).
- Was haben die Patienten gemeinsam?
Was ist zu tun?

Diagnostischer Algorithmus bei Schluckbeschwerden

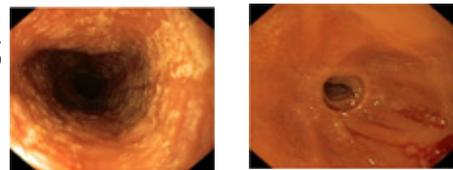


Diagnostischer Algorithmus bei Schluckbeschwerden



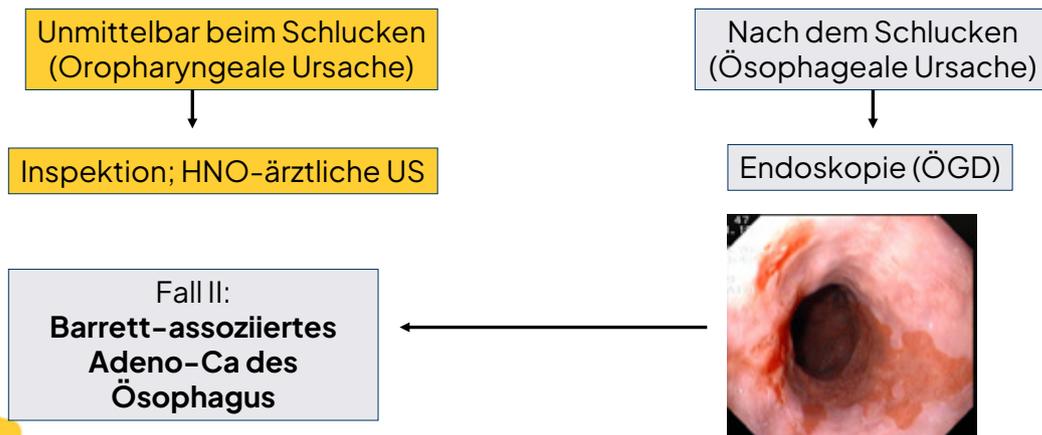
Eosinophile Ösophagitis

Fazit für die Praxis



- **Daran denken!** bei
 - Schluckbeschwerden; Bolusereignissen; Brustschmerzen und **danach fragen**
- Nimmt an Häufigkeit zu
- Bei Verdacht **Endoskopie mit Stufenbiopsien!**
- Konsequente **Therapie** zur Vermeidung von Strikturen und Stenosen
- **Womit?: topisches (orodispersibles) Budesonid als Induktionstherapie (2x1mg) und zur Erhaltung (2x0,5mg)**

Diagnostischer Algorithmus bei Schluckbeschwerden

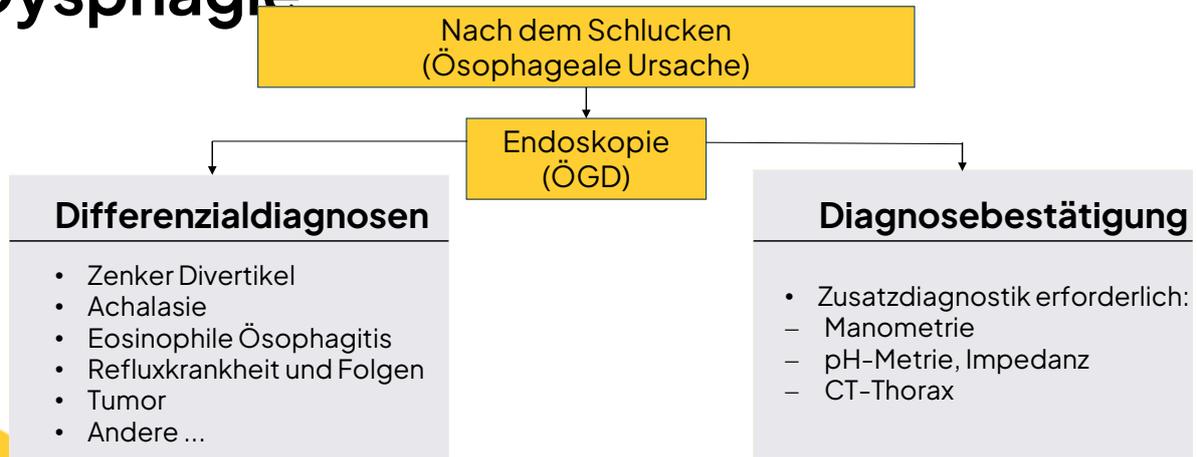


Barrett-Ösophagus

Was ist das? Was ist zu tun?

- Ersatz des normalen Plattenepithels durch spezialisiertes Zylinderepithel
- Folge/Komplikation der Refluxkrankheit und anerkannte Präkanzerose
- Karzinomrisiko wird bestimmt durch die Barrett-Länge und Dysplasien
- Endoskopisch-bioptische Überwachung senkt das Karzinomrisiko und die Sterblichkeit
- **Praktisches Vorgehen:**
 - Barrett ohne Dysplasie: Kontrolle nach 12 Mo., dann alle 3-5 Jahre; leichtgradige Dysplasie: endoskopische Resektion oder RFA, jährliche Kontrollen
 - Hochgradige Dysplasien und mukosale Karzinome können endoskopisch kurativ behandelt werden. Immer Rest-Barrettablation.
 - Fortgeschrittene Karzinome: multimodaler Ansatz (siehe Bonusfolie 1)

Diagnostischer Algorithmus bei Dysphagie



**Helicobacter pylori,
Ulkuskrankheit,
ASS, NSAR, Antikoagulation**

H. pylori und Ulkuskrankheit

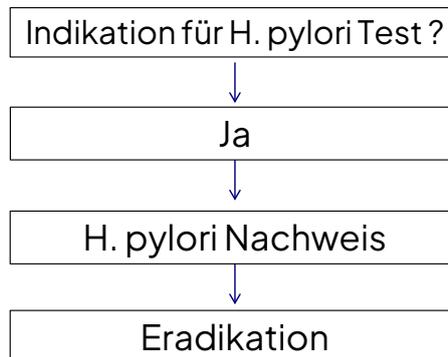
Präambel

Die H. pylori-Infektion ist eine bakterielle Erkrankung des Magens, unabhängig von Symptomen bzw. klinischem Erscheinungsbild.

Ein Test auf eine H. pylori-Infektion impliziert im Erwachsenenalter im Falle eines Erregernachweises eine Therapieindikation. Die Entscheidung für eine mögliche Eradikationsbehandlung sollte demnach vor der Diagnostik getroffen werden.

Deutsche S2k-Leitlinie 2022

H. pylori und Ulkuskrankheit Ein Umdenken ist angesagt!



Folgeerkrankung	Soll	Sollte	Kann
Ulkus ventrikuli/duodeni	X		
Gastrales MALT-Lymphom	X		
Gastrales diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom			X
Magenkarzinom	X		
Dyspepsie	X		
Idiopathische thrombozytopenische Purpura	X		
Morbus Menetrier, lymphozytäre Gastritis		X	
Sjögren-Syndrom; IgA Vaskulitis		X	
Ungeklärte Eisenmangelanämie			X
ASS- / NSAR-Dauermedikation	X ¹		
Antikoagulation (VKA, NOAKs, Heparin)		X ¹	

Folgeerkrankung	Soll	Sollte	Kann
Ulkus ventrikuli/duodeni	X		
Gastrales MALT-Lymphom	X		
Gastrales diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom			X
Magenkarzinom	X		
Dyspepsie	X		
Idiopathische thrombozytopenische Purpura	X		
Morbus Menetrier, lymphozytäre Gastritis		X	
Sjögren-Syndrom; IgA Vaskulitis		X	
Ungeklärte Eisenmangelanämie			X
ASS- / NSAR-Dauermedikation	X ¹		
Antikoagulation (VKA, NOAKs, Heparin)		X ¹	

Ulkus ventrikuli/duodeni

- Hp Eradikation führt zur Ulkusabheilung
- Hp Eradikation verhindert Ulkusrezidiv = **Heilung der Ulkuskrankheit**
- Hp Reinfektionsrate ist gering (< 1 % pro Jahr bei Erwachsenen)

Indikationen für H. pylori-Test

Folgeerkrankung	Soll	Sollte	Kann
Ulkus ventrikuli/duodeni	X		
Gastrales MALT-Lymphom	X		
Gastrales diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom			X
Magenkarzinom	X		
Dyspepsie	X		
Idiopathische thrombozytopenische Purpura	X		
Morbus Menetrier, lymphozytäre Gastritis		X	
Sjögren-Syndrom; IgA Vaskulitis		X	
Ungeklärte Eisenmangelanämie			X
ASS- / NSAR-Dauermedikation	X ¹		
Antikoagulation (VKA, NOAKs, Heparin)		X ¹	

Dyspepsie

- Nur so ist eine Differenzierung zwischen H. pylori Dyspepsie und funktioneller Dyspepsie möglich
- Bei 10% der Patienten mit H. pylori Dyspepsie tritt eine anhaltende Symptombesserung nach erfolgreicher Keimeradikation ein
- Abhängig vom individuellen Risikoprofil der Patienten kann die Diagnostik nicht-invasiv oder endoskopisch-bioptisch erfolgen

Kasuistik

- Ein 60-jähriger Patient soll wegen einer symptomatischen KHK auf ASS eingestellt werden.
- Bei der Anamneseerhebung berichtet er über ein Ulkus vor etlichen Jahren, das damals endoskopisch festgestellt und mit Säurehemmern behandelt worden sei.
- Aktuell habe er keine Magenbeschwerden.
- **Was ist zu tun?**

Ulzera ventrikuli und duodeni

Risikofaktoren, Komplikationen, Prävention

- **Risikofaktoren:**
 - Helicobacter pylori
 - ASS, NSAR
 - erhöhtes Risiko bei H. pylori + ASS/NSAR
- **Komplikationen:**
 - Blutung
 - Perforation
- **Prophylaxe:**
 - H. pylori Eradikation
 - PPI-Begleitmedikation

H. pylori und Ulkuskrankheit

Deutsche S2k-Leitlinie 2022

- Vor einer geplanten Dauermedikation mit **niedrig dosiertem ASS** sollen Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Ulkuskrankheit bzw. Ulkuskomplikation auf eine H. pylori-Infektion untersucht und bei Keimnachweis einer Eradikationstherapie zugeführt werden.
- Gilt auch für Nichtsteroidale Antirheumatika (**NSAR**)

Risikofaktoren für Ulkus(komplikation)

Alter > 60 Jahre

+

Ulkusanamnese

Schwere Begleiterkrankungen (Niere, Leber, Lunge, kardiovaskulär, Diabetes)

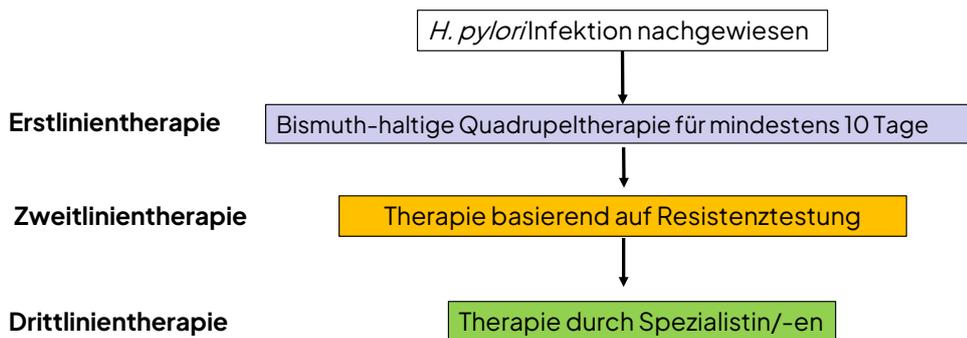
nsNSAR, ASS, SSRI, P₂Y₁₂-Inhibitoren, systemische Steroide
Antikoagulanzen (DOAK, VKA, Heparine, selektive FaktorX-Inhibitoren)

Schwere psychosoziale Belastungen
Seltene Ulkusursachen (Tab. 11 in LL)

Nicht-H. pylori assoziierte Ulzera: PPI-Begleitmedikation zur Prävention oder Behandlung

Medikation	Klinische Konstellation	PPI-Komedikation
nsNSAR	Vor Beginn einer Dauertherapie bei >1 Risikofaktor oder bei Ulkus(blutung) unter nsNSAR	soll
Coxib	Vor Beginn einer Dauertherapie bei >1 Risikofaktor	sollte
nsNSAR plus	ASS oder P ₂ Y ₂ -Inhibitor oder Antikoagulanzen oder SSRI	soll
ASS / P ₂ Y ₂ -Inhibitor / NOAK / VKA	Vor Monotherapie plus >1 Risikofaktor	sollte
ASS / P ₂ Y ₂ -Inhibitor / NOAK / VKA	Nach Ulkusblutung unter Monotherapie	soll
Zwei gerinnungsaktive Substanzen	Kombinationstherapie	soll
SSRI	Bei Ulkusanamnese oder Ko-medikation mit nsNSAR Coxib, ASS oder P ₂ Y ₂ -Inhibitor	sollte
SSRI	Bei Komedikation mit DOAK oder VKA	kann
Intensivpatienten	Invasive Beatmung > 48 h oder ≥ 2 Risikofaktoren	sollte

Therapie *H. pylori*-Infektion



Deutsche S2k-Leitlinie 2022

Reizmagen Funktionelle Dyspepsie

Reizmagen – Funktionelle Dyspepsie

Definition und Diagnose

- **Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden Symptome:**

- postprandiales Völlegefühl
- frühe Sättigung
- epigastrische Schmerzen
- epigastrisches Brennen

und

- **keine ursächlich zugrundeliegende strukturelle Erkrankung:
Ausschlussdiagnose**

Reizmagen – Funktionelle Dyspepsie

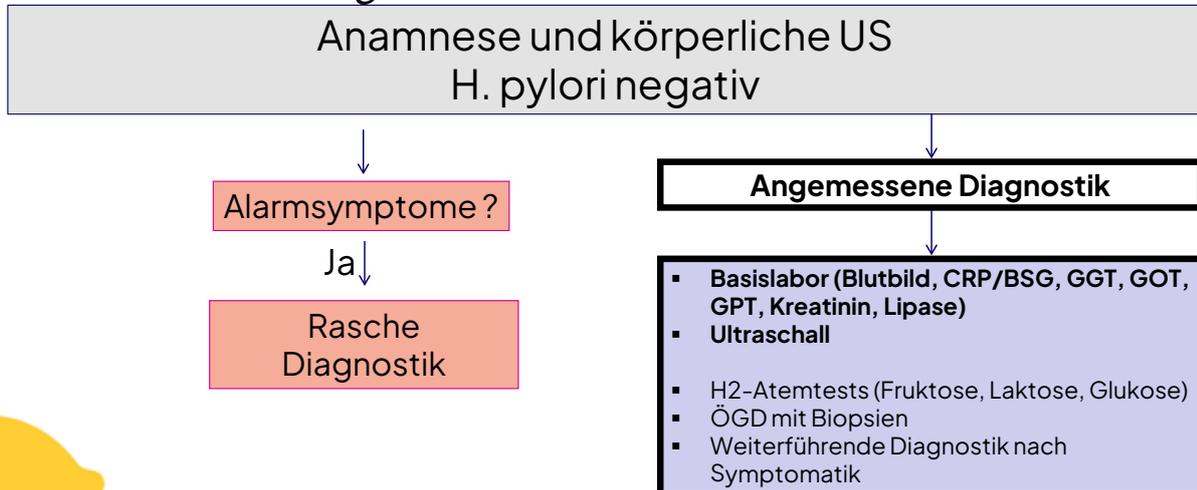
Häufigkeit

	Prävalenz Deutschland
Dyspepsie	10 – 20 %
Reizdarmsyndrom	10 – 15%

d.h. sehr häufig und damit medizinisch und ökonomisch relevante Herausforderung

Reizmagen – Funktionelle Dyspepsie

Definition: Wie vorgehen?



Reizmagen – Funktionelle Dyspepsie

Therapeutische Ansätze

Aufklärung; Diagnosevermittlung; Vertrauensbasis
Individuelle Nahrungsunverträglichkeiten meiden; regelmäßige Mahlzeiten; Sport
<p>Symptomorientierte medikamentöse Therapie:</p> <p>Säurehemmung (PPIs, H2-RA)</p> <p>Prokinetikum (Metoclopramid oder Domperidon 3 x 10 mg (für max. 5-7d)</p> <p>Pfefferminzöl/Kümmelöl (2 x 1 Kps)</p> <p>Entschäumer: Simecon</p> <p>Probatorisch; zeitlich begrenzt; bei Wirkung wiederholt bei Bedarf</p>
<p>Begleitende Massnahmen im Einzelfall:</p> <p>Antidepressiva; Psychotherapie; Akupunktur</p>

Magenkarzinom

Magenkarzinom

Risikopersonen und Prävention

- **Warum ist Prävention wichtig?**
 - immer noch ein häufiger Tumor (ca. 15.000 Neuerkrankungen in D 2018)
 - siebt- bzw. neunthäufigster Tumor
 - schlechte Prognose: 5-J-Überleben ca. 30 % trotz multimodaler Therapiestrategien (Bonusfolie 3)

- **Wie kann eine Prävention erfolgen?**
 - durch Erhebung der Familien- und Eigenanamnese
 - damit Identifikation von Risikoindividuen mit der Möglichkeit einer gezielten Prävention

Magenkarzinom

Risikopersonen und Prävention

Risikopersonen	Prävention
Erstgradig Verwandte von Magenkarzinompatienten	Test auf H. pylori und Eradikationsbehandlung
Frühere Magen neoplasien in der eigenen Vorgeschichte (z. B. Adenom oder Frühkarzinom)	Test auf H. pylori und Eradikationsbehandlung
Patienten mit fortgeschrittener, korpusdominanter atrophischer Gastritis <u>±</u> intestinale Metaplasie	Test auf H. pylori und Eradikationsbehandlung

Magenkarzinom

Risikopersonen und Prävention

Vorgehensweise: - nicht-invasiver Test auf Hp

- großzügige Indikation zur Gastroskopie

Magenkarzinom

Individualisierte Therapie

Staging: Tumorstadium (Bonusfolie 2)

Allgemein- und Ernährungszustand (insbes. im Stadium IV)

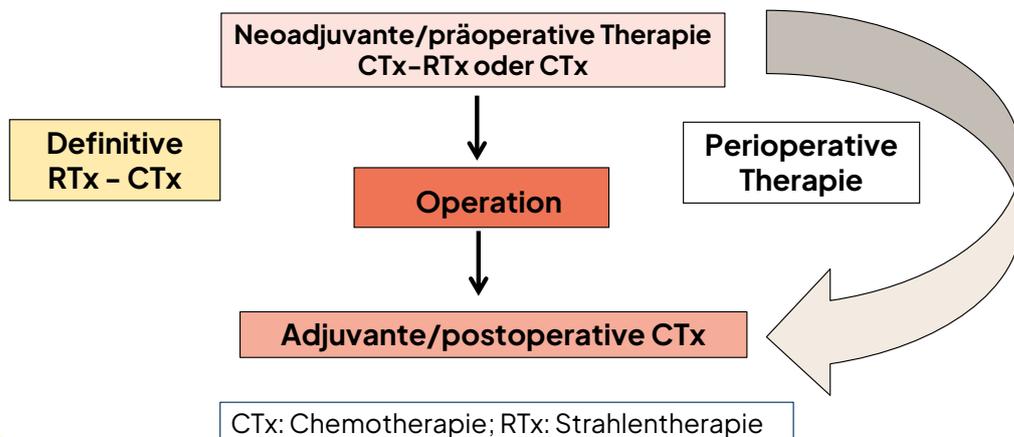
Multimodale Therapie (Bonusfolie 3)



Bonusfolie

Ösophaguskarzinom

Multimodale Therapiestrategien



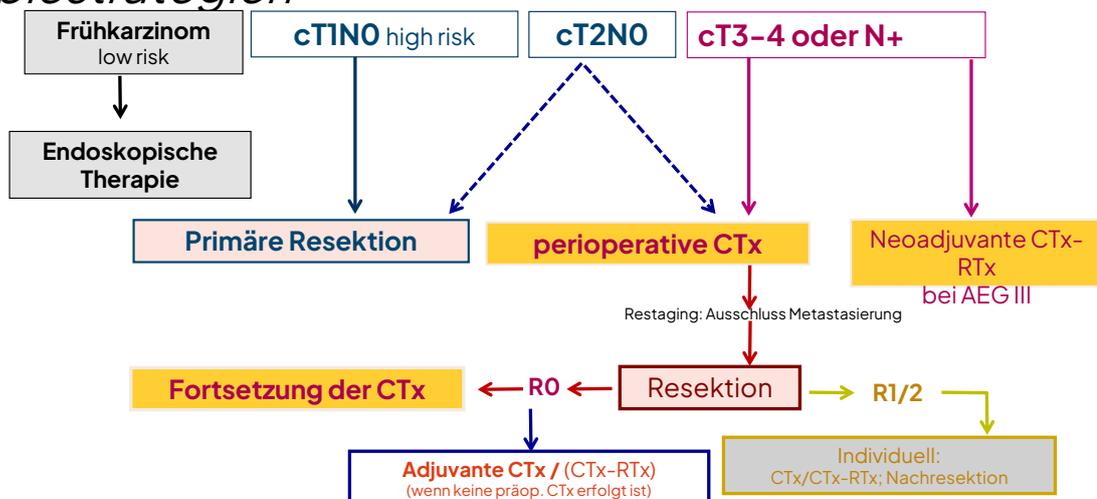
Magenkarzinom

Staging

Obligat	Fakultativ
Sonographie Abdomen	Sonographie Hals: bei AEG
Sonographie Abdomen	EUS: bei kurativer Therapieintention
CT-Thorax	PET-CT: bei AEG
	Knochenszintigraphie: bei Symptomen
	Laparoskopie: bei cT3/4

Magenkarzinom

Therapiestrategien





Gastroenterologie

Pankreas Motilität

Peter Layer, Hamburg



Pankreas

Akute Pankreatitis (AP)

Definition:

Akute, interstitielle oder nekrotisierende
Entzündung des Pankreas ± Umgebung

Fallbeispiel

60-jähriger Mann, ruft den Notarzt

Leitsymptome:

- Starker Dauerschmerz im mittleren/linken Oberbauch
- Über 1-3 h progredient bis Maximum
- Übelkeit, meist mit Erbrechen

Körperlicher Befund:

- Schockzeichen: Schweißausbruch, Hypotonie, Tachykardie ...
- Abdomen:
 - druckschmerzhaft, aber eindrückbar
 - prall-elastisch, meteoristisch („Gummibauch“)
 - Darmgeräusche spärlich / fehlend (Subileus)

Akute Pankreatitis

Sofortmanagement

Klinischer Befund:

- Abdomen, kardiopulmonal (wg DD!)
- Atmung, Kreislauf, ggf Hb-Schnelltest (akute Blutung?)

Sofortmaßnahmen:

- Intravenös: Zugang, Volumen (Ringer: initial 1L zügig)
- Analgesie: Metamizol 500mg langsam iv; Opiate meiden)
- Kliniktransport

Anamnese: Auslöser?

- Gallensteine, chronischer Alkoholkonsum
- Auslöser oft üppige Mahlzeit
- Bei Kindern: Virusinfektionen (Mumps!); selten!

Akute Pankreatitis

Ziele der Diagnostik

1. Diagnosesicherung
2. Schweregradbestimmung
3. Ursachendiagnostik

Akute Pankreatitis

Diagnosesicherung

- Typische Klinik
- Lipase i.S.: >2-3x erhöht
- Bildgebung: Ultraschall, ggf CT

Akute Pankreatitis

Schweregrade

Merke:
Höhe der Serumenzyme
spielt keine Rolle!

Der **Schweregrad** wird determiniert durch Entwicklung von ...

- **Nekrosen**
(intra-/extrapankreatisch)
- **Organversagen**
(persistierend >48h)

Weder-noch:

Mild

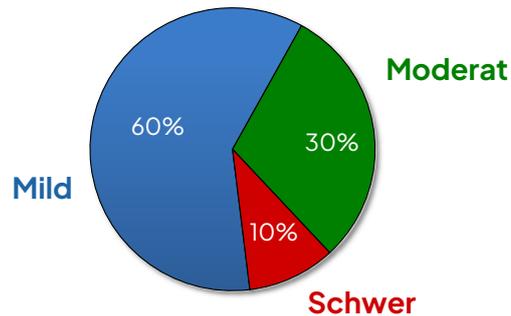
Entweder-oder:

Moderat

Beides:

Schwer

Relative Häufigkeit



Akute Pankreatitis

Schweregrade

Moderat

Mild ←————→ **Schwer**

- Ohne Nekrosen
- Ohne Organversagen
- Ohne lokale Komplikationen
- Mortalität <1%
- Verlauf <7 Tage
- Periphere Station
- Restitutio ad integrum

- **Nekrosen**, Pseudocysten
- **(Multi-)Organversagen**
 - Lokale Komplikationen
 - Mortalität 10-60%
 - Verlauf wochenlang
 - Intensiv / IMC - Station
 - Defektheilung typisch

Akute Pankreatitis

Schweregrade

Moderat

Schwer

Dominante Komplikationen:

- Kreislaufversagen, -Schock
- Respiratorische Insuffizienz
- Akutes Nierenversagen
- Nekroseninfektion mit Sepsis

Nekrosen, Pseudocysten
(Multi-)Organversagen

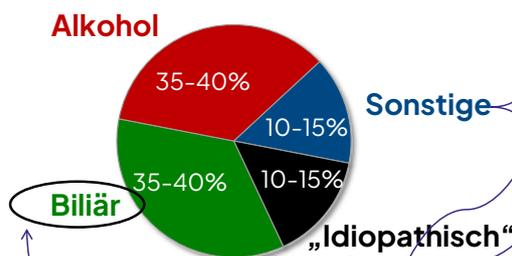
- Lokale Komplikationen
 - Mortalität 10-60%
 - Verlauf wochenlang
- Intensiv / IMC - Station
- Defektheilung typisch

- Periphere Station
- Restitutio ad integrum

Akute Pankreatitis

Ursachen

Ungefähre Verteilung



Wichtige „sonstige“ Ursachen:

- Chronische Pankreatitis
- Autoimmunpankreatitis
- Hypertriglyceridämie
- Hypercalciämie
- Tumoren
- ERCP
- Medikamente

Cave:

„Wahre“ Ursache nicht gefunden / beseitigt

Folgen: Komplikationen, Rezidive, verpasste (Früh-)Diagnosen

Daher: sorgfältige Ursachendiagnostik obligat

Akute Pankreatitis

Therapie

2 Grundprinzipien:

1. Es gibt keine spezifische Behandlung
2. Zunächst grundsätzlich konservativ

Sonderfall Biliäre AP:

- Ggf früh-elektive ERCP mit Steinextraktion

Therapie der **milden** und **moderaten** AP

Milde AP:

- Volumensubstitution (Ringer-Acetat, initial ca 3L/24h; Kreislauf beachten)
- Analgesie (Metamizol; NSAR; nur ausnahmsweise Opioid)
- Nahrungskarenz (1 – 3 Tage, dann oraler Kostaufbau einleiten)
- Generell keine: PPI-Prophylaxe, Magensonde, Antibiotika

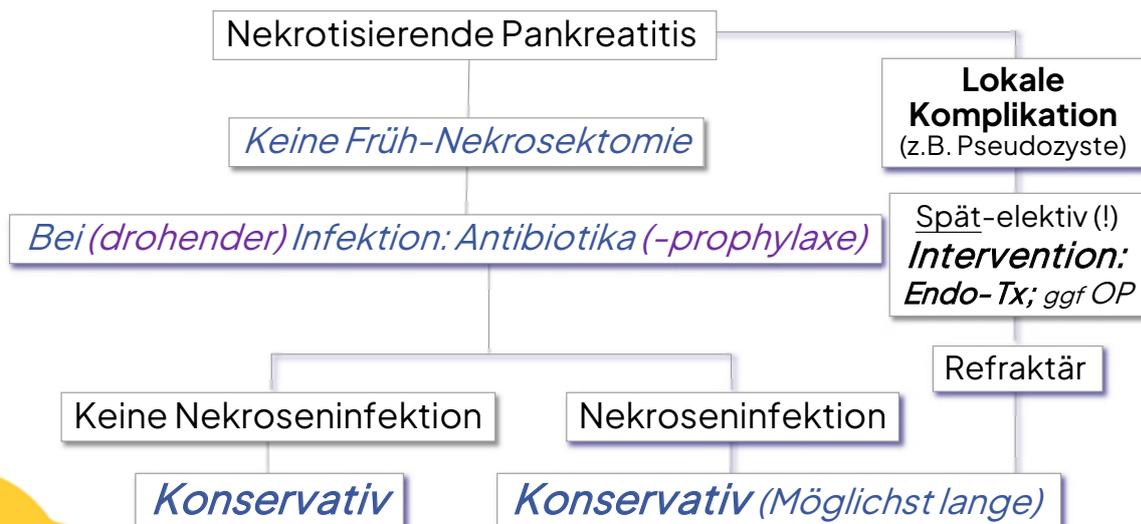
Moderate AP:

- Individuell Maßnahmen ergänzen (vgl. schwere AP)

Therapie der **schweren** AP

- Intensiv-/IMC-Station: **Überwachung** (ZVK, Bilanzierung, ggf Magensonde)
- Parenterale **Volumensubstitution**
 - Initial „Bolus“ (1 – 1,5L zügig)
 - Danach Dauerinfusion (3 – 4 L/24h)
Wichtig: Volumen kontinuierlich an Bedarf anpassen (z.B n. ZVD)
- **Ernährung**: Karenz für 48h, dann individuell enteral oder oraler Kostaufbau
- **Analgesie** großzügig (ggf Periduralanästhesie)
- **Antibiose**: bei Hinweisen auf (manifeste oder drohende) **Infektion**
- **Interventionen** nur bei refraktären lokalen Komplikationen
 - Typisch: **Infizierte Nekrose; Pseudozyste**
 - Im Frühstadium meist *nicht* indiziert!
 - Ab Woche 5 („spät-elektiv“) bei strenger Indikation
 - Bevorzugt **Endotherapie**; ggf **minimal-invasive OP**

Therapiestrategie bei **nekrotisierender** AP



Chronische Pankreatitis

Definition:

Chronische, fibrosierend-destruierende und kalzifizierende Entzündung des Pankreas

Fallbeispiel

48-jähriger, untergewichtiger Mann

- Zeichen der Mangel-/Fehlernährung: 52 kg/173 cm (BMI 17,4)

Fallbeispiel

48-jähriger, untergewichtiger Mann

- Zeichen der Mangel-/Fehlernährung: 52 kg/173 cm (BMI 17,4)

Seit fast 10 Jahren:

- Rezidivierende Ober-Mittelbauchschmerzen
- Gürtelförmige Ausstrahlung (über links in den Rücken)
- Werden meist ca. 30 min postprandial schlimmer
- Behandlung als "Chronische Gastritis" (Antacida, PPI; kein Effekt)
- Wärmekissen lindert

Fallbeispiel

48-jähriger, untergewichtiger Mann

- Zeichen der Mangel-/Fehlernährung: 52 kg/173 cm (BMI 17,4)

Seit fast 10 Jahren:

- Rezidivierende Ober-Mittelbauchschmerzen
- Gürtelförmige Ausstrahlung (über links in den Rücken)
- Werden meist ca. 30 min postprandial schlimmer
- Behandlung als "Chronische Gastritis" (Antacida, PPI; kein Effekt)
- Wärmekissen lindert

Seit ½ Jahr: schlimmer, **Gewichtsverlust** 4 kg („Angst vorm Essen“)

- Neu: schmierige, fettige **Durchfälle**

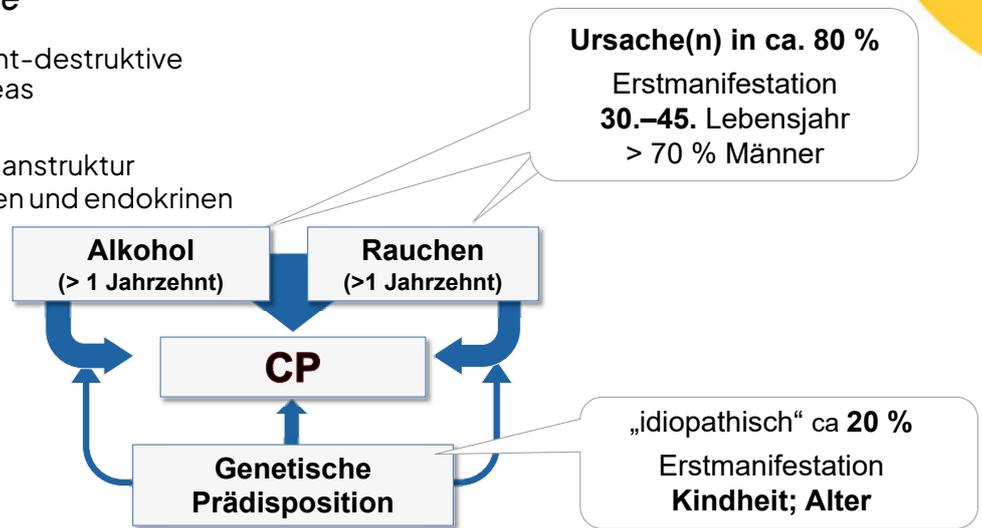
Seit Jugend:

- 2-3 Bier/Tag, am WE "gerne mal mehr", 20-30 Zigaretten/Tag

Chronische Pankreatitis

Ätiologie, Pathogenese

- Chronische, progredient-destruktive Entzündung des Pankreas
- Folgen:
 - Zerstörung der Organstruktur
 - Verlust der exokrinen und endokrinen Funktionen



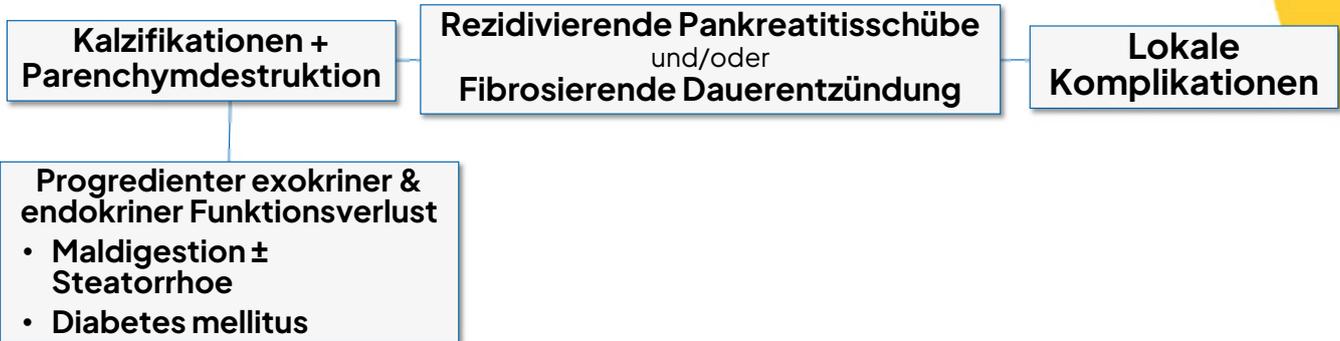
Chronische Pankreatitis

Natürlicher Verlauf; Komplikationen



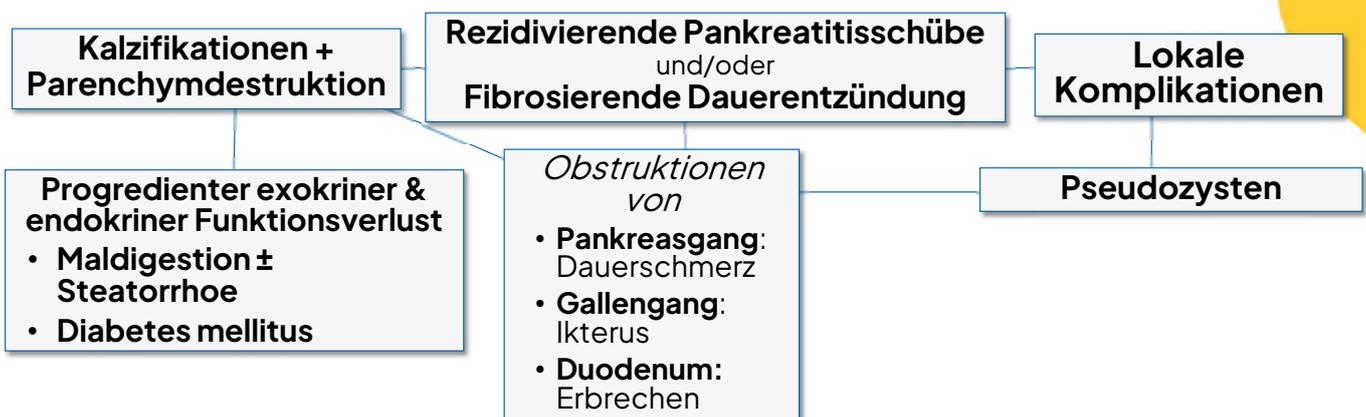
Chronische Pankreatitis

Natürlicher Verlauf; Komplikationen



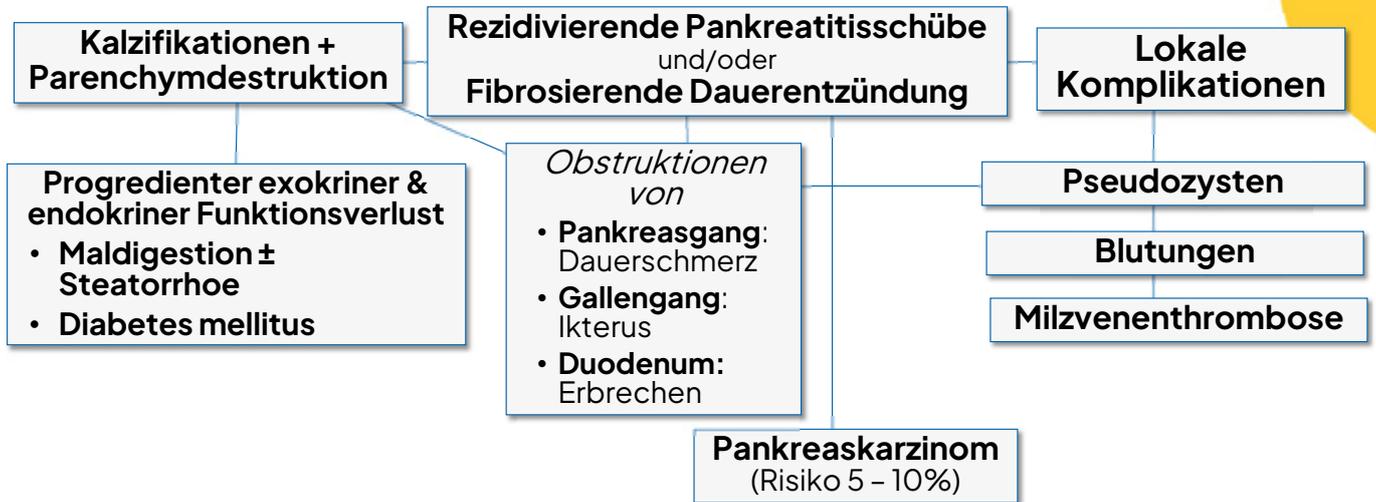
Chronische Pankreatitis

Natürlicher Verlauf; Komplikationen



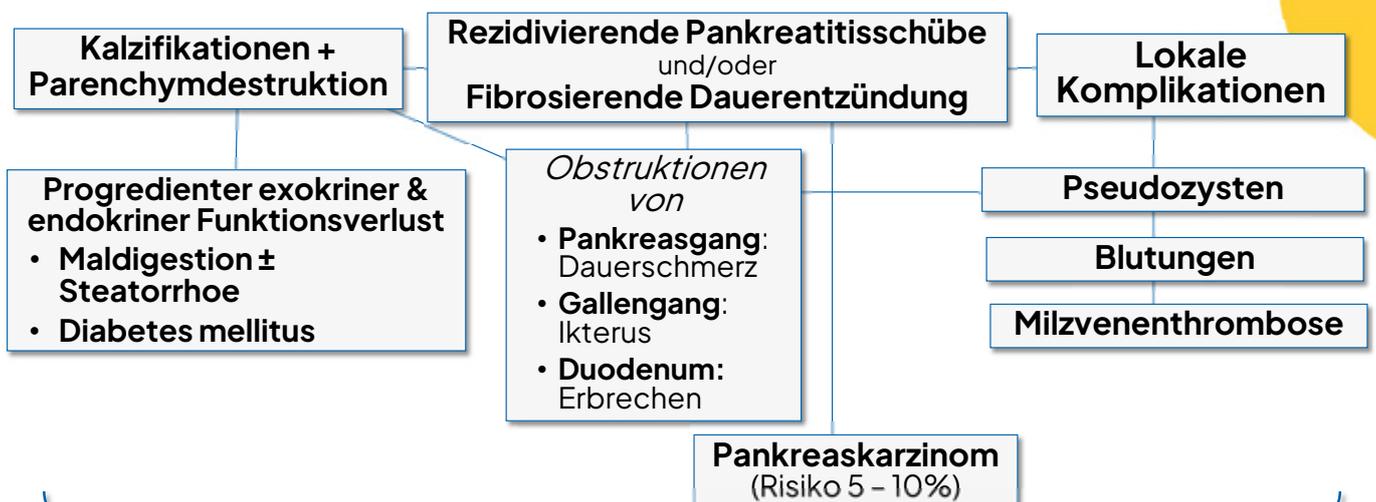
Chronische Pankreatitis

Natürlicher Verlauf; Komplikationen



Chronische Pankreatitis

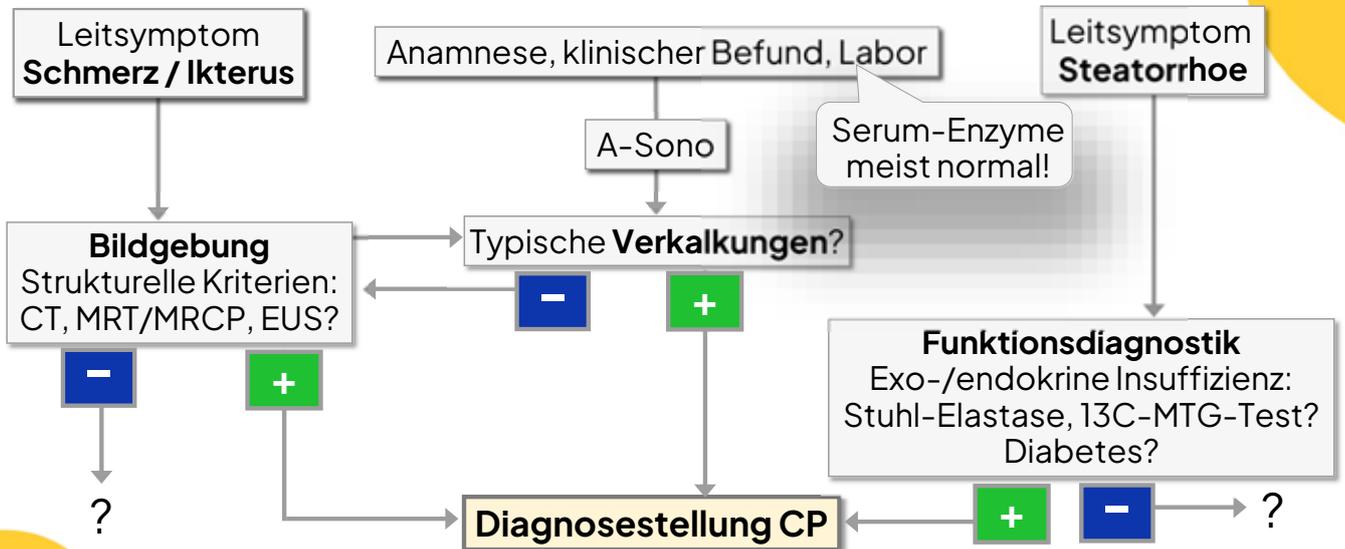
Natürlicher Verlauf; Komplikationen



Verlauf individuell sehr variabel!
u.a. in 10-15%: Primär schmerzloser Verlauf
(Erste Symptome: Steatorrhoe, Diabetes)

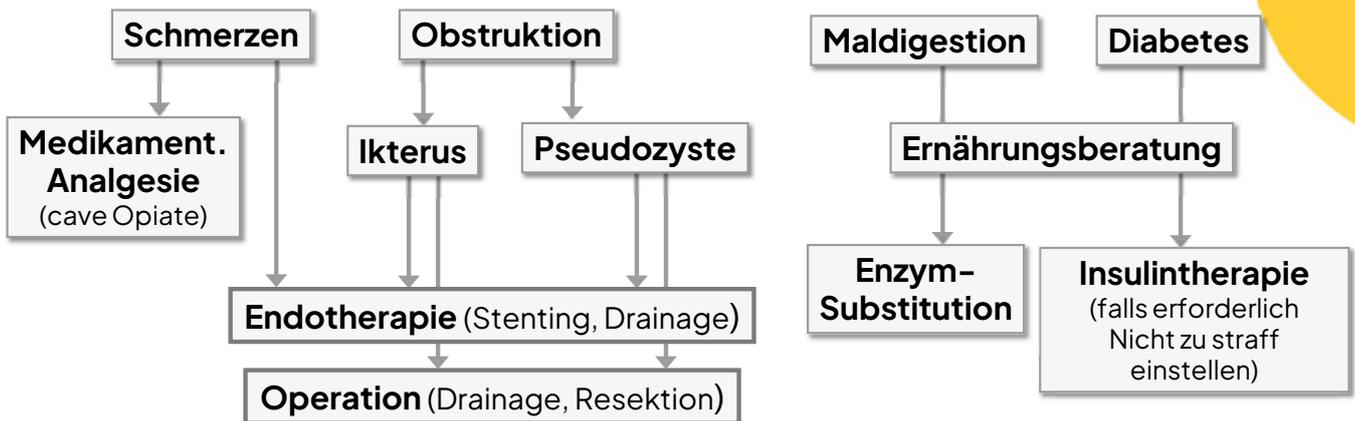
Chronische Pankreatitis

Primäre diagnostische Strategie nach Leitsymptom



Chronische Pankreatitis

Individuelle problemorientierte Therapie



Wichtig: Patientenführung!
Alkohol- und Nikotinabstinenz
Cave Begleitkrankheiten.

Autoimmunpankreatitis

Immun-induzierte, chronische oder akut-rezidivierende,
im Verlauf oft **fibrosierende Pankreatitis**

Autoimmunpankreatitis

Subtypen:

- Typ 1: betrifft zu 80% Männer (Gipfel: >60 Jhr)
Pankreasbeteiligung bei systemischer IgG4-Immunopathie (u.a. Gallenwege, Schilddrüse,...)
- Typ 2: betrifft zu je 50% Männer/Frauen (Gipfel: 30 -50 Jhr)
Isolierter Pankreasbefall (in 50% assoziiert mit **Colitis ulcerosa** / M. Crohn)

Klinik:

- Variabel: Bauchschmerzen (als AP oder als CP), Ikterus. Oft rezidivierend!

Autoimmunpankreatitis

Subtypen:

- Typ 1: betrifft zu 80% Männer (Gipfel: >60 Jhr)
Pankreasbeteiligung bei systemischer IgG4-Immunopathie (u.a. Gallenwege, Schilddrüse,...)
- Typ 2: betrifft zu je 50% Männer/Frauen (Gipfel: 30 -50 Jhr)
Isolierter Pankreasbefall (in 50% assoziiert mit **Colitis ulcerosa** / M. Crohn)

Klinik:

- Variabel: Bauchschmerzen (als AP oder als CP), Ikterus. Oft rezidivierend!

Diagnose:

- Labor: Immunglobuline, insbes. IgG4 (auch: ANA, RF etc; cave: oft falsch negativ!)
- Bildgebung: Pankreas wurstförmig oder lokale Raumforderung; Kontrast-(Endo-)Sono
- Histologie: typische Infiltrate
- Rasches klinisches Ansprechen auf Steroide

Therapie

- Prednisolon (Stoß, dann niedrigdosierte Erhaltung für ≥ 12 Monate)
- Rezidivierend / refraktär: Immunsuppression

Intraduktale papillär-mizinöse Neoplasie (IPMN)

Prämaligne Dysplasie des Pankreasgangepithels

IPMN: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie

- **Zystenartige Gangerweiterungen** mit **papillären Wucherungen**
- Typisch: **Muzinöse Schleimproduktion**
- **Erhöhtes Entartungsrisiko** individuell variabel von 5% bis >50%
- Befall der **Pankreas-Haupt-** und/oder **Seitengänge**; oft multifokal

IPMN: Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie

- **Zystenartige Gangerweiterungen** mit **papillären Wucherungen**
- Typisch: **Muzinöse Schleimproduktion**
- **Erhöhtes Entartungsrisiko** individuell variabel von 5% bis >50%
- Befall der **Pankreas-Haupt-** und/oder **Seitengänge**; oft multifokal

Manifestation

- Meist >50. LJ, oft asymptomatisch als Zufallsbefund („**Zyste**“ in Sono oder CT)
- Merke: IPMN sind die häufigsten „zystischen“ Läsionen des Pankreas!
- Symptome (Schmerzen, Pankreatitis, Ikterus) sind grundsätzlich **Alarmzeichen**

Therapie

- Abhängig vom **Risikoprofil** der Läsion (Größe, Inhalt, Wachstumsdynamik, Symptomatik)
 - Niedriges Risiko: Regelmäßige **Überwachung** (MRCP, Endosonographie)
 - Hohes Risiko: **Pankreasresektion**, ggf totale **Pankreatektomie**
 - Bei unverträglich hohem OP-Risiko (multimorbide Pt): Überwachung beenden

Pankreaskarzinom

Pankreaskarzinom

- Seit Jahren zunehmende Inzidenz; inzwischen **Nr. 3 der malignen Todesursachen**

Genese

- Meist Kombination individueller Prädisposition + exogener Risikofaktoren
 - *Endogen*: Familiäre Häufung nicht selten
 - *Exogen*: Rauchen; langjähriger Diabetes: jeweils 2 – 3-faches Risiko

Manifestation meist >50. Jhr, meist schleichend und spät:

- Oberbauchbeschwerden, Inappetenz, Gewichtsverlust
- Rückenschmerzen: Spätsymptom, zeigt meist Inoperabilität
- Mögliche Erstsymptome: Neuaufgetretener Diabetes; „idiopathische“ akute Pankreatitis

Diagnose:

- Nachweis einer pankreatischen Raumforderung (Ultraschall, CT, MRT, Endosono)

Pankreaskarzinom

Therapie

Bei kurativer Resektabilität:

- Pankreaskopf- bzw -schwanzresektion
- Anschließend adjuvante Chemotherapie
- Grenzwertige Resektabilität: ggf neoadjuvante (=präoperative) Chemotherapie

Bei Irresektabilität (>80%!):

- Palliative Therapie (**Analgesie, Ernährung, palliative Chemotherapie, ggf Endo-Tx**)

Pankreaskarzinom

Therapie

Bei kurativer Resektabilität:

- Pankreaskopf- bzw -schwanzresektion
- Anschließend adjuvante Chemotherapie
- Grenzwertige Resektabilität: ggf neoadjuvante (=präoperative) Chemotherapie

Bei Irresektabilität (>80%!):

- Palliative Therapie (**Analgesie, Ernährung, palliative Chemotherapie, ggf Endo-Tx**)

Prognose:

- Nach **kurativer OP + adjuvanter Chemotherapie**: 5-Jahres-Überleben bei 20-30%

Prävention:

- Aktuell keine wirksamen Konzepte
- Aber Chance der Früherkennung durch konsequente bildgebende Diagnostik
 - *Cave* bei neu aufgetretenem Diabetes
 - *Cave* nach „idiopathischer“ akuter Pankreatitis

Motilität

Achalasie

Fallbeispiel

42-jähriger Pt: seit einigen Monaten Schluckbeschwerden

- Nahrung bleibt retrosternal stecken
- Gelegentlich muss er sie hochwürgen (nicht sauer, kein Erbrechen!)
- Keine Schmerzen
- Hatte bereits Endoskopie: kein weiterführendes Resultat (keine organische Obstruktion, keine eosinophile Ösophagitis)
- V.a. Motilitätsstörung
 - des tubulären Ösophagus oder
 - des unteren Ösophagus-Sphinkters (UÖS)

Nächster diagnostischer Schritt?

Achalasie

Pathogenese, Diagnostik

Wichtigste ösophageale Motilitätsstörung

- Fehlende Erschlaffung des UÖS beim Schluckakt
- Begleitet von gestörter Motilität des tubulären Ösophagus
- Genese: vermutlich (?) immunologisch vermittelt

Diagnostik

- Obligate Primärdiagnostik: **Endoskopie**, ggf **Röntgen**:
Ausschluss einer strukturellen Ursache (v.a. Karzinom)
- Diagnosesicherung: **Hochauflösende Ösophagusmanometrie**

Achalasie

Therapie

Medikamentöse Therapie

- Spasmolytika, Calciumantagonisten, Nitrate: meist ineffektiv

Endotherapie

- Endoskopische Dilatation
- Perorale endoskopische Myotomie (POEM)

Operation

- Laparoskopische Myotomie mit Fundoplicatio

Grundsätzlich

- Vorstellung in Zentrum!

Achalasie

Verlauf und Prognose

Prognose

- Bei kompetenter Therapie gut, allerdings CAVE:
- **Rezidive** häufig, d.h.:
 - Behandlung ist ggf zu **wiederholen** oder
 - Methode ist zu **wechseln**
- Langfristig deutlich erhöhtes **Ösophaguskarzinomrisiko**
 - Wichtig: endoskopische Überwachung!
- Risiko chronischer **pulmonaler Erkrankungen** durch multiple Mikroaspirationen

Gastroparese

Gastroparese

Definition, Pathogenese

Relevante, symptomatische Verlangsamung der Magenentleerung
ohne mechanische Obstruktion

Genese

- **Diabetes mellitus** (infolge autonomer Neuropathie)
- **Post-OP** (Vagus-Schädigung)
- Postinfektiös
- Paraneoplastisch
- Medikamentös (Chemotherapien, Opiode, Cannabinoide, Kokain)
- **Idiopathisch**

Gastroparese

Klinik, Diagnostik

Symptome, Befunde

- **Übelkeit** und **Erbrechen** spät-postprandial
- **Bauchschmerzen** und/oder symptomatischer **Reflux**
- **Gewichtsabnahme**
- Hypochlorämische **Alkalose**

Diagnostik

- Gastroskopie, Abdomen-Bildgebung: Ausschluss strukturelle (maligne) Ursache!
- Weitere wichtige DD: Essstörung (individuell psychologische Evaluation!):
- Diagnosesicherung: **Magenentleerungsmessung**
 - **¹³C-Oktanoat-Atemtest** (¹³C: nicht-radioaktives Isotop)
 - **Magenentleerungsszintigraphie** (Nuklearmedizinische Methode)

Gastroparese

Therapie

Medikamentöse Therapie

- Metoclopramid, Domperidon:
nur schwach und kurzfristig wirksam; keine Zulassung zur Dauertherapie
- Erythromycin iv: kurzfristig hocheffektiv; keine realistische Dauertherapie
- Prucaloprid: potentiell effektiv; kein Zulassung für diese Indikation

Endotherapie

- Endoskopische Pylorus-Myotomie: effektiv bei Untergruppe

Operation (Gastroenterostomie, Resektion, Gastrektomie)

- Nur in anderweitig refraktären Situationen erwägen Myotomie mit Fundoplicatio

Elektrostimulation („Magenschrittmacher“)

- Bei Untergruppe hocheffektiv, auch langfristig

Grundsätzlich

- Vorstellung in Zentrum!

Reizdarmsyndrom (RDS)

Reizdarmsyndrom (RDS)

Definition & Pathogenese

Definition, Epidemiologie

- Relevante **Beschwerden****, die auf den Darm bezogen werden, **seit ≥ 3 Monaten** bestehen und für die in der Routinediagnostik **keine Ursache** gefunden wird:
- **Kombinationen von **Schmerzen, Krämpfen, Blähungen, Diarrhoe, Obstipation**
- Betroffen sind etwa **4%** der Bevölkerung (F:M ca 60:40)

Pathogenese

- Auslöser multifaktoriell (Infektionen, Mikrobiom- und/oder Ernährungsfaktoren)
- Wichtig: nur sehr selten psychosomatisch!

Folge:

- Störung der **Darmschleimhautbarriere** und pathologische Aktivierung von ...
 - Mediatoren, Immun- und Mastzellen
 - Neuronalen Regulationsmechanismen

Reizdarmsyndrom (RDS)

Worin bestehen die Probleme bei der Diagnostik?

1. Es gibt keinen definierten positiven Test („Biomarker“), d.h. die ...
2. **Diagnosestellung** beruht v.a. auf dem **Ausschluss** wichtiger Differentialdiagnosen
3. Viele andere GI-Erkrankungen können sich als „typisches RDS“ tarnen;
4. diese können meist aber nicht alle untersucht bzw ausgeschlossen werden

3 Fallbeispiele

Fall 1: Selbständiger Automechaniker (37)

- Seit ungefähr 5 Jhr Bauchkrämpfe, Blähungen, oft Durchfall (nie blutig)
 - Bei Stress schlimmer (hat viel Stress, arbeitet lange Tage)
 - ... im Urlaub meist besser, aber neuerdings verstärkt
- Internist: Bluttests, A-Sono (alles o.B.): „RDS“
- Hat viel probiert, nichts hilft; macht sich eigentlich wenig Sorgen, aber „es nervt tierisch“

Fall 2: Chemiker (47)

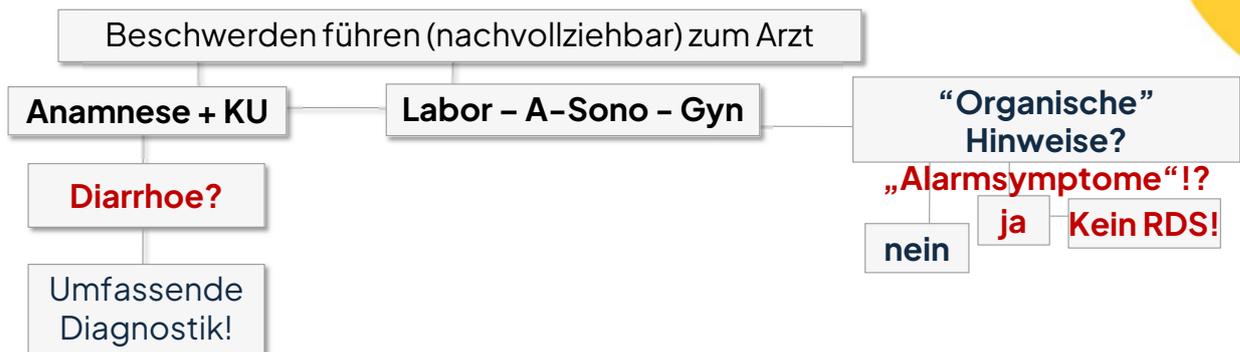
- Bauchkrämpfe, Blähungen, oft obstipiert, mitunter Durchfall (nie blutig)
- Hat vor 2 Jahren im Urlaub angefangen meist besser, aber neuerdings verstärkt
- Hatte schon einige Blut- und Stuhltests (alles o.B.): „RDS“
- Hat „alles“ probiert (Ehefrau ist Ärztin): nichts hilft; macht sich allmählich Sorgen

3 Fallbeispiele

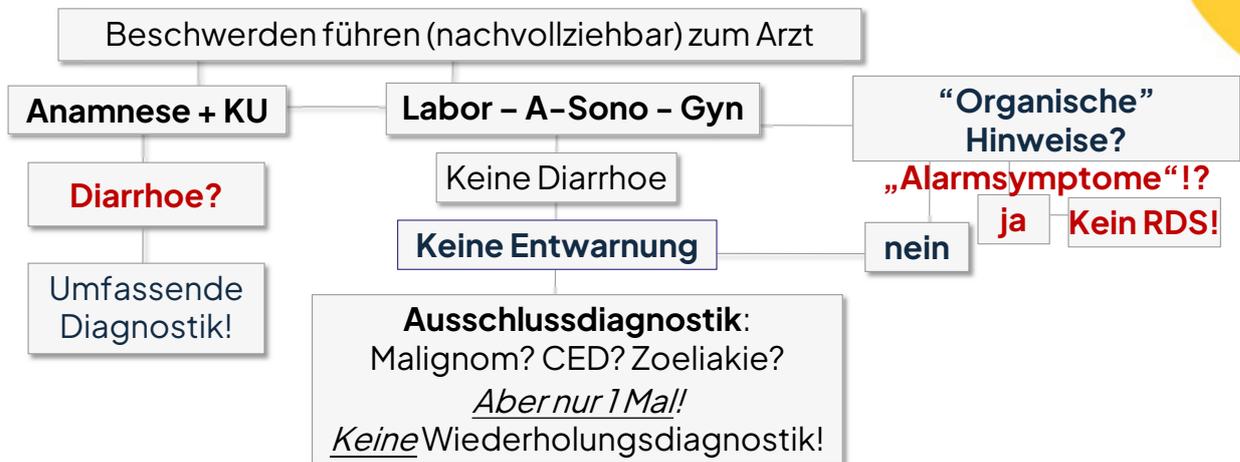
Fall 3: Medizinstudentin (24)

- Leidet seit fast einem Jahr unter Blähungen, aufgetriebenem Leib und Krämpfen
- Keine Alarmsymptome, Labor o.B.
- Stuhlgang neuerdings „eher verstopft“, gelegentlich aber Durchfälle
- Symptome in letzter Zeit zunehmend, jetzt im Alltag relevant eingeschränkt
- Hat per Eigenmedikation einiges versucht, manches hilft auch etwas, aber nichts richtig
- Ihr „Prof“ (Innere) sagt: typisches RDS, mehr weiß er aber auch nicht
- Kommt zur gastroenterologischen Diagnostik (Stuhl-Mikrobiom??)

Diagnostische Basisstrategie bei „RDS-Symptomen



Diagnostische Basisstrategie bei „RDS-Symptomen



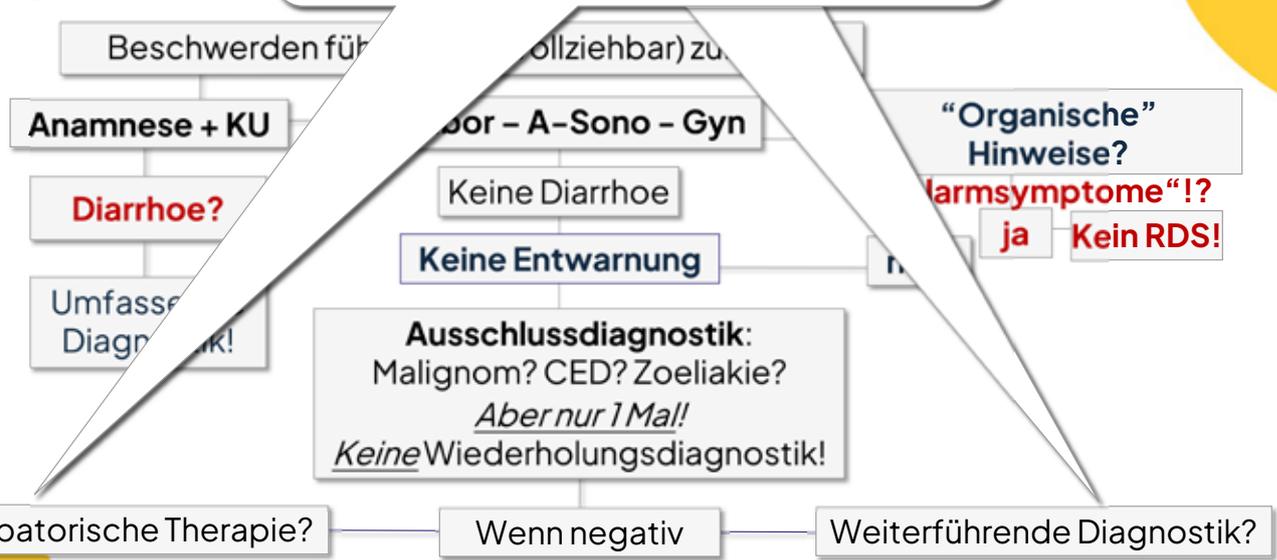
Diagnostische Basisstrategie bei „RDS-Symptomen



Individuelle Kriterien entscheiden:

- **Symptome:** Schwere, Dauer, Dynamik
- **Pt:** Alter, Persönlichkeit, Besorgnisgrad

omen



Fall 1: Selbständiger Automechaniker (37)

- Seit ungefähr 5 Jhr Bauchkrämpfe, Blähungen, oft Durchfall (nie blutig)
 - Bei Stress schlimmer (hat viel Stress, arbeitet lange Tage)
 - ... im Urlaub meist besser, aber neuerdings verstärkt
- Internist: Bluttests, A-Sono (alles o.B.): „RDS“
- Hat viel probiert, nichts hilft; macht sich eigentlich wenig Sorgen, aber „es nervt tierisch“



Koloskopie: ausgeprägte aphthös-ulzerierende Ileo-Colitis

Finale Diagnose: M. Crohn

Fall 2: Chemiker (47)

- Bauchkrämpfe, Blähungen, oft obstipiert, mitunter Durchfall (nie blutig)
- Hat vor 2 Jahren im Urlaub angefangen meist besser, aber neuerdings verstärkt
- Hatte schon einige Blut- und Stuhltests (alles o.B.): „RDS“
- Hat „alles“ probiert (Ehefrau ist Ärztin): nichts hilft; macht sich allmählich Sorgen

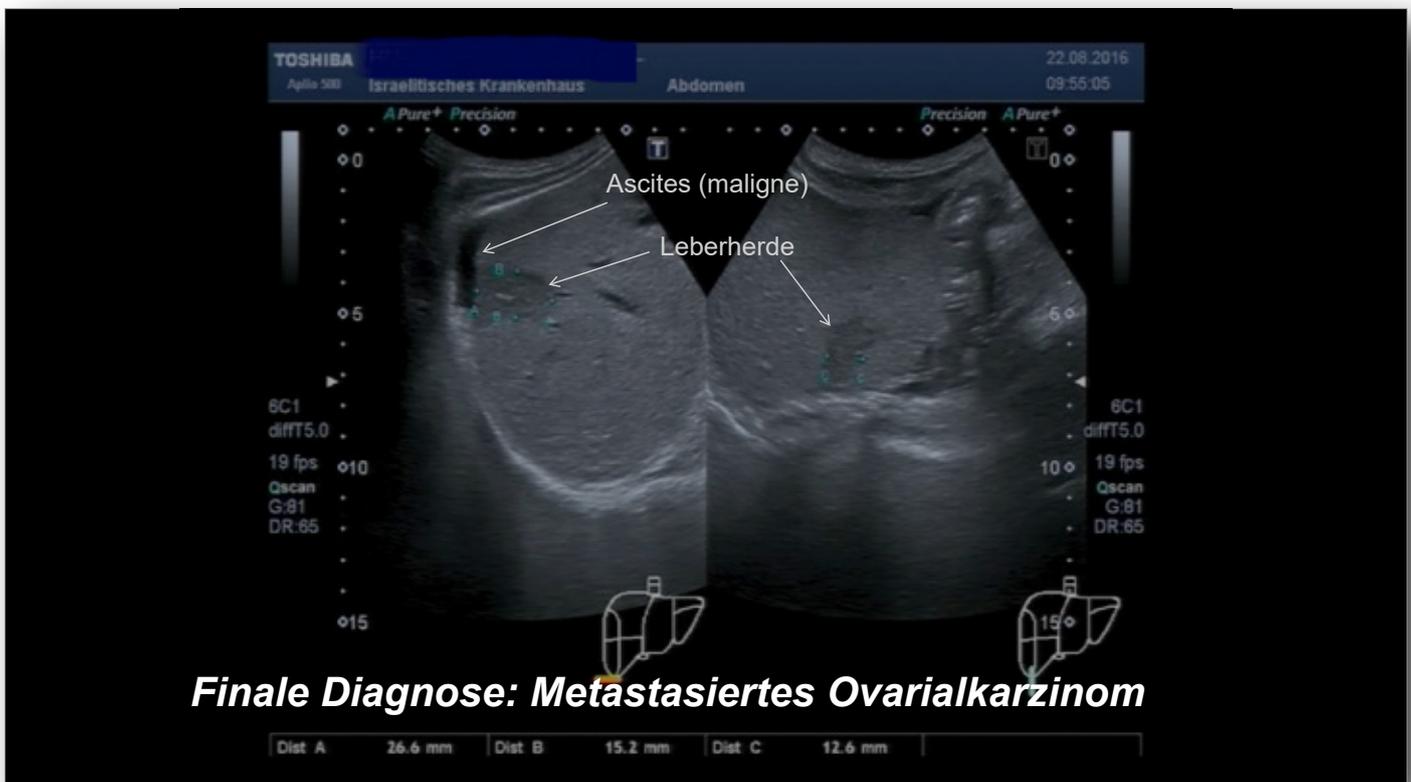
Zum Gastroenterologen:

„Komplette“ Durchuntersuchung nach Leitlinie

Finale Diagnose: RDS

Fall 3: Medizinstudentin (24)

- Leidet seit fast einem Jahr unter Blähungen, aufgetriebenem Leib und Krämpfen
- Keine Alarmsymptome, Labor o.B.
- Stuhlgang neuerdings „eher verstopft“, gelegentlich aber Durchfälle
- Symptome in letzter Zeit zunehmend, jetzt im Alltag relevant eingeschränkt
- Hat per Eigenmedikation einiges versucht, manches hilft auch etwas, aber nichts richtig
- Ihr „Prof“ (Innere) sagt: typisches RDS, mehr weiß er aber auch nicht
- Kommt zur gastroenterologischen Diagnostik (Stuhl-Mikrobiom??)



Reizdarmsyndrom (RDS)

Therapiestrategie

Allgemeinmaßnahmen und unspezifische Therapien

Diagnosesicherung und **Aufklärung** (Patientenführung): obligat!

Probiotika; Phytotherapien; Komplementäre Tx (Yoga; TCM etc)

Ernährung

Trigger? Diät (Low FODMAP)

Lifestyle

“Biorhythmus”, Sport

Psyche

Psycho-, Hypno-Therap.

Gezielt symptomorientierte medikamentöse Therapien

Schmerzen

Blähungen

Obstipation

Diarrhoe

Reizdarmsyndrom (RDS)

Therapiestrategie

Allgemeinmaßnahmen und unspezifische Therapien

Diagnosesicherung und **Aufklärung** (Patientenführung): obligat!

Probiotika; Phytotherapien; Komplementäre Tx (Yoga; TCM etc)

Ernährung

Trigger? Diät (Low FODMAP)

Lifestyle

“Biorhythmus”, Sport

Psyche

Psycho-, Hypno-Therap.

Gezielt symptomorientierte medikamentöse Therapien

Schmerzen

Spasmolytika
Antidepressiva (?)
Top. Antibiotika
Ballaststoffe (?)

Blähungen

Simeticon
Probiotika
Top.
Antibiotika
Low FODMAP

Obstipation

Macrogole,
Laxantien
Ballaststoffe (?)
Prucaloprid

Diarrhoe

Ballaststoffe (?)
Loperamid
Colestyramin
Top. Antibiotika

Reizdarmsyndrom (RDS)

Prognose

- Das RDS ist nicht gefährlich, reduziert aber die LQ teilweise erheblich
- Es besteht aber oft (meist?) jahre- bis jahrzehntelang
- **Erfolgreiche Therapie** bedeutet *nicht* „Ausheilung“, ...
- ... sondern relevante **Beschwerdelinderung** (muss mit Pt besprochen werden!)
- *Werden die verfügbaren Therapieoptionen* gezielt kombiniert:* Oft erfolgreich!

*Diagnosesicherung & *Aufklärung (Patientenführung)

**Probiotika; *Phytotherapien; *Komplementäre Tx (Yoga; TCM etc)

**Ernährung, *Lifestyle, *Psyche

**Medikamentöse Therapien (spezifisch symptomorientiert)

Anhang: Bonusfolien

AP: Bedeutung der Ursachendiagnostik

- Die sorgfältige diagnostische Abklärung jeder „idiopathischen“ AP ist von größter Bedeutung, ...
- ... denn in >30% besteht eine nachweisbare (und therapierbare!) Ursache**; diese ist oft biliär
- Effizienteste Methoden sind EUS und MRCP
- Gelingen Nachweis und Behandlung der Ursache, so sinkt das Rezidivrisiko der AP um >2/3 ab
- **Cave: in 7% ist eine „IAP“ die Erstmanifestation eines (meist kleinen) Pankreaskarzinoms
- ...und bietet so eine Chance auf Früherkennung

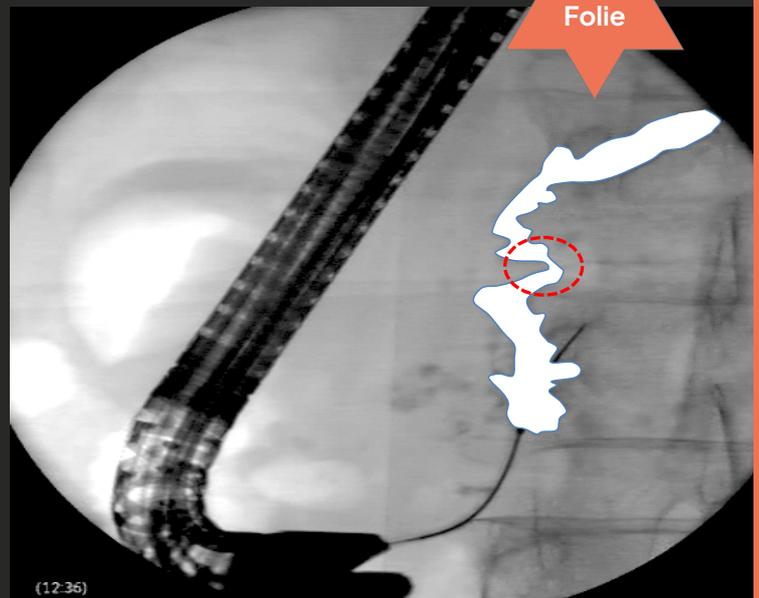
CP: Kasuistik

ERCP

- Stenose des Pankreasgangs

Stuhl-Elastase:

- Stark erniedrigt



CP: Kasuistik

Bonus-
Folie

ERCP

- Stenose des Pankreasgangs

Stuhl-Elastase:

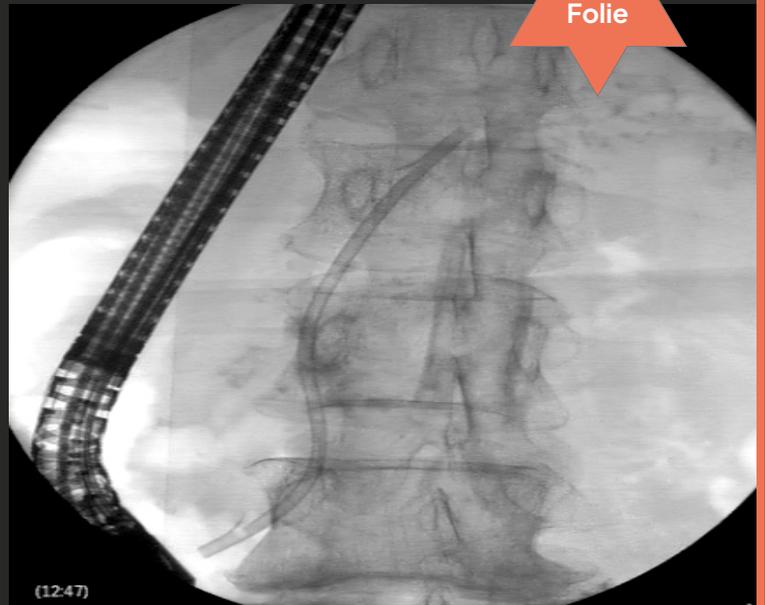
- Stark erniedrigt

Endo-Therapie:

- Pankreasgangstent:
Schlagartig schmerzfrei

Enzymsubstitution:

- Pankreatin Mikropellets
1-3 x 25 kU/Mahlzeit
Korrektur **Stuhl & KG**





Hepatology

Akutes Leberversagen, Virushepatitis A-E, AIH, PBC, DILI, alkoholinduzierte Lebererkrankung

Christoph Sarrazin, Wiesbaden



Übersicht

- Akutes Leberversagen Leitlinie Acute liver failure EASL 2017
- Hepatitis A
- Hepatitis B Leitlinie Hepatitis B/D DGVS 2021
- Hepatitis C Leitlinie Hepatitis C DGVS 2020
- Hepatitis D Leitlinie Hepatitis B/D DGVS 2021
- Hepatitis E Leitlinie Hepatitis E EASL 2018
- AIH Leitlinie Seltene Lebererkrankungen DGVS 2017
- PBC Leitlinie Seltene Lebererkrankungen DGVS 2017
- DILI Leitlinie Drug induced liver injury EASL 2019
- alkoholind. Lebererkg. Leitlinie Alcohol-related liver dis. EASL 2018

Patient, G.H., 55 Jahre, bisher gesund

Hausarzt wegen Gelbsucht der Augen durch die Ehefrau bemerkt

➤ Notaufnahme

▪ Anamnese:

- Autolackierer, vor 2 Wochen Amoxicillin wegen eitriger Verletzung, vor 4 Wochen von Kreuzfahrt in Südostasien zurückgekehrt

▪ Labor:

GOT	GPT	AP	GGT	Bilirubin	TPZ	Albumin	Krea	TSH	Leuko.	Hb	Thromboz.
1.423	1.565	423	743	8,3	75%	3,4	0,9	2,1	9,3	13,8	230

▪ Sonographie:

- Hepatomegalie, Pfortader und Lebervenen offen, Parenchym verdichtet, keine Herdbefunde, kein Ascites, vergrößerte Lymphknoten in der Leberpforte

Differentialdiagnostik „Akute Hepatitis“

- Akutes Leberversagen ✓
- Akute Hepatitis A ✓
- Akute Hepatitis B ✓
- Akute Hepatitis C ✓
- Akute Hepatitis B mit Delta ✓
- Akute Hepatitis E ✓
- Akute Autoimmunhepatitis (AIH) ✓
- PBC ✗
- Akute med. tox. Leberschädigung (DILI) ✓
- Akute Alkohol-Hepatitis ✓

Akutes Leberversagen

Akutes Leberversagen – Definition

Innerhalb von 2 Wo. (Hyper-Akut) – 12 Wo. Akut – 24 Wo. Sub-Akut

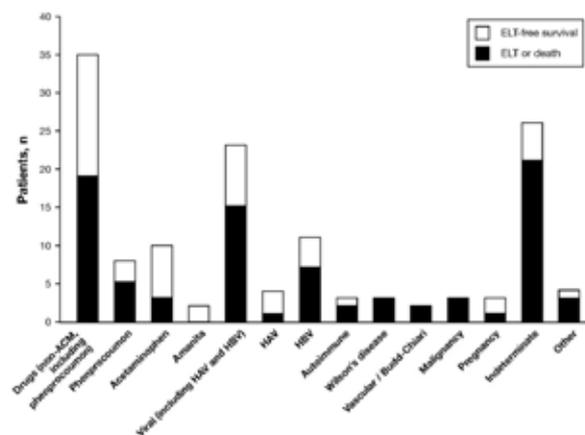
- Erhöhte Leberwerte → Transaminasen (GOT/AST+GPT/ALT)
- Eingeschränkte Leberfunktion → INR/TPZ (Quick) + Bilirubin (Ikterus)
- Hepatische Enzephalopathie → Stadien (initial nicht erkennbar)

CPG EASL Acute Liver Failure, J Hepatol 2017; 66:1047-1081

Akutes Leberversagen – Häufigkeit & Ursachen

Vollstationäre Patienten (2021)	Zahlen (n)	%
Insgesamt	17 157 549	
Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93)	1 951 443	11,3%
Krankheiten der Leber (K70-K77)	87 439	0,5%
Alkoholische Leberkrankheit (K70)	39 929	45,6 %
Toxische Leberkrankheit (K71)	4 544	5,2%
Leberversagen, andernorts nicht klassifiziert (K72)	3 814	4,3%
Virushepatitis (B15-B19)	2 645	

- ca. 3.500 bis 4.000 Fälle pro Jahr
- ca. 0,2% der Fälle in der Gastroenterologie (2/1.000)



- Meistens toxisch (Medikamente...), viral oder unbekannt
- 45% mit spontaner Erholung, ca. 30% Tod, ca. 25% LTx

<https://www-genesis.destatis.de>; Hadem et al., Clin Gastro Hepatol 2012; 10:664-669

Akutes Leberversagen – praktisches Vorgehen

Anamnese

(Alkohol, Medikamente, Nahrungsmittel, Pilze, Kräuter, Noxen, Nadeln, Drogen, Anabolika, Gravidität, berufl. Tätigkeit, Reisen, Sport, OPs etc.)

Leberfunktions- Labor

(Transaminasen, GGT, AP, Bili, Albumin, INR/Quick, TSH, Krea, Blutbild + DD-Blutbild)

spezifische Untersuchungen

(C2, Virushepatitis, Begleitviren, Autoimmunhepatitiden, CK, LDH, ggf. Acetaminophen, ggf. Noxen wie Amanitoxin, Ferritin, Kupfer i.S., Coeruloplasmin, Grav.T, ggf. Infektionslabor, ggf. Leberpunktion)

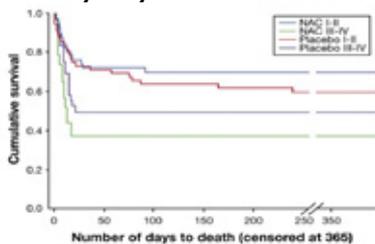
Sonographie Leber

(Herdbefunde, Gallenwege, Gallenblase, Pfortader, A. hepatica, Lebervenen, Lymphknoten)

Akutes Leberversagen – Therapie

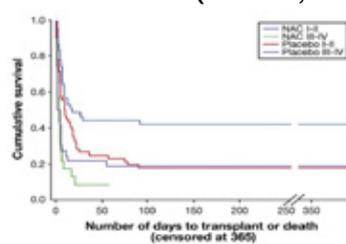
➤ Therapie nach Ätiologie

Acetylcystein bei allen unklaren Fällen (CPG, Meta-Analysen)?



Rand.-kontr. Studie (NAC vs. Plac, n=173)

3 Wo. Mortalität



Transplant-freies Überleben

Meta-Analyse (n=331 vs. n=285 SOC; alle Formen ALF)

Gesamtüberleben: 236/331 (71%) vs 191/285 (67%); p=0.42

Überleben ohne LTX: 112/273 (41%) vs 68/226 (30%); p=0.01

Lee et al., *Gastroenterology* 2009; 137:856-864,

Hu et al., *Clin Res Hep Gastro* 2015;

39:594-599

Cochrane Database 2020; 12:CD012123

CPG EASL Acute Liver Failure.

J Hepatol 2017; 66:1047-1081

Akutes Leberversagen – Indikation LTX

Lebertransplantation in Deutschland im Eurotransplant-System
(Deutschland, Belgien, Niederlande, Österreich, Ungarn,
Luxemburg, Kroatien, Slowenien)

Voraussetzung für High-Urgency Status
(HU) bei akutem Leberversagen (ALF):

- Hepatische Enzephalopathie

Möglichkeiten für HU bei Erwachsenen:

- King's College Kriterien
- Bei akuter Hepatitis Clichy Kriterien
- Rasch progredientes Budd-Chiari-Syndrom
- Rasch progredienter M. Wilson

King's College Kriterien:

- Paracetamol Intoxikation:
 - HE ≥ 1 und pH $< 7,25$ oder Laktat $> 3,5$ mmol/l
 - *oder* HE III-IV + INR $> 6,5$ + Krea $> 3,4$
- andere Ursache des ALF
 - INR $> 6,5$ + HE ≥ 1
 - *oder* HE ≥ 1 und *3 der 5 folgenden Kriterien*
 - INR $> 3,5$;
 - Bili $> 17,5$ mg/dl;
 - > 7 Tage von Ikterus bis HE;
 - unkare Ätiologie, Medikamente, toxisch;
 - Alter < 10 Jahre oder > 40 Jahre

<https://www.eurotransplant.org>; Liver Allocation System

Hepatitisviren – Übersicht

Virus	Genom	Übertragung	Diagnostik	Chronisch	spez. Therapie	Impfung
Hepatitis A	RNA	enteral	HAV-Ak	nein	keine	ja (Indikation)
Hepatitis B	DNA	sexuell, parenteral	HBsAg/ antiHBc	ja	NUCs i.d.R. als Dauertherapie	ja (postnatal)
Hepatitis C	RNA	Nadeln..., parenteral	HCV-Ak, HCV-RNA	ja	DAAs / Virus-elimination	nein
Hepatitis D	RNA	sexuell, parenteral	HDV-Ak	ja	Bulevirtid (Interferon α)	ja, (via HBV)
Hepatitis E	RNA	enteral	HEV-Ak/ HEV-RNA	nein (ja)	ggf. Ribavirin	ja (China)

Hepatitisviren – Übersicht

Virus	Genom	Übertragung	Diagnostik	Chronisch	spez. Therapie	Impfung
Hepatitis A	RNA	enteral	HAV-Ak	nein	keine	ja (Indikation)
Hepatitis B	DNA	sexuell, parenteral	HBsAg/ antiHBc	ja	NUCs i.d.R. als Dauertherapie	ja (postnatal)
Hepatitis C	RNA	Nadeln..., parenteral	HCV-Ak, HCV-RNA	ja	DAAs / Virus-elimination	Nein
Hepatitis D	RNA	sexuell, parenteral	HDV-Ak	ja	Bulevirtid	ja, (via HBV)
Hepatitis E	RNA	enteral	HEV-Ak/ HEV-RNA	nein (ja)	ggf. Ribavirin	ja (China)

Hepatitisviren – Übersicht

Virus	Genom	Übertragung	Diagnostik	Chronisch	spez. Therapie	Impfung
Hepatitis A	RNA	enteral	HAV-Ak	nein	keine	ja (Indikation)
Hepatitis B	DNA	sexuell, parenteral	HBsAg/ antiHBc	ja	NUCs i.d.R. als Dauer- therapie	ja (postnatal)
Hepatitis C	RNA	Nadeln..., parenteral	HCV-Ak, HCV-RNA	ja	DAA's / Virus- eliminatio n	Nein
Hepatitis D	RNA	sexuell, parenteral	HDV-Ak	ja	Bulevirtid	ja, (via HBV)
Hepatitis E	RNA	enteral	HEV-Ak/ HEV-RNA	nein (ja)	ggf. Ribavirin	ja (China)

Hepatitisviren – Übersicht

Virus	Genom	Übertragung	Diagnostik	Chronisch	spez. Therapie	Impfung
Hepatitis A	RNA	enteral	HAV-Ak	nein	keine	ja (Indikation)
Hepatitis B	DNA	sexuell, parenteral	HBsAg/ antiHBc	ja	NUCs i.d.R. als Dauer- therapie	ja (postnatal)
Hepatitis C	RNA	Nadeln..., parenteral	HCV-Ak, HCV-RNA	ja	DAA's / Virus- elimination	Nein
Hepatitis D	RNA	sexuell, parenteral	HDV-Ak, HDV-RNA	ja	Bulevirtid	ja, (via HBV)
Hepatitis E	RNA	enteral	HEV-Ak/ HEV-RNA	nein (ja)	ggf. Ribavirin	ja (China)

Hepatitisviren – Übersicht

Virus	Genom	Übertragung	Diagnostik	Chronisch	spez. Therapie	Impfung
Hepatitis A	RNA	enteral	HAV-Ak	nein	keine	ja (Indikation)
Hepatitis B	DNA	sexuell, parenteral	HBsAg/ antiHBc	ja	NUCs i.d.R. als Dauer- therapie	ja (postnatal)
Hepatitis C	RNA	Nadeln..., parenteral	HCV-Ak, HCV-RNA	ja	DAAs / Virus- elimination	nein
Hepatitis D	RNA	sexuell, parenteral	HDV-Ak	ja	Bulevirtid	ja, (via HBV)
Hepatitis E	RNA	enteral	HEV-Ak/ HEV-RNA	nein (ja)	ggf. Ribavirin	ja (China)

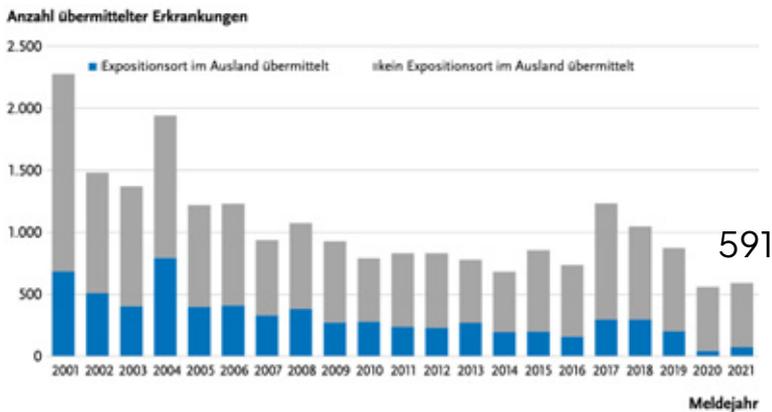
Hepatitisviren – Übersicht

Virus	Genom	Übertragung	Diagnostik	Chronisch	spez. Therapie	Impfung
Hepatitis A	RNA	enteral	HAV-Ak	nein	keine	ja (Indikation)
Hepatitis B	DNA	sexuell, parenteral	HBsAg/ antiHBc	ja	NUCs i.d.R. als Dauer- therapie	ja (postnatal)
Hepatitis C	RNA	Nadeln..., parenteral	HCV-Ak, HCV-RNA	ja	DAAs / Virus- elimination	nein
Hepatitis D	RNA	sexuell, parenteral	HDV-Ak	ja	Bulevirtid	ja, (via HBV)
Hepatitis E	RNA	enteral	HEV-Ak/ HEV-RNA	nein (ja)	keine, ggf. Ribavirin	ja (China)

Virus	Genom	Übertragung	Diagnostik	Chronisch	spez. Therapie	Impfung
Hepatitis A	RNA	enteral	HAV-Ak	nein	keine	ja (Indikation)
Hepatitis B	DNA	sexuell, parenteral	HBsAg/ antiHBc	ja	NUCs i.d.R. als Dauertherapie	ja (postnatal)
Hepatitis C	RNA	Nadeln..., parenteral	HCV-Ak, HCV-RNA	ja	DAA's / Virus-elimination	Nein
Hepatitis D	RNA	sexuell, parenteral	HDV-Ak	ja	Bulevirtid	ja, (via HBV)
Hepatitis E	RNA	enteral	HEV-Ak/ HEV-RNA	nein (ja)	ggf. Ribavirin	ja (China)

Hepatitis A

Hepatitis A – Prävalenz



Infektionsland	Nennungen
Afghanistan	9
Syrien	9
Libanon	8
Rumänien	6
Bulgarien	6
Kenia	4
Türkei	4
Kroatien	2
Gambia	2
Nigeria	2
Pakistan	2
Anderer	19
Summe Nennungen	73

Abb. 2 | Hepatitis A in Deutschland 2001–2021, Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG)

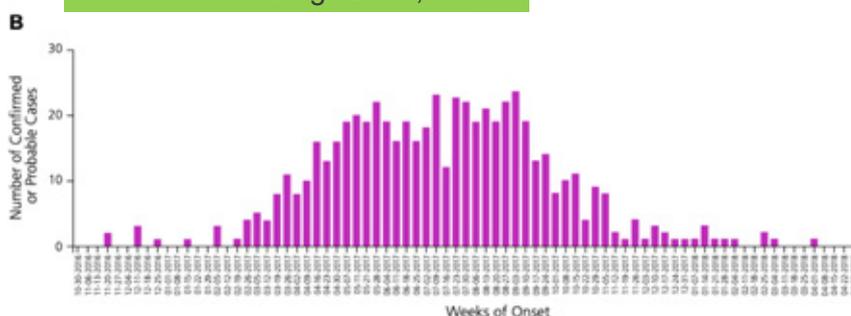
- Deutliche Abnahme in der Pandemie von 2019 auf 2020 und 2021 (weniger Reisen)
- Die Mehrzahl der Fälle ist im Inland erworben, stammt aber von einem Reisenden
- 94% ungeimpft – Todesfälle sind selten (<1%; 2021: n=4, Frauen im Alter > 65 Jahre)

Epidem. Bulletin RKI 2022; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/44_22.pdf

Hepatitis A – Klinischer Verlauf

- Viele Einzelfälle aber auch Ketteninfektionen durch Ausbrüche
- In Deutschland bisher nur relativ kleine Ausbrüche / ca. 20% der Fälle;
(Bäckerei, Tiefkühlerdbeeren, Datteln, MSM, Gemeinschaftseinrichtungen, Asylunterkunft)

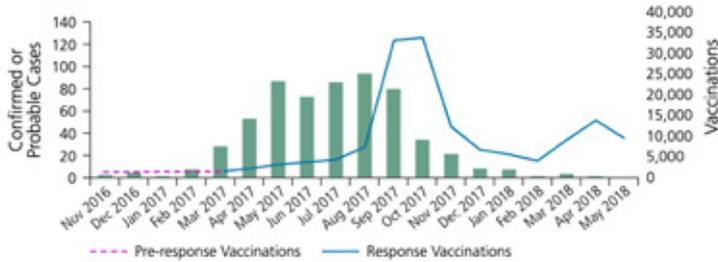
Ausbruch San Diego 2017, n=590



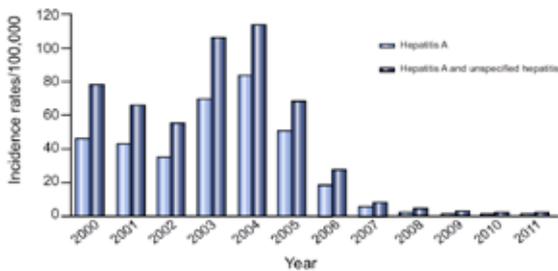
- ca. 50% Ikterus
- 10% zweigipflig (3-12 Mo)
- 5% prolongierter Ikterus (3 Mo)
- 69% Krankenhaus
- 3,4% Tod
- 17% HCV / 5% HBV
- RF: Obdachlos, Drogen...

Figure 3. A: Hepatitis A virus infection cases in San Diego, California, 1994 to 2018. B: Number of cases per week in 2017 outbreak. Courtesy of the County of San Diego, Health and Human Services Agency, Public Health Services, Epidemiology & Immunization Services.

Hepatitis A – Impfung



➤ Kontrolle eines längeren Ausbruchsgeschehens durch Impfkampagne (in den USA)



➤ Senkung der HAV Inzidenz durch Einführung der allg. Impfung (1. LJ) in Argentinien im Jahr 2005

Fig. 8. Impact of the single-dose immunisation strategy against hepatitis A in Argentina.

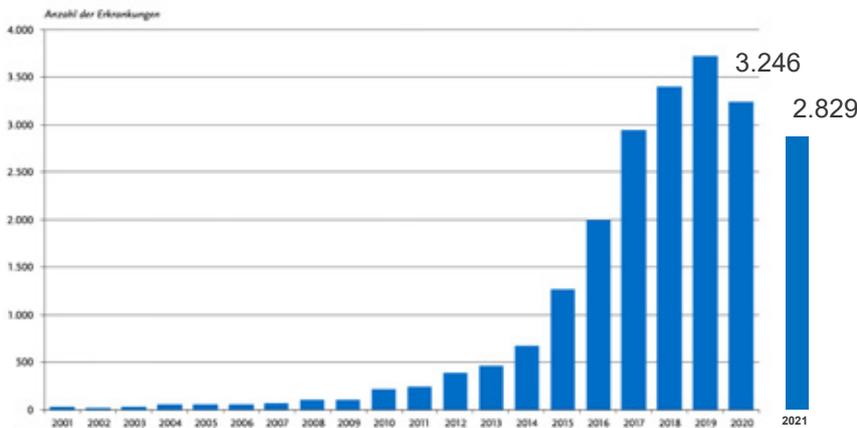
Lemon et al., J Hepatol 2018; 68:167-184
Vizzotti et al., Pediatr Infect Dis J 2014; 33:84-88

Hepatitis E

Hepatitis E – Prävalenz

Gemeldete Fälle "akute Hepatitis E", RKI, *Epidemiologisches Jahrbuch 2020, Bulletin 1/22+48/22*

Abb. 6.27.11
Übermittelte Hepatitis-E-Erkrankungen nach Meldejahr, Deutschland, 2001 bis 2020



- Zunahme Hepatitis E von 2009 bis 2019, Abnahme Pandemie, aktuell wieder Zunahme (KW47 n=3.161)
- 95% in Deutschland erworben, häufig Männer zw. 50-79 Jahre
- Genotyp 3 (4), Schweinefleisch(producte), Leber...
Inaktiv.: >70° für 5-20min

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2020.pdf; Johne et al., Bundesges.-blatt, Ges.-forsch, Ges.-schutz 2022; 65(2): 202-208

Hepatitis E – Durchseuchung

Seroprävalenz in Deutschland, 1998 und 2010, n=12.971

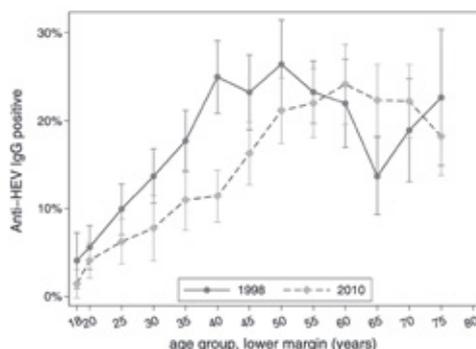
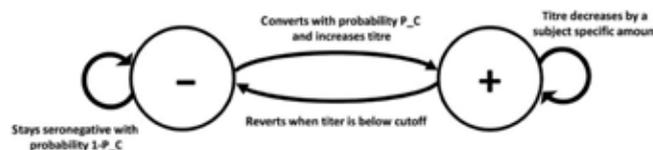
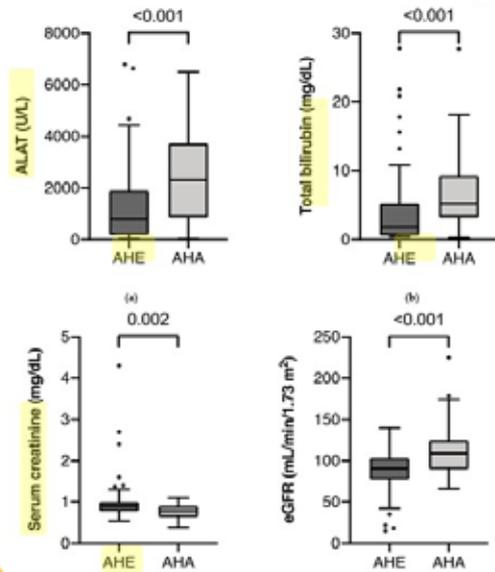


FIGURE 2 Prevalence of anti-HEV IgG and 95% confidence intervals by age group and study year. Data from two population-based surveys, Germany, 1998 and 2010

- 15,3% HEV-Ak pos. (2010)
- Neuinfektionen/Jahr: n=417.242 (95%CI 344.363-495.971)
- >90% verlaufen asymptomatisch
- 1,68/1.000 Blutspenden sind HEV RNA pos. (Testung seit 2020)

Faber et al., J Viral Hepatitis 2018; 25:752-758; Vollmer et al., Transfusion 2019; 59:612-622; Denner et al., BMC Infect Dis 2019; 19:541; Dudareva et al., Bundesgesbl 2022; 65:149-158

Hepatitis E – Klinik und Therapie



n=69 akute Hepatitis E (AHE, mittl. Alter 51 Jahre) versus n=46 akute Hepatitis A (AHA, mittl. Alter 40 Jahre)

akute Hepatitis E versus A

- niedrigere Transaminasen
- niedrigeres Bilirubin
- aber höheres Kreatinin
- **und extrahep. Manifestationen** (Guillain-Barré, ALS, Niere...)

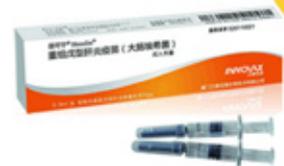
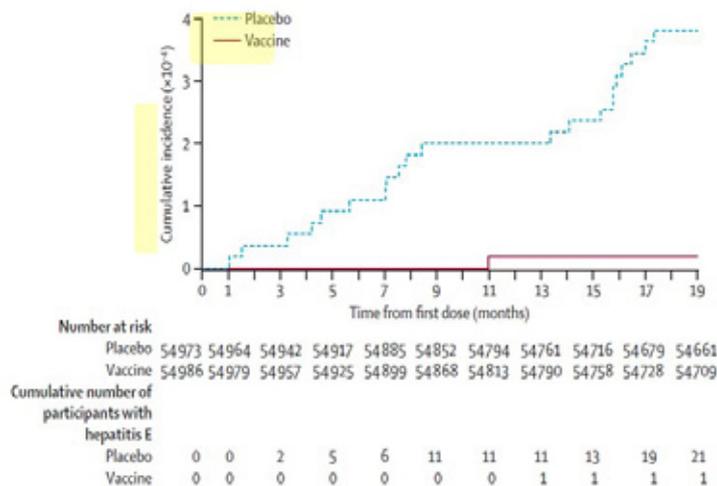
chronische Hepatitis E

- bei Immunsuppression
- Therapie mit Ribavirin über 3-6 Mo.

Brehm TT et al., Hamburg, Pathogens 2021; 10:60; Fousekis et al., Clin Mol Hepatol 2020; 26:16-23; Pischke et al., J Hepatol 2017; 66:1082-1095; Meta-Analyse - Gorris et al., J Viral Hepatitis 2021; 28:454-463

Hepatitis E – Impfung

Hepatitis E Genotyp 1 Vakzine seit 2011 in China
(HEV 239, Hecolin™)



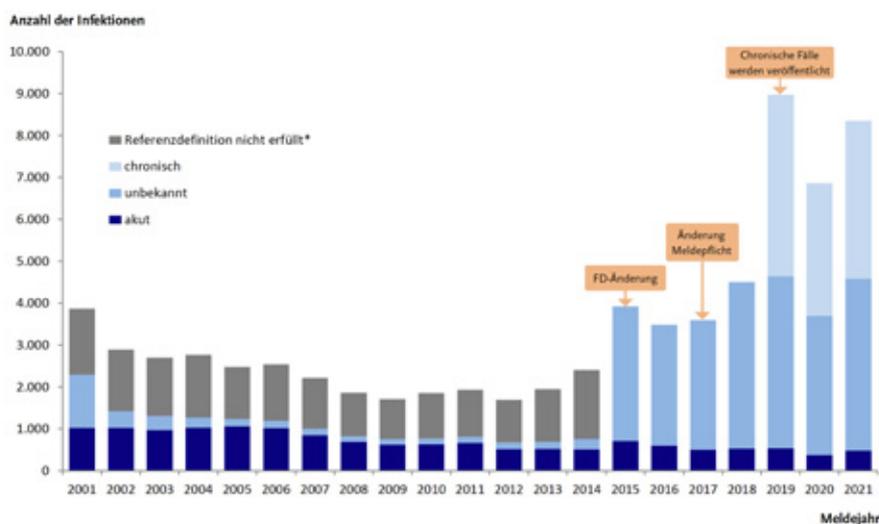
Langzeitverlauf:

- Impf-Effektivität: 87%
 - Placebo: 53 Infektionen
 - Vakzine: 7 Infektionen
- HEV Infektionen meistens Genotyp 4
- Keine spez. Nebenwirkungen
- Wirkung gegen Genotyp 3?

Zhu FC et al., Lancet 2010; 376:895-902; Zhang J et al., NEJM 2015; 372:2265-2266

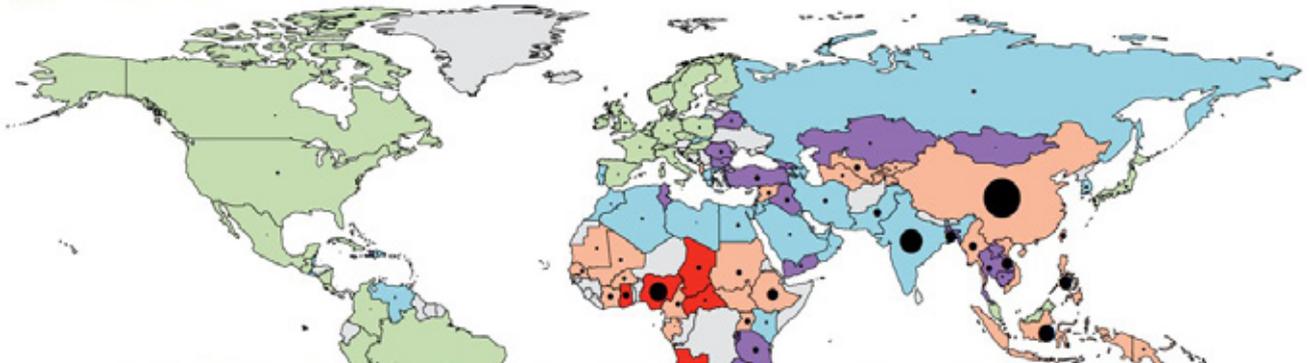
Hepatitis B

Hepatitis B – Prävalenz



- Konstante Zahl an akuter Hepatitis B, Abnahme der Fallzahlen 2020
- 6% akute Hepatitis B, 45% chr. Hepatitis B, 49% unbekannt
- häufigster Übertragungsweg vermutlich sexuelle Kontakte Ungeimpfter

Hepatitis B – Prävalenz



	Historical prevalence (%)	Modelled prevalence*	HBsAg-positive population, thousands*	Treated/treatment eligible† (%)	Diagnosed (%)‡	HBsAg prevalence in children aged 5 years*	HBsAg-positive population aged 5 years*	Prophylaxis coverage (%)			
								Three-dose vaccination before age 1 year§	Timely birth dose§	HBIG and full vaccination¶	Antiviral treatment of mothers
Germany	0.30%	0.3% (0.2 to 0.6)	241 (167-454)	20 000/69 800 (29%)	67 000 (28%)	<0.1% (<0.1 to <0.1)	80 (50-190)	88%	<1%	96%	8%

Lancet Gastroenterol Hepatol 2022; 7:796-829

Hepatitis B – natürlicher Verlauf

Phase 1 <i>(früher immuntolerant)</i>	Phase 2 <i>(früher aktive Phase)</i>	Phase 3 <i>(früher inaktiver Carrier)</i>	Phase 4 <i>(früher Reaktivierung)</i>	Phase 5 <i>(occulte/ausgeheilte HBV)</i>
HBsAg positiv	HBsAg positiv	HBsAg neg. antiHBe pos.	HBsAg neg. antiHBe pos.	HBsAg neg. antiHBe pos.
sehr hohe HBV DNA	sehr hohe HBV DNA	HBV DNA < 2.000	HBV DNA > 2.000	HBV DNA negativ
normale ALT	erhöhte ALT	normale ALT	erhöhte ALT	normale ALT
keine Inflammation	mäßig bis starke Inflammation	minimale Inflammation	mäßige Inflammation	keine Inflammation

über Jahrzehnte anhaltend bei Infektion perinatal

bei Infektion perinatal Jahrzehnte nach Phase 1

Bei Infektion im Erwachsenenalter

Ausheilung oder Übergang chr. HBV

niedriges Progressions- und HCC-Risiko

HBsAg Verlust 1-3%/Jahr

meist HBV Varianten (precore/basal core promotor) mit neg. HBeAg

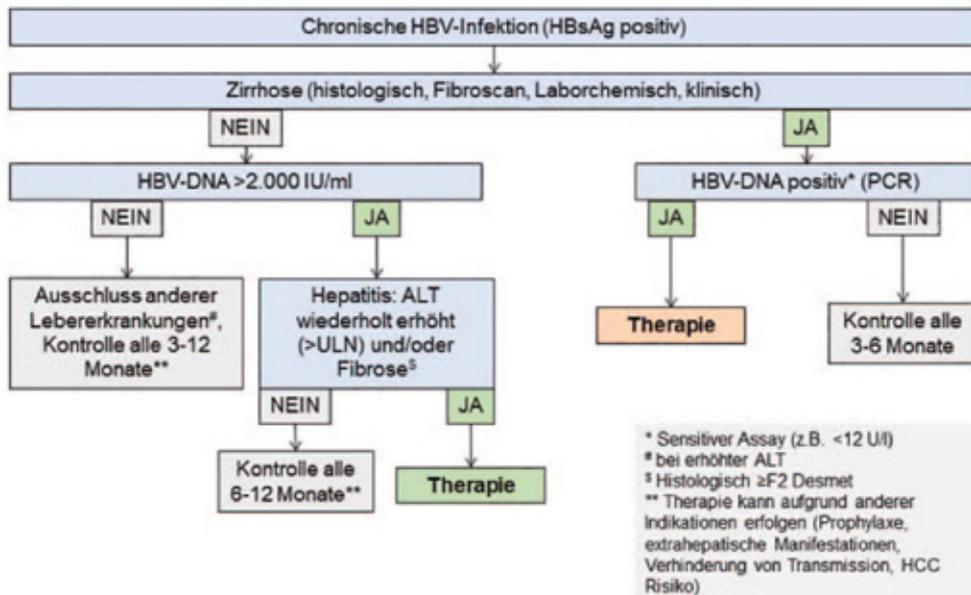
selten spontane Remission

ausgeheilte Hepatitis B mit Persistenz in der Leber

Reaktivierung unter Immunsuppression möglich

Comberg et al., Z Gastroenterol 2021; 59:691-776

Hepatitis B – Therapieindikation



- erhöhte Leberwerte *oder* Fibrose und Viruslast über 2.000 U/ml
- immer bei Zirrhose/HCC und Virämie
- Kann-Indikation bei "immuntoleranter" Form und Alter >30 Jahre bzw. hochnormalen TA
- Kann-Indikation in der Schwangerschaft

Cornberg et al., Z Gastroenterol 2021; 59:691-776

Hepatitis B – Entecavir (ETV) oder Tenofovir (TDF)

Therapieeffektivität nach 5 Jahren (keine head-to-head Studien)

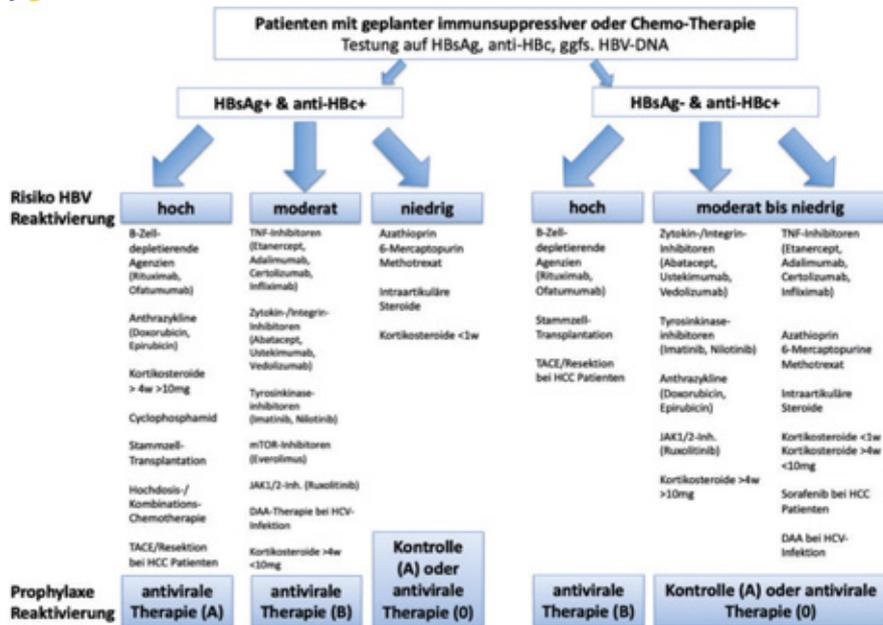
	ETV (5 Jahre)	TDF (5 Jahre)
Dosis*	0,5/1,0 mg	245 mg
HBV-DNA < 300 (ETV) bzw. < 69 (TDF) IU/ml	93 %	98,3 %
ALT normal#	80 %*	81,3 %
HBsAg Verlust	5 %**	9,8 %
HBeAg Verlust	31 %**	49,7 %

TDF: cirrhosis and no cirrhosis [142]; ETV: [143, 144] *HBeAg-positive **HBeAg-positive; 5% after 2 years.

Resistenzen

	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Jahr 1	24 %	4 %	0,2 %	0 %	0 %	0 %
Jahr 2	38 %	17 %	0,5 %	3 %	0 %	0 %
Jahr 3	49 %		1,2 %	11 %	0 %	
Jahr 4	67 %		1,2 %	18 %	0 %	
Jahr 5	70 %		1,2 %	29 %	0 %	

Cornberg et al., Z Gastroenterol 2021; 59:691-776



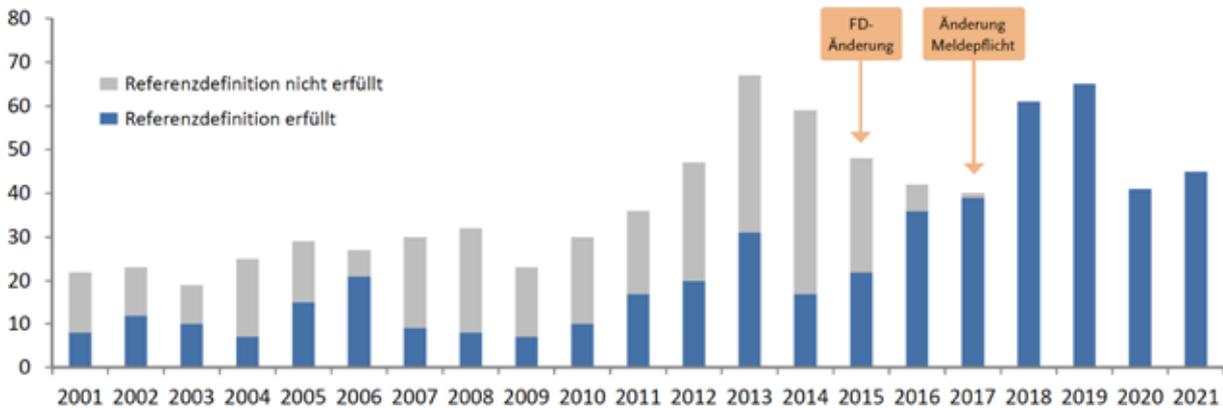
- Einmal Hepatitis B immer Hepatitis B!
- Vor jeder Chemotherapie und vor jeder Immunsuppression Test auf HBsAg und anti-HBc
- Je nach schwere der Reduktion des Immunsystems NUC-Therapie als Prophylaxe!

Cornberg et al., Z Gastroenterol 2021; 59:691-776

Hepatitis D

Hepatitis D – Prävalenz und Epidemiologie

Anzahl der übermittelten HDV-Infektionen



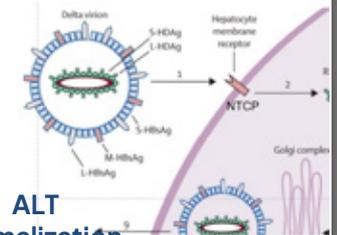
- Nur zusammen mit Hepatitis B (Simultan-Infektion oder Superinfektion)
- Häufige hohe Aktivität und relativ rasche Progression zu Zirrhose
- anti-HDV-Antikörper **immer** bei pos. HBsAg (typisch HBV-DNA niedrig aber
- Leberwerte erhöht)

Meldejahr

RKI Epidemiologisches Bulletin, 30/2022

Hepatitis D – Therapie Bulevirtid (BLV)

Bedingte Zulassung erfolgt – Daten der laufenden Phase 3 Studie



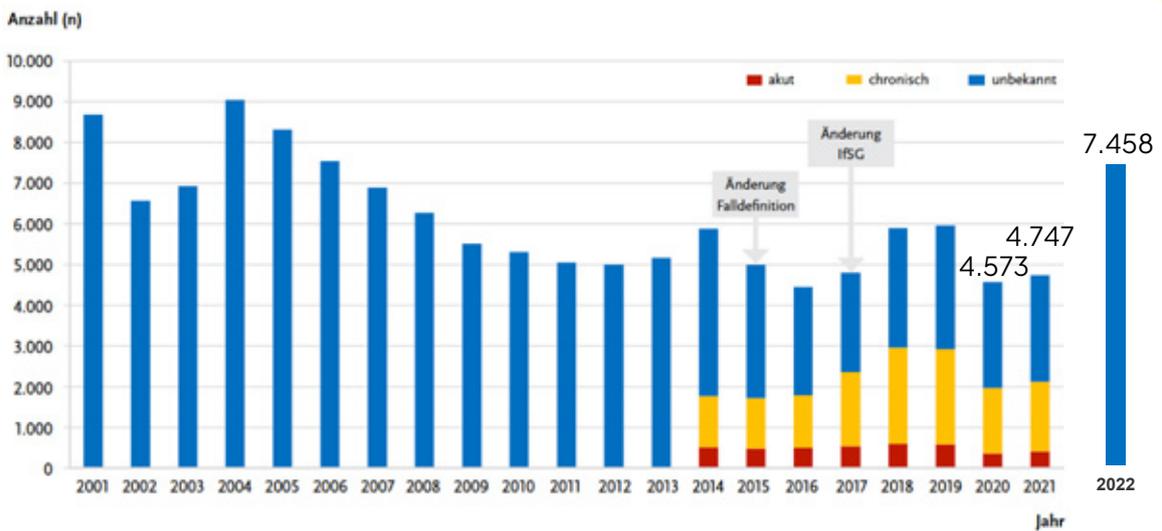
Woche 0	48	HDV-RNA ≥ 2 log decline and ALT normalization	HDV-RNA ≥ 2 log decline or HDV-RNA negative	HDV-RNA negative	ALT normalization
n=51	keine Ther.	2 %	4 %	0 %	12 %
n=49	BLV 2 mg	45 %	71 %	12 %	51 %
n=50	BLV 10 mg	48 %	76 %	20 %	56 %

- Behandlung als Dauertherapie in spezialisierten Zentren
- Langzeitdaten und klinische Endpunkte bisher unbekannt

Wedemeyer et al. ILC 2022; GS006; Hughes et al., Lancet 2011; 378:73-85

Hepatitis C

Hepatitis C – Prävalenz



Hepatitis C – Prävalenz



Virämische Infektionen:
71,1 Millionen (2015)
56,8 Millionen (2020)

	Viraemic prevalence in 2015 [†]	Viraemic population (1000s) in 2015 [†]	Viraemic prevalence in 2020 [†]	Viraemic population (1000s) in 2020 [†]
Germany	0.3% (0.2-0.5)	254 (152-457)	0.2% (0.1-0.4)	189 (113-340)

Polaris Observatory Collaborators et al., Lancet Gastro Hepatol 2022; 7:396-415

Hepatitis C – Therapieindikation

Empfehlung 2.1	EG	LoE
❖ Alle Patienten mit replikativer HCV-Infektion (HCV-RNA nachweisbar) sollen antiviral behandelt werden	A	1a
❖ Bei einer Erstdiagnose einer HCV-Infektion mit typischer Konstellation einer chronischen Infektion kann die antivirale Therapie umgehend begonnen werden.	0	
❖ ...		

Starker Konsens 100%

Neue Definition Chronische Hepatitis C

- positive HCV RNA und
 - Fehlende Hinweise für eine akute / kürzlich erworbene HCV Infektion

HCV Leitlinie, Sarrazin et al., Z Gastro 2020;58:1110-1131

Hepatitis C – DAA-Therapie

Velpatasvir/Sofosbuvir

Genotyp 1-6

(alle Pat. mit virolog. Outcome, mITT)



Einfach alle
12 Wochen

Glecaprevir/Pibrentasvir

Genotyp 1-6

(alle Pat (ITT), nicht GT3 TE)



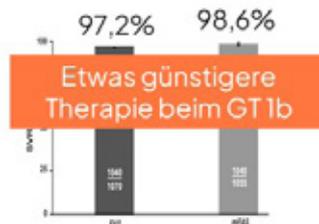
Bei vielen 8
Wo möglich

pangenotypisch
cave Genotyp 3
Zirrhose/Vortherapie

Grazoprevir/Elbasvir

Genotyp 1b, 12 Wo.

(alle Pat (FAS) & ohne Abbruch unabhängig der Therapie (mFAS))



Etwas günstigere
Therapie beim GT 1b

SVR mit und ohne NS5A
RAS 28, 30, 31, 93:
94,7% vs. 99,6%

Hezode et al., J Hepatol 2018; 68:895-903
Esteban et al. Gastro 2018; 145:1120-1127

Puoti et al., J Hepatol 2018; 69:293-300
Gane et al., Clin Inf Dis 2019; 69:1657-1664
Zuckerman et al., Clin Gastro Hepatol 2020; 18:2544-2553

Zeuzem et al., J Gastro 2018; 53:679-688

Hepatitis C – Elimination bis 2030



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Über den G-BA Themen Richtlinien

Startseite // Presse // Pressemitteilungen und Meldungen // Screening auf Hepatitis B und C neu

Pressemitteilung | Methodenbewertung

Screening auf Hepatitis B und C neuer Bestandteil des Gesundheits-Check-ups

Berlin, 20. November 2020 – Versicherte ab 35 Jahren haben künftig einmalig den Anspruch, sich auf die Viruserkrankungen Hepatitis B und Hepatitis C als Bestandteil des sogenannten Check-ups (Gesundheitsuntersuchung) testen zu lassen. Das beschloss heute der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Plenumsitzung. Damit sollen unentdeckte, weil zunächst symptomlos oder schleichend verlaufende Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) erkannt werden. Eine unbehandelte chronische Hepatitis kann gravierende Spätfolgen wie Leberzirrhose oder Leberkrebs nach sich ziehen. Im schlimmsten Fall wird die Leber so schwer geschädigt, dass eine Lebertransplantation nötig sein kann. Dieser schwere Verlauf kann durch die frühzeitige Gabe von antiviralen Medikamenten sehr wirksam verhindert werden.

Allgemeinbevölkerung
Jeder ab 35 Jahre einmal einen Test auf
Hepatitis B und C

Labordiagnostik im "Check-up 35"

- Lipidprofil, Glukose, Urinstix
 - HBs Antigen
 - HCV Antikörper
 - *Reflextest auf HBV-DNA / HCV-RNA*
- Start Oktober 2021

**Zusätzlich aufsuchendes Screening von
Risikogruppen**

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html>

Autoimmunhepatitis (AIH)



AIH – Einführung

- akute Hepatitis
- Inzidenz ca. 1-2 Personen pro 100.000 Einwohner pro Jahr
- Alter typischerweise 40-70 Jahre
- Überwiegend weibliches Geschlecht (ca. 80%)

AIH – Diagnostik

Bei Verdacht auf eine autoimmune Hepatitis sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden

- Leberwerte und Lebersyntheseparameter
- Quantitatives Immunglobulin (IgG plus IgM und IgA)
- AutoAk mit IFT auf ANA, ASMA, LKM1, ELISA/IB antiSLA/LP
- ggf. bei unklarem Befund Ak gegen neutr. Granulozyten (pANCA) und gegen Asialglykoproteinrezeptor (ASGPR),
– cave akute AIH ohne Auto-Ak/IgG
- TSH und ggf. Untersuchung auf weitere Autoimmun-Erkr.
- abdominelle Sonographie
- Leberbiopsie vor Therapiebeginn

Starke Empfehlung – starker Konsens

Strassburg et al., Z Gastroenterol 2017; 55:1135-1226

AIH – Diagnostik

- AIH Typ 1 (ANA, ASMA, ggf. pANCA, antiSLA/LP – Typ 3) 90%
- AIH Typ 2 (anti-LKM) 10%

- Knochendichtemessung kann erfolgen
- Osteoporoseprophylaxe mit mind. Vitamin D und Calcium
- Hepatitis A- und B-, Pneumokokken- und jährliche Influenza-Impfung

AIH-Scores

Internationaler Score mit +/- Punkten für:

Geschlecht, AP:AST, γ -Glob/IgG, AIH AutoAk, AMA, HBsAg, HCV, Medikamente, Alkohol, HLA-DR3/4, andere Autoimmun-Erkr., Histologie, Ansprechen auf Steroide

- Definitive AIH >15, wahrscheinliche AIH 10-15 Punkte

Vereinfachter Score mit + Punkten für:

ANA, ASMA mit Titer, LKM, antiSLA/LP, IgG, Histologie, Ausschluss Virushepatitis

- Definitive AIH ≥ 7 , wahrscheinliche AIH ≥ 6

Strassburg et al., Z Gastroenterol 2017; 55:1135-1226

Therapie der Autoimmunhepatitis (AIH)

- Remissionsinduktion mit Prednisolon 0,5-1mg/kg pro die
- Bei fehlender Zirrhose alternativ Budesonid 9mg pro die möglich
- Beginn mit Azathioprin 1-2mg/kg pro die frühzeitig in der Remissionsinduktion (einschleichen, Überwachung AZA-Toxizität)
- Ausschleichen der Steroide möglichst innerhalb von 6-12 Monaten, Budesonid als Erhaltungstherapie möglich
- Kontrolle der Transaminasen und IgG für Ansprechen
- Alternativen zu Azathioprin sind Mycophenolat Mofetil (MMF) u.a.
- Therapie über mind. 3 Jahre vor Versuch einer Pausierung

Empfehlung – starker Konsens

Strassburg et al., Z Gastroenterol 2017; 55:1135-1226

Primär biliäre Cholangitis (PBC)

- nicht-eitrige, granulomatöse Cholangitis
- Inzidenz ca. 1-2 Personen pro 100.000 Einwohner pro Jahr
- Alter typischerweise um das 50. Lebensjahre
- Überwiegend weibliches Geschlecht (ca. 90%)

Bei Verdacht auf eine PBC sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden

- Leberwerte insbes. AP, GGT, Bilirubin
- Quantitatives Immunglobulin (IgM und IgG)
- AMA mit IFT, Bestätigung ELISA auf AMA M2 (PDC-E2, OADC-E2, BCOADC-E2)
- bei neg. AMA, Bestimmung von ANA per IFT auf HEp2 Zellen (nuclear dots sp100, Kernmembran gp210, Zentromere ACA)
- bei neg. AutoAk Histologie
- abd. Sonographie

Starke Empfehlung – starker Konsens

Therapie der primär biliären Cholangitis mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) 13-15mg/kg Körpergewicht

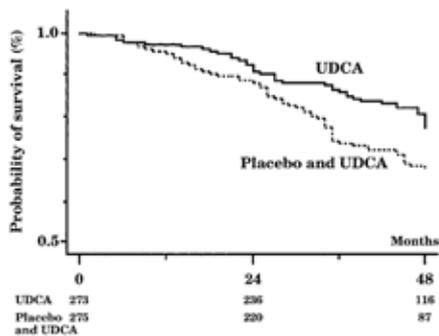


Figure 1. Probability of survival free of liver transplantation according to the initial randomization. This probability was significantly greater in the patients treated for 4 years with UDCA than in those who first received placebo and then UDCA ($P < 0.001$; relative risk, 1.92; 95% confidence interval, 1.30–2.82).

ca. 20%
Therapieversager
Definition:
Paris-II Kriterien
(nach 12 Mo. AP $\geq 1,5 \times \text{ULN}$
oder AST $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ oder
Bili $> 1 \text{mg/dl}$)

Poupon et al., Gastroenterology 1997; 113:884-890
European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017; pii: S0168-8278.30186-1.

Drug-Induced-Liver-Injury (DILI)

DILI – Definition

Akute Leberschädigung bis Leberversagen durch Medikamente / Substanzen

- **Intrinsisch (Dosis-assoziiert)**
 - Auslöser
 - Acetaminophen u.a.
- **Idiosynkratisch (auf die *Person* und den *Zeitpunkt* nicht vorhersehbar)**
 - Auslöser
 - Medikamente
 - Kräuter
 - Nahrungsergänzungsmittel
 - Manifestation
 - genetisch (Geschlecht, HLA-Assoziationen)
 - unbekannte / immun-medierende Faktoren / Alter / Alkohol / $\geq 100\text{mg/Tag}$

European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2019; 70:1222-1261

DILI – Auslöser, Häufigkeit und klin. Bild

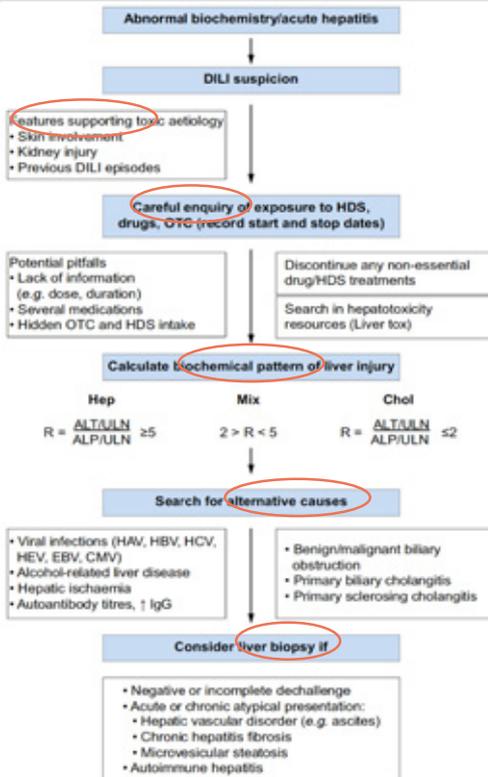
Table 1. Drugs associated with intrinsic vs. idiosyncratic DILI.*

Intrinsic	Idiosyncratic	
Acetaminophen	Allopurinol	Lapatinib
Amiodarone [§]	Amiodarone [§]	Methyldopa
Anabolic steroids	Amoxicillin-clavulanate	Minocycline
Antimetabolites	Bosentan	Nitrofurantoin
Cholestyramine ^{**}	Dantrolene	Pazopanib
Cyclosporine	Diclofenac	Phenytoin
Valproic acid	Disulfiram	Pyrazinamide
HAART drugs	Felbamate	Propylthiouracil
Heparins ^{**}	Fenofibrate	Statins [§]
Nicotinic acid	Flucloxacillin	Sulfonamides
Statins [§]	Flutamide	Terbinafine
Tacrine ^{**}	Halothane	Ticlopidine
	Isoniazid	Tolvaptan
	Ketoconazole	Tolcapone
	Leflunomide	Trovaflaxacin
	Lisinopril	

- Medikamentös-induzierte Leberschäden sind der häufigste Auslöser eines Leberversagens in der westlichen Welt
- Ca. 15% gehen auf Kräuter und Nahrungsergänzungsmittel zurück
- keine verlässliche Daten zur Inzidenz
- hepatisch vs. cholestatisch

European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2019; 70:1222-1261

DILI – Diagnostik u. Verlauf



- 90% vollständige Leberregeneration
- 10% Leberversagen / LTX
- Warnzeichen sind Ikterus und Abfall der Gerinnung (INR/Quick)
- akut vs. (selten) chronisch
- engmaschige (stationäre) Kontrolle insbes. bei Cholestase
- bei Abfall Syntheseparameter / Enzephalopathie: IMC/Intensiv

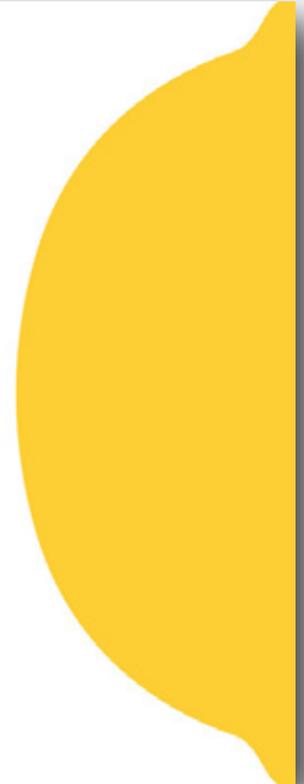
European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2019; 70:1222–1261



DILI – Therapie

- **Absetzen!!!** – Besserung der Werte nach Tagen / Wochen
- **Spezifische Therapien**
 - bei Substanzen mit Zirkulation im enterohepatischen Kreislauf (z.B. Leflunomid/Rheuma, Terbinafin/Mykose ...): *ggf. Cholestyramin*
 - bei Valproat-DILI: *L-Carnitin*
 - bei Acetaminophen und ggf. generell bei ALF: *N-Acetylcystein (NAC)*
 - bei (chronisch) cholestatischem Bild: *ggf. Ursodeoxycholsäure (UDCA)*
 - bei immun-vermitteltem DILI (z.B. Check-Point-Inhibitoren): *ggf. Steroide*

Alkohol-induzierte Lebererkrankung



Alkohol – Prävalenz und Bedeutung



Abstinenz verbessert die Prognose in jedem Stadium!

Europa:
10,9 Liter / Jahr

Auswirkung:
Zirrhose
Herz-Kreislauf-Erkr.

Krebs

...

Zirrhose
≥20 ♀ bzw. 30g ♂ /Tag
41% der Todesfälle

a. Heavy episodic alcohol use (Definition 60g bei einer Gelegenheit)

Peacock et al., *Addiction* 2018; 113:1905-1926; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018; 69:154-181

Alkohol – Diagnostik

(wiederholte) (Fremd)Anamnese

Table 3. AUDIT questionnaire.

Questions	0	1	2	3	4
1. How often do you have a drink containing alcohol?	Never	Monthly or less	2 to 4 times a month	2 to 3 times a week	4 or more times a week
2. How many drinks containing alcohol do you have on a typical day when you are drinking?	1 or 2	3 or 4	5 or 6	7 or 8	9 or more
3. How often do you have 5 or more drinks on one occasion?	Never	Less than monthly	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
4. How often do you have 5 or more drinks on one occasion?	able to stop	Never	Less than monthly	Monthly	Daily or almost daily
5. How often do you have 5 or more drinks on one occasion?	as normally	Never	Less than monthly	Monthly	Daily or almost daily
6. How often do you have 5 or more drinks on one occasion?	the morning to	Never	Less than monthly	Monthly	Daily or almost daily
7. How often do you have 5 or more drinks on one occasion?	or more after	Never	Less than monthly	Monthly	Daily or almost daily
8. How often do you have 5 or more drinks on one occasion?	what	Never	Less than monthly	Monthly	Daily or almost daily
9. How often do you have 5 or more drinks on one occasion?	ing?	No	Yes, but not in the last year	Yes, during the last year	Yes, during the last year
10. How often do you have 5 or more drinks on one occasion?	is concerned	No	Yes, but not in the last year	Yes, during the last year	Yes, during the last year

Table 5. Direct and indirect markers of alcohol consumption.

Biomarker	Biological material	Detection window	EtOH amount	Sensitivity	Specificity	Confounding factors	Ref.
Indirect alcohol markers							
GGT	Serum		Chronic excessive	42–86%	40–84%	Liver disease, BMI, sex, drugs	79,151,153,154,170
AST	Serum		Chronic excessive	43–68%	56–95%	Liver and muscle diseases, BMI, drugs	
ALT	Serum		Chronic excessive	30–50%	51–92%	Liver disease, BMI, drugs	
MCV	Serum		Chronic excessive	24–75%	56–96%	Vitamin B12, folic acid deficiency, haematological diseases	
γ-GT	Serum	1–2 weeks	50–80 g/d for >1–2 weeks	25%–84%	70%–98%	Liver cirrhosis/disease, nicotin, transferrin level, weight, sex, pregnancy, rare genetic variations	
Direct alcohol markers							
Breath alcohol	Exhaled air	4–12 h		97%	93%	Alcohol-containing mouth wash	171
EtOH	Serum	4–12 h					
EtG	Urine	Up to 80 h	>5 g	89%	99%	Increases results: - Accidental contamination of food, mouth wash, alcohol free beer, etc. with alcohol - UTI Increased results: - Urine dilution deliberately or by diuretics - UTI	154,163
EtG	Hair	>6 mo	>20–40 g/d for >3 months	85–92%	87–97%	Increases results: - Seriously impaired renal function - EtG containing hair treatment Decreases results: - Hair treatment: dying, perming, bleaching	168,172–175

- kein perfekter Marker für Alkoholkonsum
- GGT fällt rasch ab bei Abstinenz und individuell wieder an bei erneutem Konsum
- EtG im Urin ist gesetzlich vorgeschrieben vor LTX

European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*2018; 69:154–181

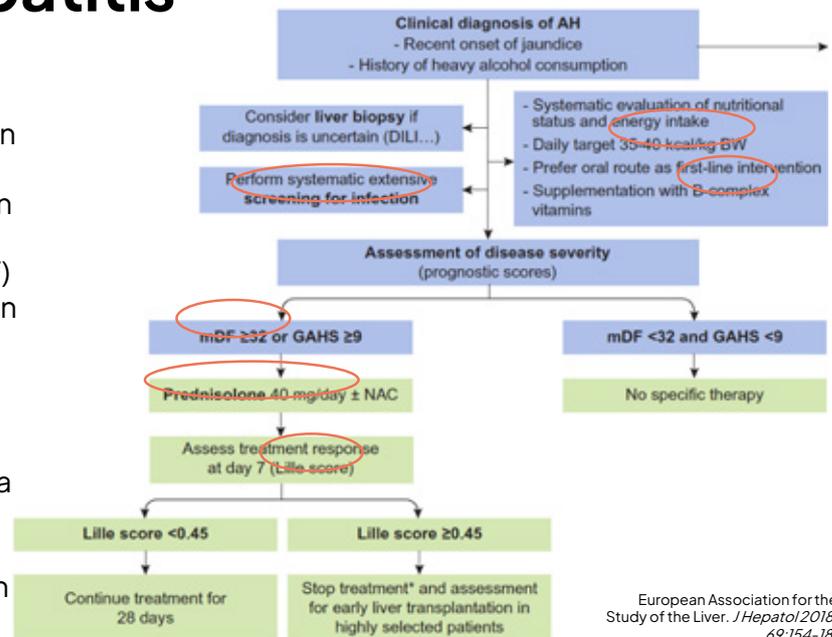
Alkohol – akute Alkohol-Hepatitis

- neu aufgetretener Ikterus + Alkohol
- Auf Infekte screenen / behandeln
- Ernährung sicherstellen
- Vitamin B-Komplex substituieren

Berechnung Maddrey-Score (mDF)
– Quick/TPZ in Sekunden + Bilirubin

Therapie mit Prednisolon
40mg/Tag
– Kontrolle nach 1 Woche!
(Lille Score: + Alter, Albumin, Krea und Bilirubin nach 1 Woche)

ggf. Lebertransplantationszentrum



European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*2018; 69:154–181

Patient, G.H., 55 Jahre, bisher gesund

Hausarzt wegen Gelbsucht der Augen durch die Ehefrau bemerkt

➤ Notaufnahme

▪ Anamnese:

- Autolackierer, vor 2 Wochen Amoxicillin wegen eitriger Verletzung, vor 4 Wochen von Kreuzfahrt in Südostasien zurückgekehrt

Akute Hepatitis E – HEV-Ak IgG und IgM positiv

➤ vollständige Ausheilung ohne Therapie

				n		n						
1.423	1.565	423	743	8,3	75%	3,4	0,9	2,1	9,3	13,8	230	

▪ Sonographie:

- Hepatomegalie, Pfortader und Lebervenen offen, Parenchym verdichtet, keine Herdbefunde, kein Ascites, vergrößerte Lymphknoten in der Leberpforte

Zusammenfassung

- | | |
|------------------------|---|
| ▪ Akutes Leberversagen | Umfangreiche DD, rechtzeitig an LTX denken |
| ▪ Hepatitis A | Pandemie ↓, Reisefall mit Folgefällen, Impfung! |
| ▪ Hepatitis E | endemisch, häufigste akute Virushepatitis, ev. chron |
| ▪ Hepatitis B | NUC Therapie nach Aktivität, cave Reaktivierung |
| ▪ Hepatitis D | selten, aber schwer, neue Therapie Bulevirtid |
| ▪ Hepatitis C | immer DAA-Therapie, Ziel Elimination, Nachsorge |
| ▪ AIH | selten, Transaminasen, Auto-Antikörper, IgG, Steroide |
| ▪ PBC | selten, GGT/AO, Auto-Antikörper, IgM, UDCA |
| ▪ DILI | häufig, Finden & Absetzen, Prüfung spez. Therapie |
| ▪ alkohol. Lebererkr. | sehr häufig, akut vs. chronisch, Abstinenz |

- Akute Alkohol-Hepatitis
- Virushepatitis A-E
- virale Begleithepatitis (CMV, EBV, HSV, Parvo, Dengue, Chikungunya ...)
- Autoimmunhepatitis
- Medikamentös-toxische Hepatitis (Paracetamol, Antibiotika, Antiepileptika, NSAR, ASS, Antihypertonika, Marcumar, Narkotika, Statine, Thyreostatika, MTX, Antidepressiva, Amiodaron ... Checkpoint-Inh.)
- Toxische Hepatitis (Pilze, Chemie, Kräuter, Anabolika, Kava Kava, Schöllkraut, Grüntee ...)
- M. Wilson, Porphyrie
- Schwangerschaftshepatitis (ICP, Fettleber, Eklampsie, HELLP)
- Bakterielle Hepatitis (Leptospiren, Brucellen, Actinomykose, Lues, Coxiella, Borrelien ...)
- Parasitäre Hepatitis (Schistosomiasis, Amöben, Malaria, Echinokokkus, Ascaris, Opistorchiasis, Fasciola, Leishmaniose ...)
- Akute ischämische Hepatitis
- Akute Stauungshepatitis (kardial, Budd-Chiari, intrahepatisch)
- Akute cholestatische Hepatitis
- Lebermetastasen
- Hepatitis bei Leukämie
- Hepatitis bei Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom (MAS)
- *Muskelzellzerfall (extrahepatische Transaminasen)*

Wie soll die Therapie überwacht werden?

5.3. Re-Therapie von DAA-Therapieversagern

Fragestellung:

Wie sollen Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie behandelt werden?

EMPFEHLUNG 5.3

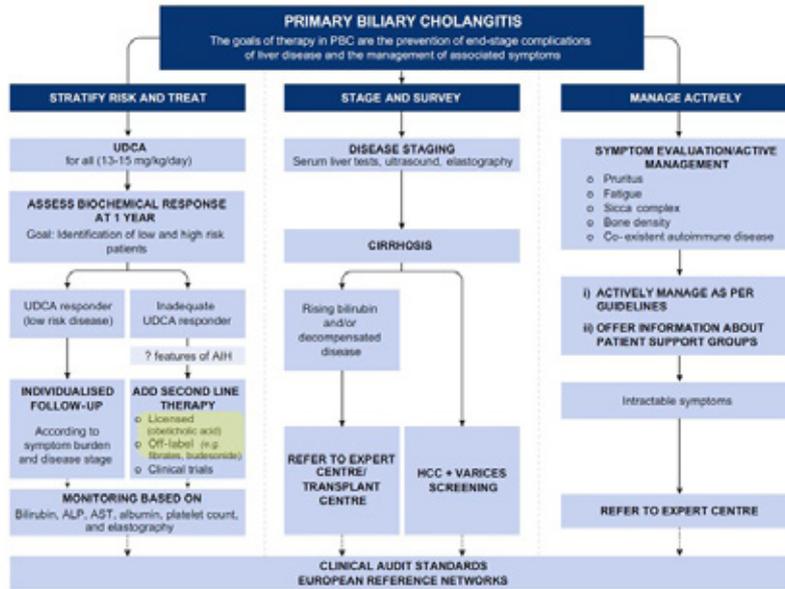
Patienten mit Versagen auf eine vorherige DAA-Therapie sollen unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komodifikation und ev. Komorbiditäten mit folgender Therapie behandelt werden:

- **Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)**

EMPFEHLUNG 8.1*

- Eine HCV-RNA-Messung kann unter Therapie erfolgen, um die Adhärenz und die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen (Ib/0).
- Eine minimale Restvirämie im Verlauf unter Therapie und am Therapieende (<25 IU/ml) ist nicht mit einem Therapieversagen assoziiert und sollte daher nicht zu einem Therapieabbruch oder einer Therapieverlängerung führen (Ib/B).
- Bei der Gabe von Ribavirin soll der Hämoglobinspiegel überwacht und ggf. eine Dosisreduktion vorgenommen werden (Ia/A).
- Die sonstige Überwachung soll auf der Grundlage des eingesetzten Therapieregimes sowie den individuellen Charakteristika des Patienten erfolgen (Ia/A).
- Zur Bestimmung des abschließenden Therapieansprechens soll eine HCV-RNA Messung frühestens 12 Wochen nach Therapieende erfolgen (Ia/A). Weitere Kontrollen der HCV RNA können im Verlauf erfolgen (V/0).
- Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose soll eine Surveillance für die Entstehung möglicher Komplikationen einschließlich eines Leberzellkarzinoms unabhängig vom virologischen Ansprechen im Langzeitverlauf nach Therapieende erfolgen (Ia/A).

HCV Leitlinie, Sarrazin et al. J Gastro 2020;58:1110-1131



European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017; pii: S0168-8278(17)30186-1.

Gastroenterologie

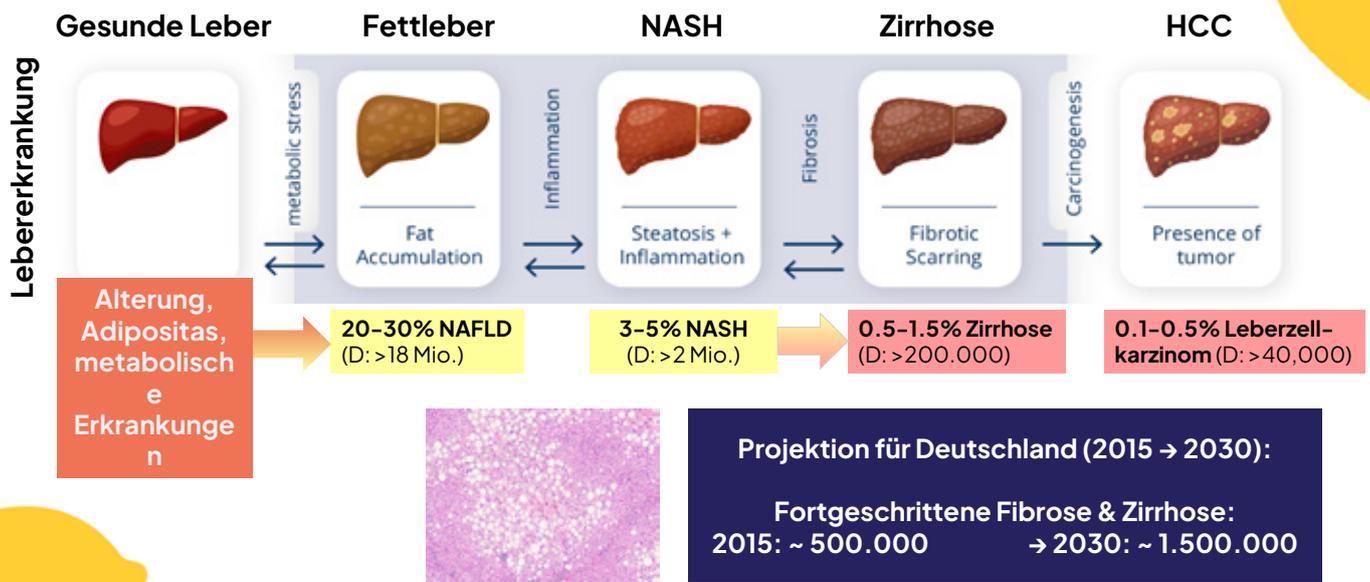
**Hepatologie II: Nicht-alkoholische Fettleber,
Seltene Lebererkrankungen (PSC, AAT),
Leberzirrhose, Lebertumore (HCC)**

Christian Trautwein, Aachen



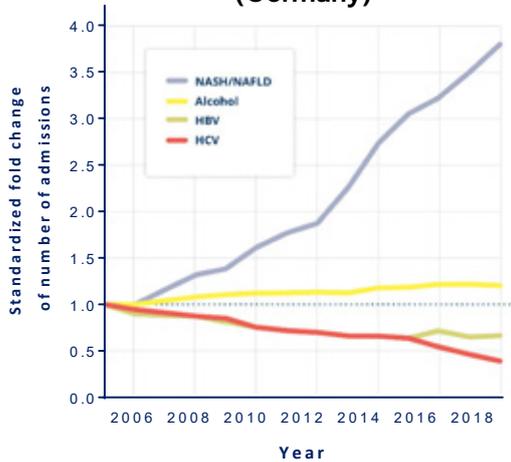
Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD)

Volkskrankheit Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD/MAFLD)



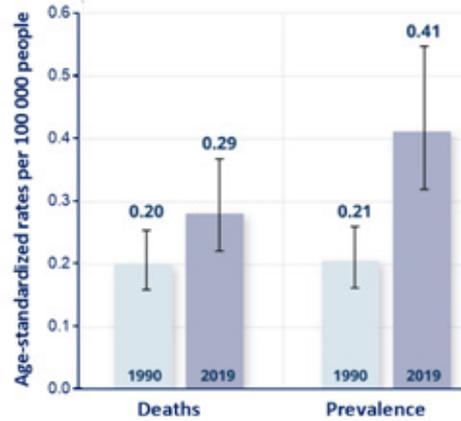
Volkskrankheit Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD/MAFLD)

Hospital admissions due to cirrhosis (Germany)



Gu W, ... Trebicka J. *Lancet Reg Health Eur*2022

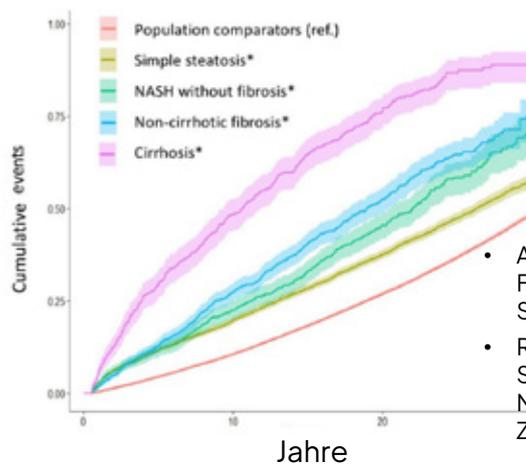
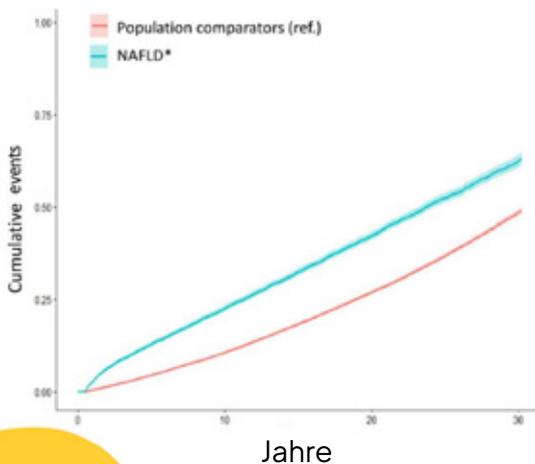
Liver cancer due to NASH (Europe)



Karlsen TH, ... Manns MP. *Lancet*2022

Prognose der Fettleber abhängig vom Fibrosestadium: nationale Daten Schweden

Alle Leberbiopsien aus Schweden (1966-2017) mit NAFLD: n=10568 (bzw. n=10422 ohne CV-Erkrankung); gematchte Kontrollen (Alter, Geschlecht, Jahr... n=49925)

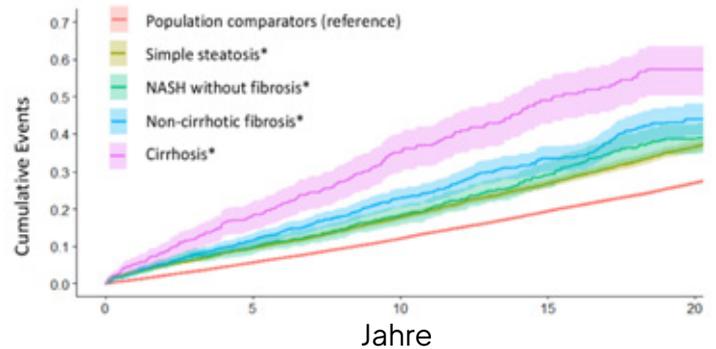
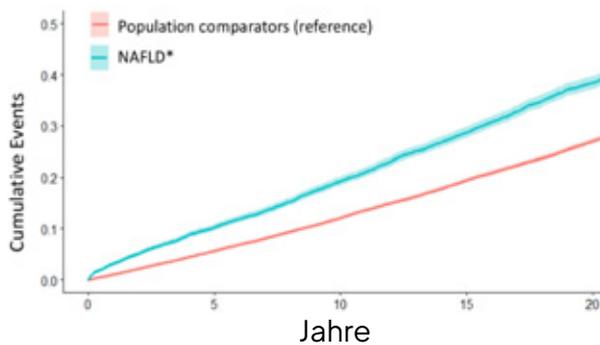


- Auch die „einfache“ Fettleber ist mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert!
- Risikoanstieg mit Schweregrad (NAFL1,71, NASH 2,14, Fibrose 2,44, Zirrhose 3,79)

Simon TG, et al. *Gut*. 2021;70(7):1375-1382; Simon TG, et al. *Gut*2022 *in press*

Prognose der Fettleber abhängig vom Fibrosestadium: nationale Daten Schweden

Alle Leberbiopsien aus Schweden (1966–2017) mit NAFLD: n=10568 (bzw. n=10422 ohne CV-Erkrankung); gematchte Kontrollen (Alter, Geschlecht, Jahr... n=49925)



Kumulative Inzidenz von MACE (major cardiovascular events) steigt ebenfalls

Simon TG, et al. *Gut*. 2021;70(7):1375–1382; Simon TG, et al. *Gut* 2022 in press

Neue deutsche Leitlinie: Screening, Diagnostik & Therapie

Leitlinie

Thieme

Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025

Autoren

E. Roeb^{1*}, A. Canbay^{2*}, H. Bantel³, J. Bojunga⁴, J. de Laffolie⁵, M. Demir⁶, U. W. Denzer⁷, A. Geier⁸, W. P. Hofmann⁹, C. Hudert¹⁰, T. Karlas¹¹, M. Krawczyk¹², T. Longerich¹³, T. Luedde¹⁴, M. Roden¹⁵, J. Schattenberg¹⁶, M. Sterneck¹⁷, A. Tannapfel¹⁸, P. Lorenz¹⁹, F. Tacke^{6*}

Online seit
28.04.22

<https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/nicht-alkoholische-fettlebererkrankungen/>

Prognoseabschätzung bei der NAFLD: Screening?

- Kein Screening der Allgemeinbevölkerung
- Screening bei Risikopopulationen: Typ 2 Diabetes, metabol. Syndrom, Übergewicht / Adipositas, arterieller Hypertonus

DGVS NAFLD Leitlinie 2022

- Screening mit einfachen Tools (Sonographie, Scores aus Routinelabor) durch Primärärzt*innen

DGVS NAFLD Leitlinie 2022



<https://www.timesofisrael.com/>

Nicht-invasive Verfahren zur Leberfibrosebestimmung

Nicht-invasive Blut-Tests sind sinnvolle Optionen zur Identifikation der frühen und fortgeschrittenen Fibrose

Transiente Elastographie (z.B. FibroScan®) misst die Lebersteifigkeit, die mit dem Fibroestadium korreliert

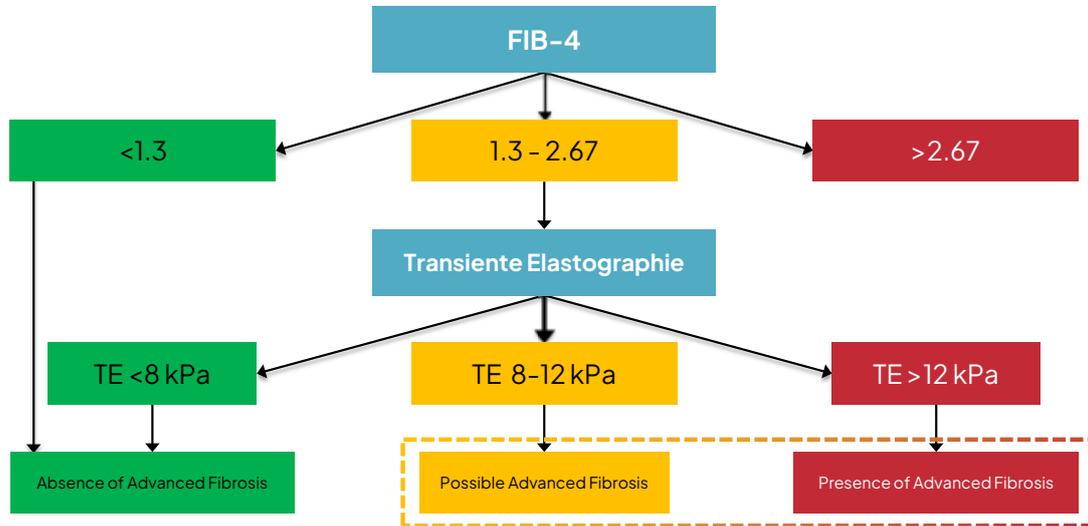
FIB-4: Alter, AST, Thrombozyten, ALT

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Alter (Jahre)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Thrombozyten (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{○}$$

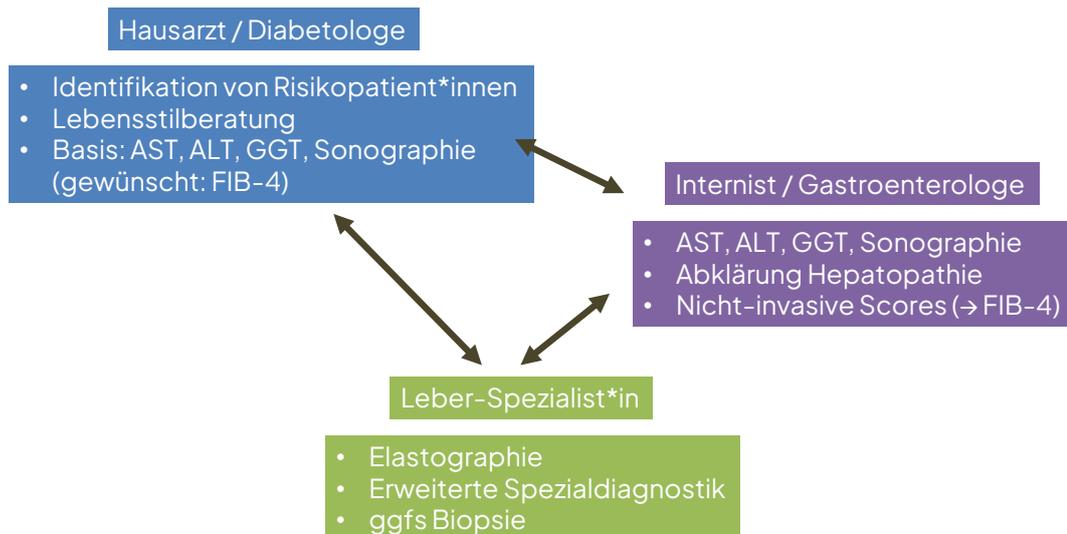


Schulz M, Tacke F. *Hepat Med.* 2020; 12:125-138

Diagnostischer Algorithmus bei NAFLD zur Leberfibrose-Risikoabschätzung



„Arbeitsteilung“ in Diagnose und Risikoabschätzung der NAFLD



Therapieempfehlungen bei der NAFLD?

Schnelle Progression
& Komplikationen

Diabetes
Adipositas
Genetik
(PNPLA3, TM6SF2...)
Alter
Alkohol
Lebensstil

Verbesserung
der Prognose

Gewichtsverlust
Kaffee
Bewegung
Mediterrane Diät
Gemüse
Alkoholverzicht

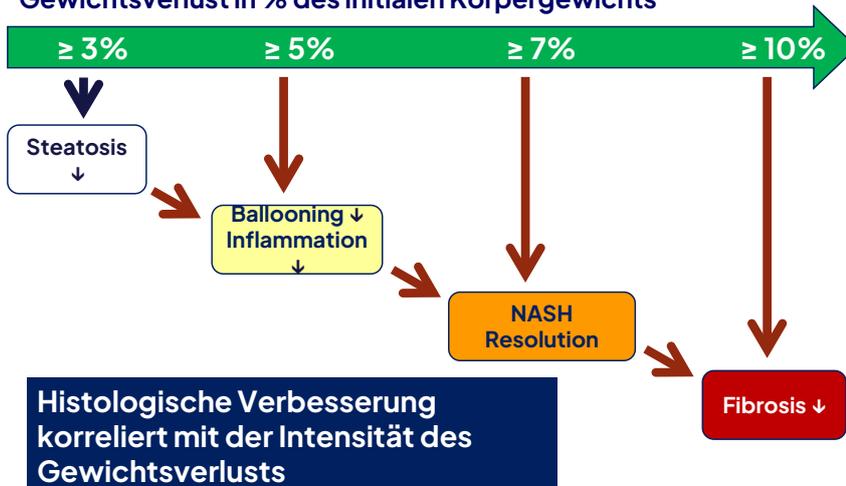


<https://www.timesofisrael.com/>

Lebensstilempfehlungen bei der NAFLD

Histologische Verbesserung der NAFLD bei Gewichtsverlust

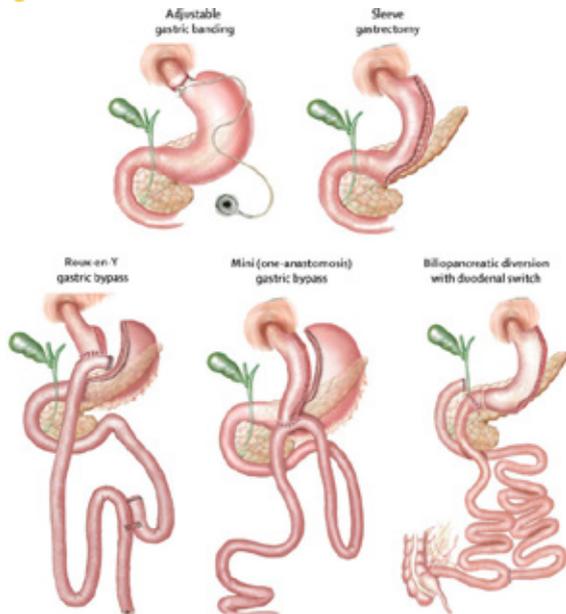
Gewichtsverlust in % des initialen Körpergewichts



- 1. Gewichtsnormalisierung:** übergewichtige bzw. adipöse Patienten sollen Gewicht um >5 % reduzieren (zur Fibrose-Verbesserung sogar >10 %), durch hypokalorische Ernährung
- 2. Ernährungsempfehlungen:** mediterrane Kost bevorzugen; Verzicht auf zuckerhaltige Getränke (insbes. Fruktosehaltige), Süßigkeiten und Snacks; Kohlenhydrat-arme und Protein-reiche Diäten bevorzugen; Alkoholkonsum reduzieren oder einstellen; Kaffeekonsum empfehlenswert
- 3. Körperliche Aktivität:** mind. 3 Std/Woche aerobes Training

Tacke F, Weiskirchen R. *Ann Transl Med.* 2021; 9(8):729

Bariatrische Verfahren bei der NAFLD: Indikation Adipositas



Nuzzo A, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021

Bariatrische Chirurgie: bei Adipositas Grad III (BMI ≥ 40 kg/m²) bzw. Adipositas Grad II mit spezifischen Komorbiditäten (BMI ≥ 35 kg/m²)

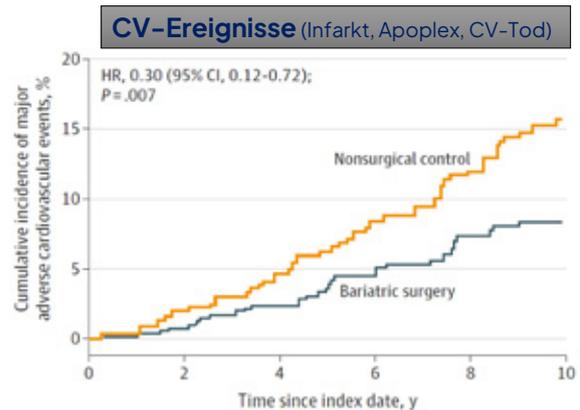
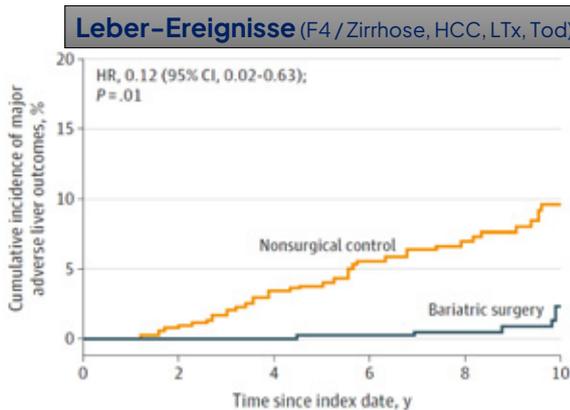
Laparoskop. Schlauchmagenresektion, laparoskop. Roux-Y-Magen-Bypass, laparoskop. 1-Anastomosen-Magenbypass

Belegte Wirksamkeit (auch langfristig), aber möglicherweise keine zusätzlichen metabolischen Effekte (gegenüber Diät)

Yoshino M, et al. *NEngl J Med* 2020; 383:721-732

Bariatrische Verfahren bei der NAFLD: Langzeiteffekte auf Leber und Herz

Retrospektiv: 1158 Pat. NASH + Übergewicht (64% ♀, ~50 J, BMI 44,1 kg/m² [39-51], Fibrose: 51% F1, 29% F2, 20% F3)
 → n=650 bariatrische Chirurgie (83% Bypass, 17% Sleeve)
 → n=508 konservativ
 ~7 Jahre Follow-up



- **MALO:** 5 (2,3%/10 J.) vs. 40 (9,6%/10 J.); **MACE:** 39 (8,5%/10 J.) vs. 60 (15,7%/10 J.)
- Komplikationen bariatrische Chirurgie: 4 Todesfälle (2x Insuffizienz, 2x Lungenvers.)

MALO: major adverse liver outcomes, MACE: major adverse cardiovascular events

Aminian A, et al. *JAMA.* 2021

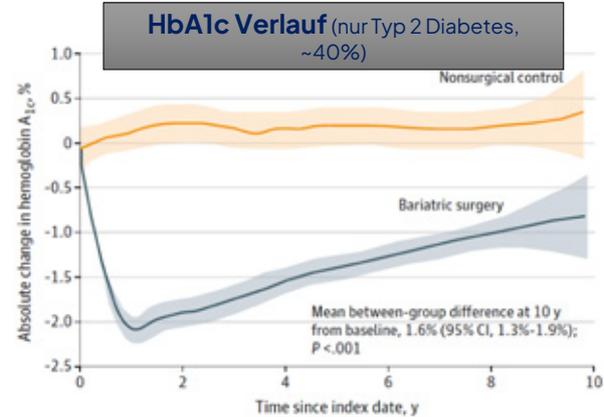
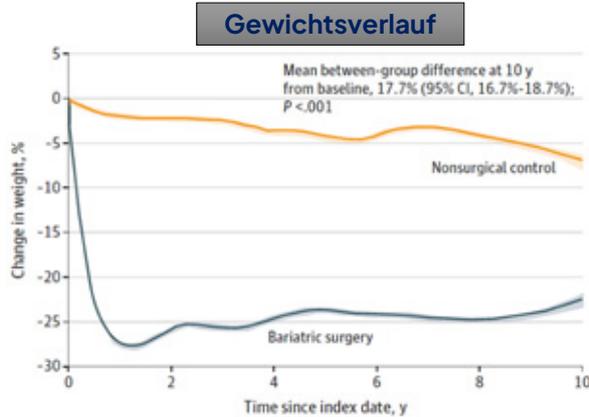
Bariatrische Verfahren bei der NAFLD: Langzeiteffekte auf Leber und Herz

Retrospektiv: 1158 Pat. NASH + Übergewicht (64% ♀, ~50 J, BMI 44,1 kg/m² [39-51], Fibrose: 51% F1, 29% F2, 20% F3)

n=650 bariatrische Chirurgie (83% Bypass, 17% Sleeve)

n=508 konservativ

~7 Jahre Follow-up

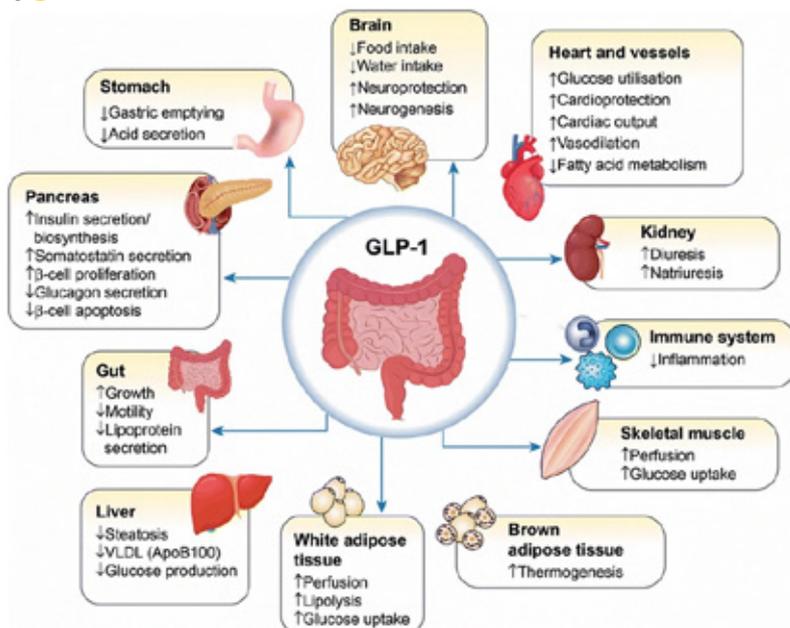


- **MALO:** 5 (2,3%/10 J.) vs. 40 (9,6%/10 J.); **MACE:** 39 (8,5%/10 J.) vs. 60 (15,7%/10 J.)
- Komplikationen bariatrische Chirurgie: 4 Todesfälle (2x Insuffizienz, 2x Lungenvers.)

MALO: major adverse liver outcomes, MACE: major adverse cardiovascular events

Aminian A, et al. *JAMA*. 2021

GLP-1 Analoga zur Behandlung der NASH?



GLP1-Analoga
z.B. *Liraglutid*,
Dulaglutid,
Semaglutid

- zugelassen für T2DM in Kombination mit Metformin
- günstige Effekte auf Gewicht und kardiovaskuläre Endpunkt
- meist s.c. Injektion, meist 1x/d oder 1x/Wo

Kalra S, et al. *Diabetes Ther*. 2019

Medikamentöse Therapieempfehlungen bei der NAFLD

Komorbidität	+ Typ 2 Diabetes	+ Hyperlipo- proteinämie	+ Adipositas BMI >30 kg/m ²	unabhängig von Komorbidität
NAFLD / NASH ohne Zirrhose (F0-F3)	<p>GLP-1 Agonisten*** (z.B. Liraglutid, Semaglutid)</p> <p>SGLT2 Inhibitoren*** (z.B. Empagliflozin, Dapagliflozin)</p> <p>Pioglitazon**</p>	<p>Statine</p>	<p>GLP-1 Agonisten# (Liraglutid**, Semaglutid**)</p> <p>Orlistat**</p> <p>Bariatrische Verfahren (n.LL)</p>	<p>Einschluss in klinische Studien bei fortgeschrittener Fibrose (F3) prüfen</p>
NAFLD / NASH kompensierte Zirrhose (F4)	<p>Metformin*</p>	<p>Statine</p>		

*sofern GFR > 30ml/min; **derzeit nicht erstattungsfähig in der gesetzlichen Krankenversicherung;
***Zulassung in Kombination mit Metformin; #bislang liegt hier nur eine Zulassung vor

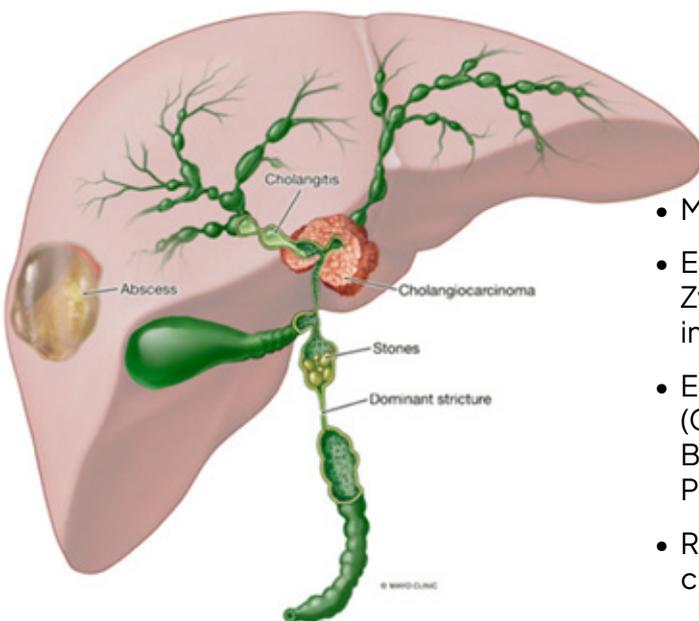
Modifiziert nach: <https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/nicht-alkoholische-fettlebererkrankungen/>

Zusammenfassung: Nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD)

- Fettlebererkrankungen sind häufig und nehmen weiter zu – Assoziation mit Sterblichkeit & CV-Ereignissen (auch frühe Stadien), Leberdekomensation (v.a. bei Fibrose)
- Screening von Risikopersonen primärärztlich einfach möglich: Ultraschall, Leberwerte, FIB-4
- Diagnostik und Risikoeinordnung (FIB-4 → Elastographie, ggfs. Biopsie) für weitere Versorgung
- Basis der NAFLD-Therapie ist die Lebensstil-Modifikation (Gewichtsverlust, Ernährung, Bewegung) – klappt im Alltag unzureichend
- Diabetes-Medikation: Metformin ± GLP1-Agonisten (evtl. Indikationserweiterung?) ± SGLT2-Hemmer [neu: GLP1+GIP Zulassung erfolgt]
- Bariatrische Chirurgie bzw. Endoskopie ist wirksame Option für ausgewählte Patient*innen
- Neue Ansätze werden aktuell erprobt, u.a. Obeticholsäure, Resmetirom, Lanifibranor, Aramchol, Kombinationen sind denkbar

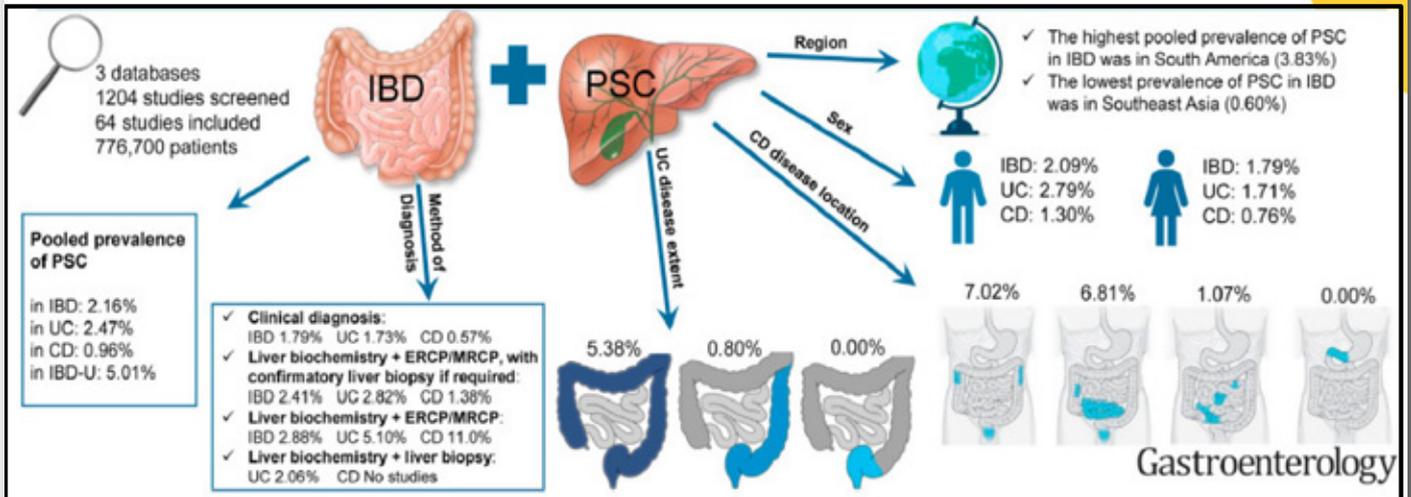
Seltene Lebererkrankungen (PSC, AAT)

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Diagnostik und Prävention



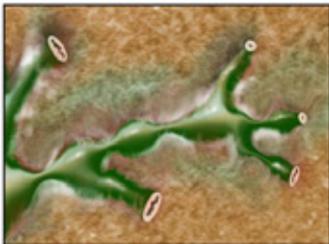
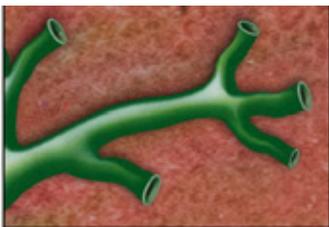
- MRCP = primäre bildgebende Methode
- ERCP nur in unklaren Fällen, zu therapeutischen Zwecken oder zur Gewebentnahme, mit peri-interventioneller Antibiose
- Engmaschiges Tumorscreening einschl. (Gallenblasen)-Sonographien und jährlicher MRT Bildgebung haben die beste Tumor-bedingte Prognose bei PSC (Eaton et al Hepatology 2021)
- Regelmäßige Koloskopien beim Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung

Prävalenz der PSC bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung



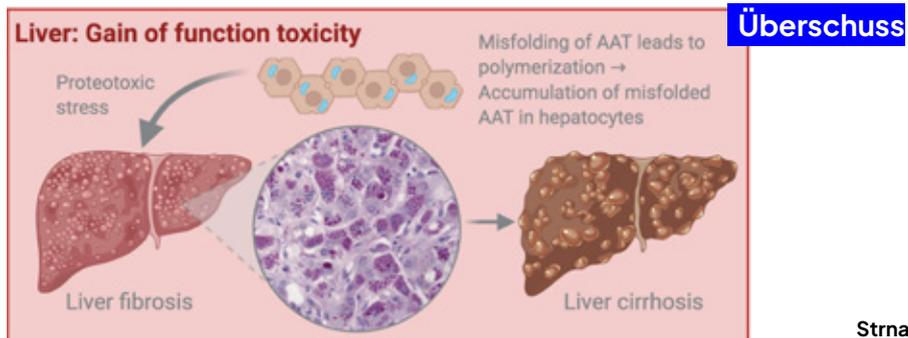
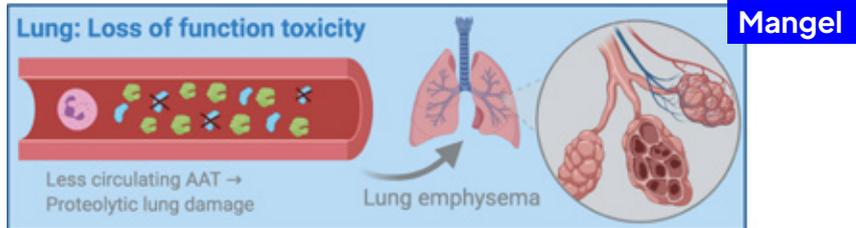
Barberio et al. Gastroenterology 2021

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) CED und Therapie



- Das höchste Risiko für das Vorliegen einer PSC bei CU besteht bei Pankolitis und nimmt mit der Länge des Befalls im Kolon ab.
- Das höchste Risiko für das Vorliegen einer PSC bei M. Crohn besteht bei diskontinuierlichem Befall im Kolon.
- Keine gesicherte Therapie der PSC etabliert, jedoch wird Ursodeoxycholsäure in der Regel eingesetzt.
- Bezafibrat verbessert signifikant den cholestatischen Pruritus und die AP (FITCH-Studie).

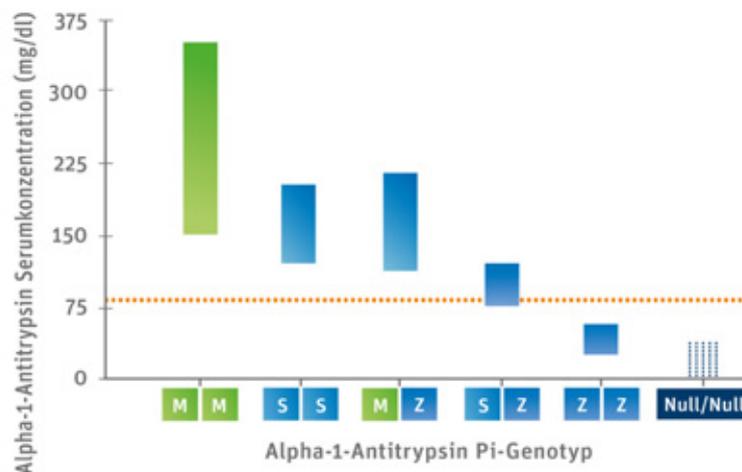
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel



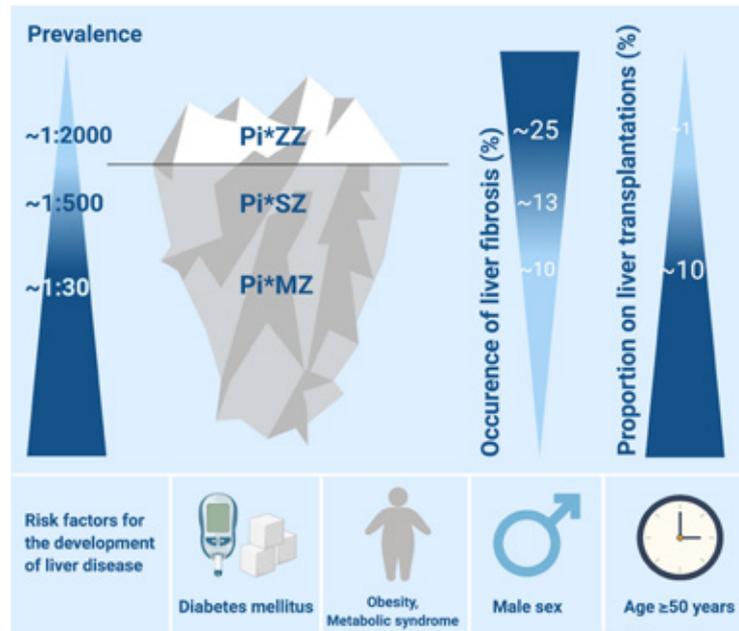
Strnad et al., *NEJM* 2020

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel - Genotypen -

Genotype	Pi*ZZ	Pi*SZ	Pi*MZ
Frequency	~1:2000	~1:500	~1:50

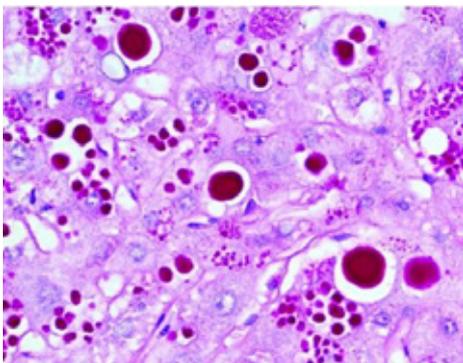


Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Prävalenz und Risiko der Lebererkrankung



Strnad et al., Gut 2019;
Hamesch.... Strnad,
Gastroenterology
2019; Kämpers...
Strnad, J Hepatol 2019;
Schneider.... Strnad,
Gastroenterology
2020, 2021; Fromme...
Strnad Gut 2021

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Zusammenfassung

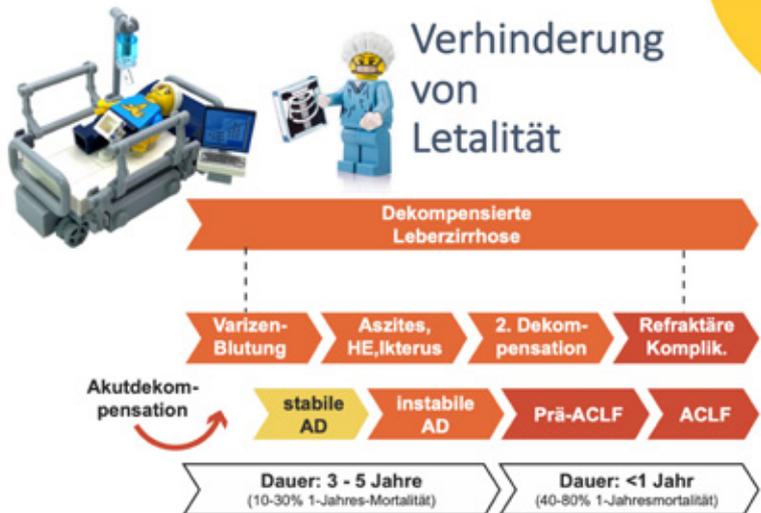


- Daran denken – als Verursacher und als Kofaktor von Lebererkrankungen
- AAT-Spiegelbestimmung im Blut einfach und kostengünstig
- Lungenarzt ins Boot holen (Raucherentwöhnung)
- Familie mituntersuchen
- Eignung für klinische Studien prüfen!

Leberzirrhose

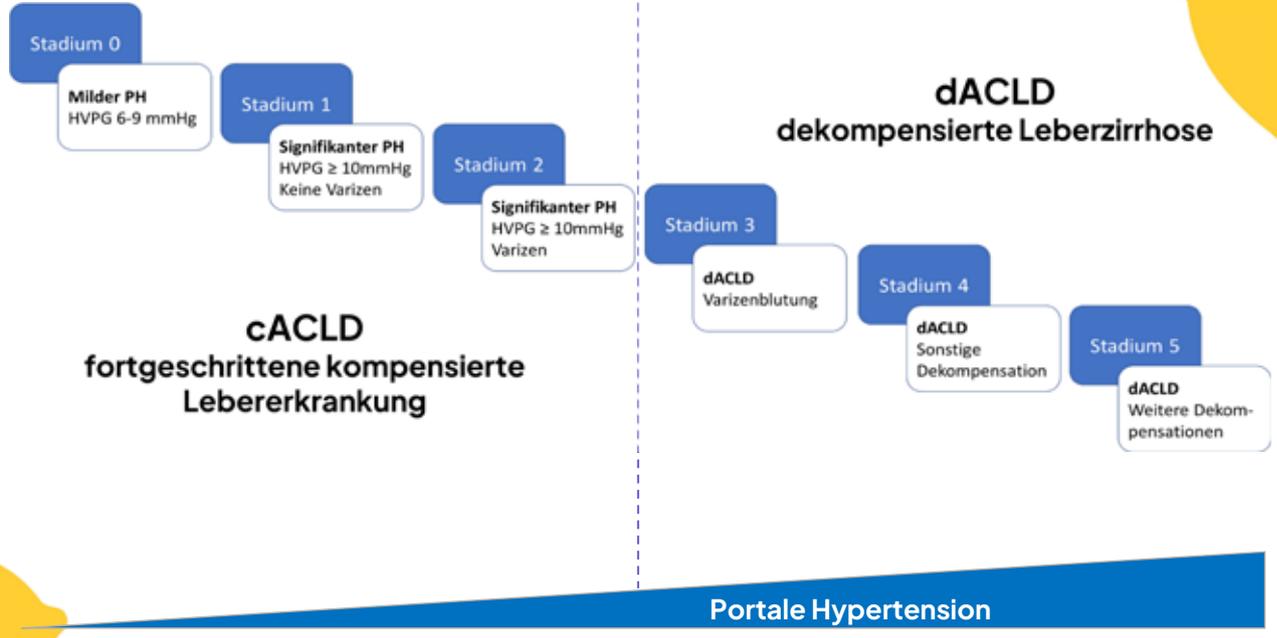


Spektrum der Leberzirrhose

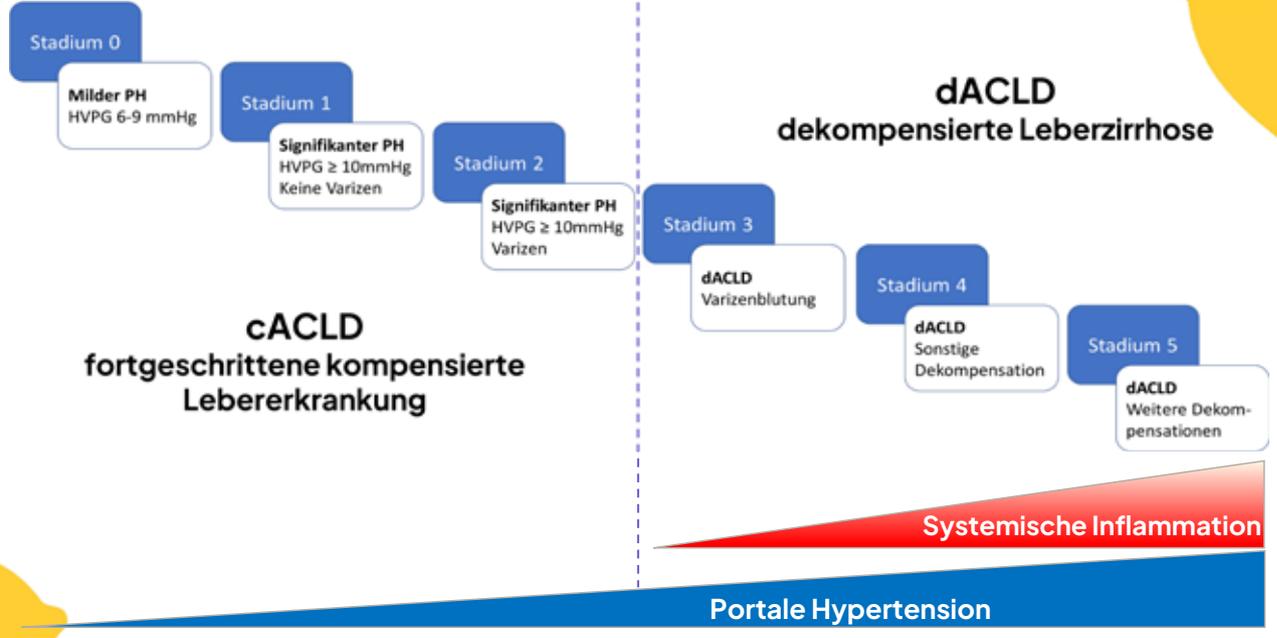


Bruns & Trautwein. Gastroenterologie 2021. Lego, Bildquelle: Internet.

Moderne Stadieneinteilung der Leberzirrhose

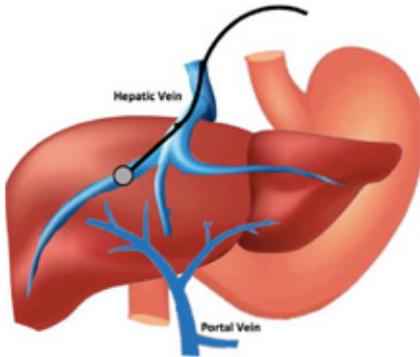


Moderne Stadieneinteilung der Leberzirrhose

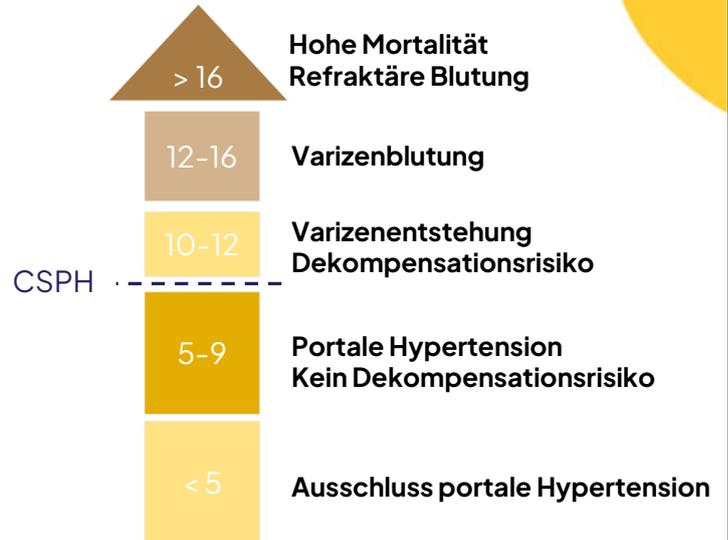


Diagnostik der portalen Hypertension

HVPG Goldstandard zur Abschätzung des Pfortaderdrucks



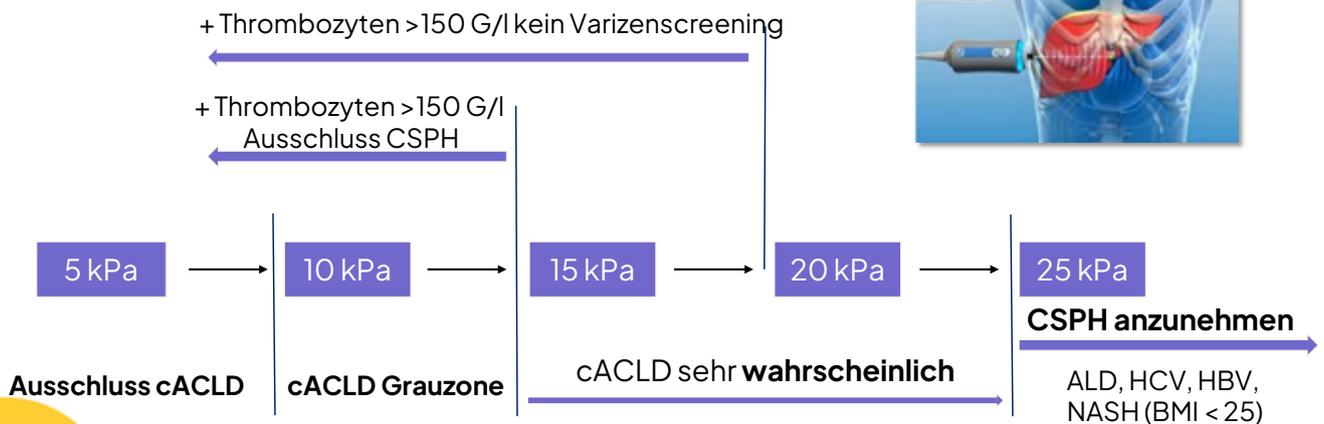
invasiv Vergütungssituation
geringe Verbreitung



HPVG: Lebervenenverschlussdruck
CSPH: klinisch signifikante portale Hypertension

Transiente Elastographie zur Detektion der Stadien der kompensierten Leberkrankung

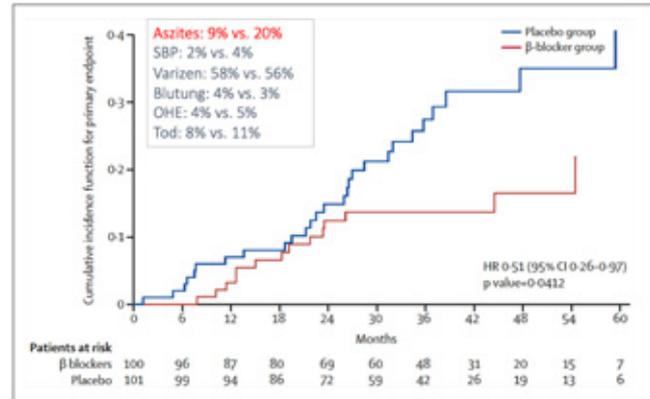
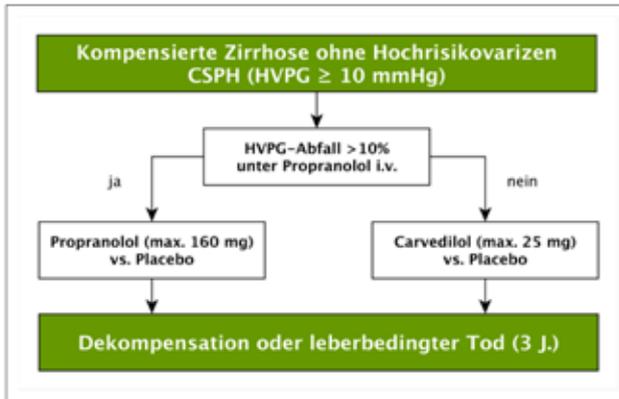
Rule of 'five'



Baveno VII, 2022

Carvedilol (NSBB) zur Dekompensationsprophylaxe bei cACLD

PREDESCI-Studie



NNT: 9 (3-5 Jahre)

cACLD: compensated advanced chronic liver disease (kompensierte Leberzirrhose)

Villanueva et al. Lancet 2019

Carvedilol (NSBB) zur Dekompensationsprophylaxe bei cACLD

Baveno VII-Empfehlungen

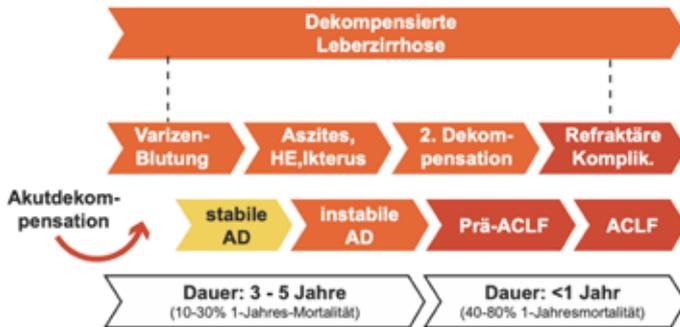
5.14: Die Behandlung mit NSBBs [...] sollte zur Verhinderung einer Dekompensation bei Patienten mit CSPH in Betracht gezogen werden.

5.16: Die Entscheidung für eine Behandlung mit NSBBs sollte getroffen werden, wenn es klinisch indiziert ist, unabhängig von der Möglichkeit zur HVPG-Messung.

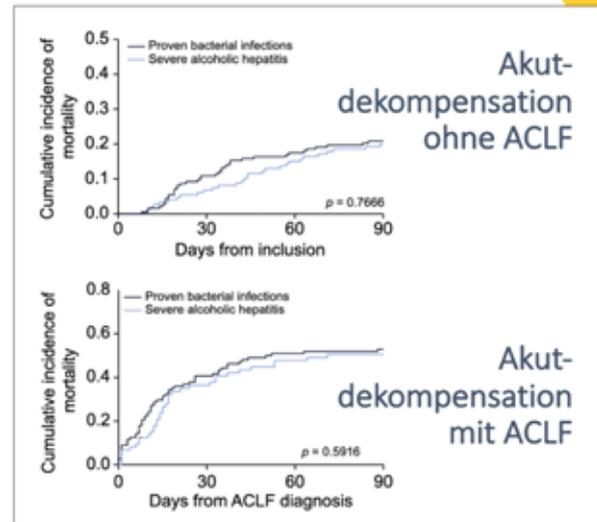
5.15: Carvedilol ist das bevorzugte NSBB bei kompensierter Zirrhose, da es den HVPG wirksamer senkt, zu einem größeren Nutzen bei der Verhinderung einer Dekompensation und zu einer besseren Verträglichkeit als herkömmliche NSBB neigt und nachweislich die Überlebenszeit [...] bei kompensierten Patienten mit CSPH verbessert.

De Franchis et al. J Hepatol 2022

Verhinderung der Letalität

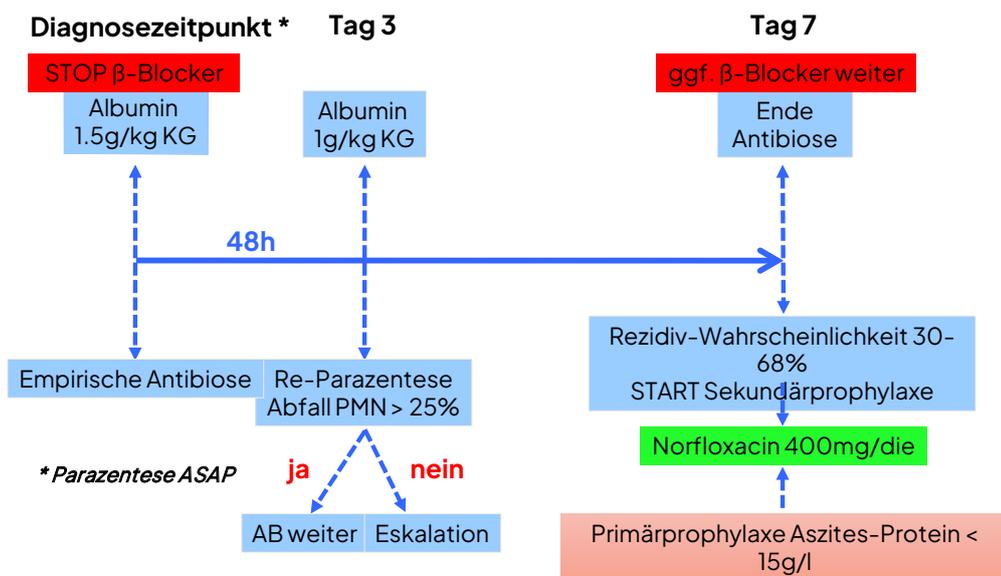


90-Tage-Letalität nach AD wegen sAH oder Infektion

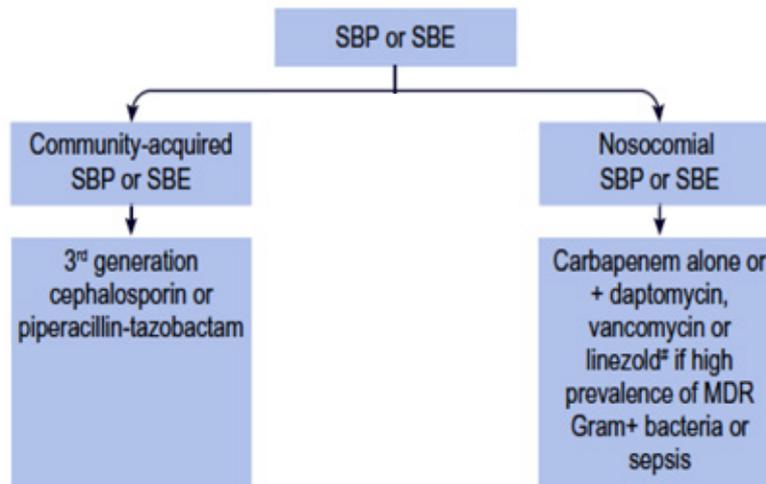


Bruns & Trautwein. Gastroenterologie 2021. Trebicka & Fernandez et al. J Hepatol 2021

Management der spontan bakterielle Peritonitis



Empirische Therapie der SBP



CAVE: Therapieversagen erhöht Mortalität drastisch → *hit hard and early*

EASL 2018

Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPS)



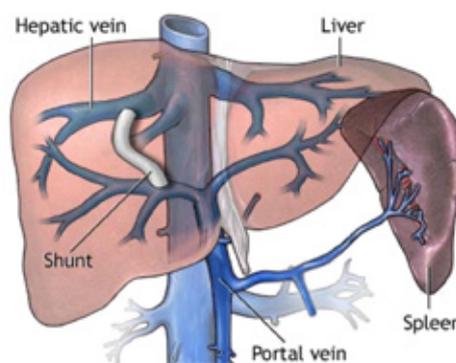
Indikationen:

Varizenblutung

- Salvage-TIPS
- Rezidiv-Blutung
- Präemptiver TIPS

Aszites

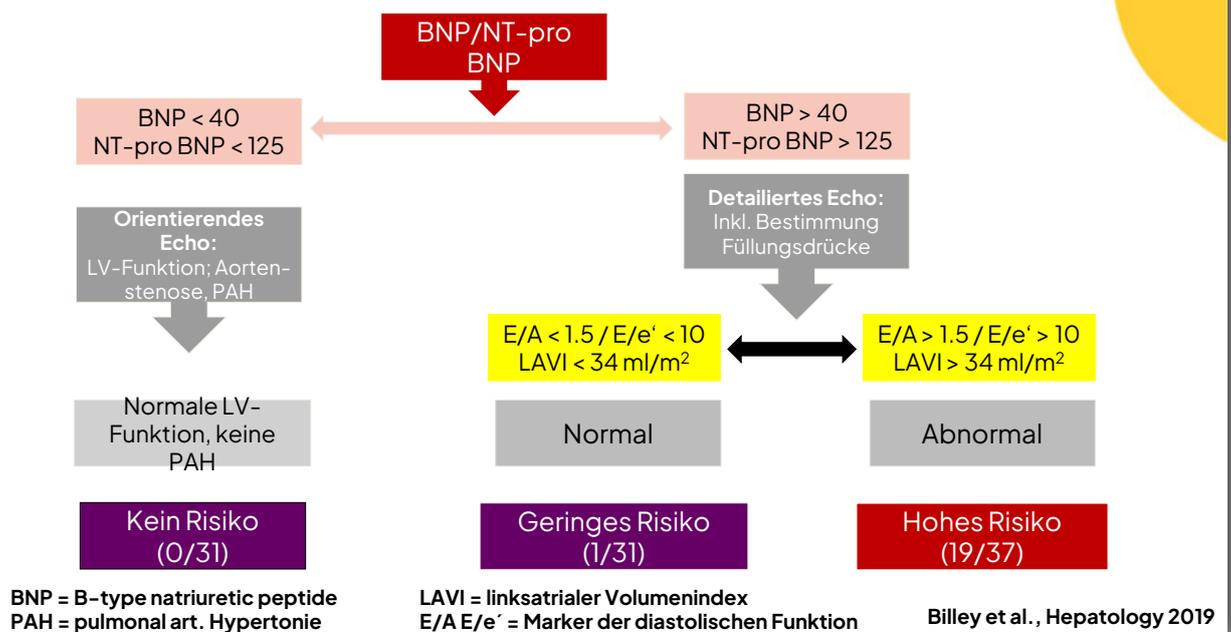
- Refraktärer Aszites
- Rekurrender Aszites



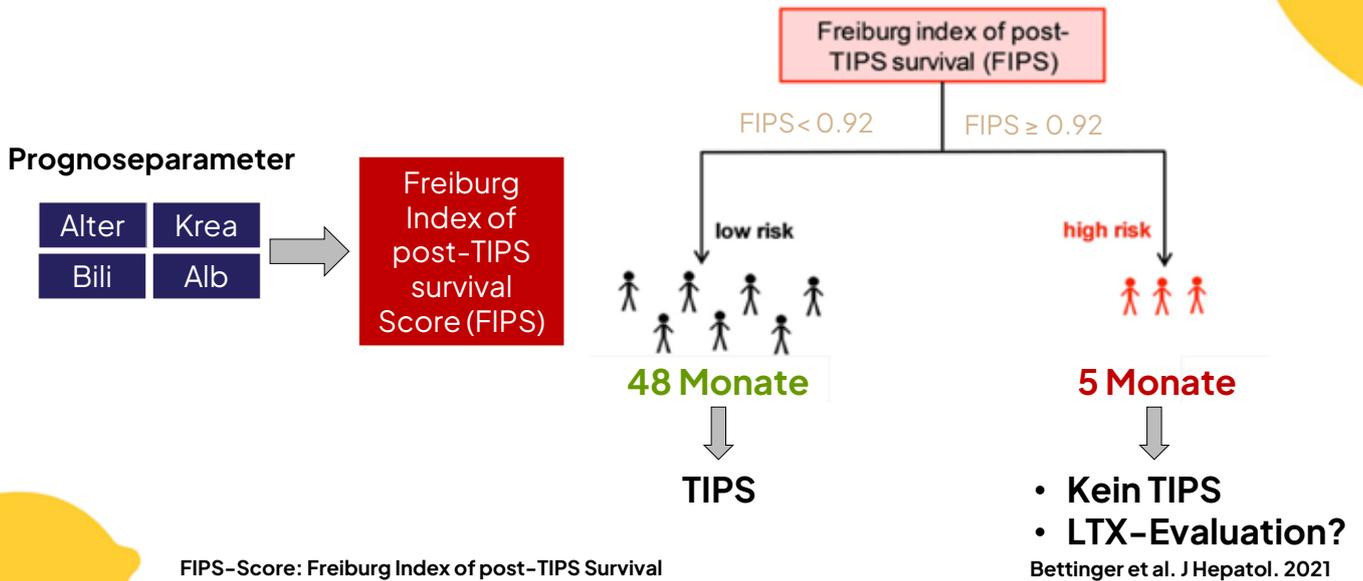
(Relative) KI:

- Alter > 75 (70) Jahre
- Herzinsuffizienz
- Klappendefekte (AS)
- PAH (mPAP > 45mmHg)
- Biliäre Obstruktion
- Zystenleber
- Sepsis
- CPS ≥ 14; MELD > 18
- Höhergradige HE (≥ 2°)
- Thrombozyten < 75G/l

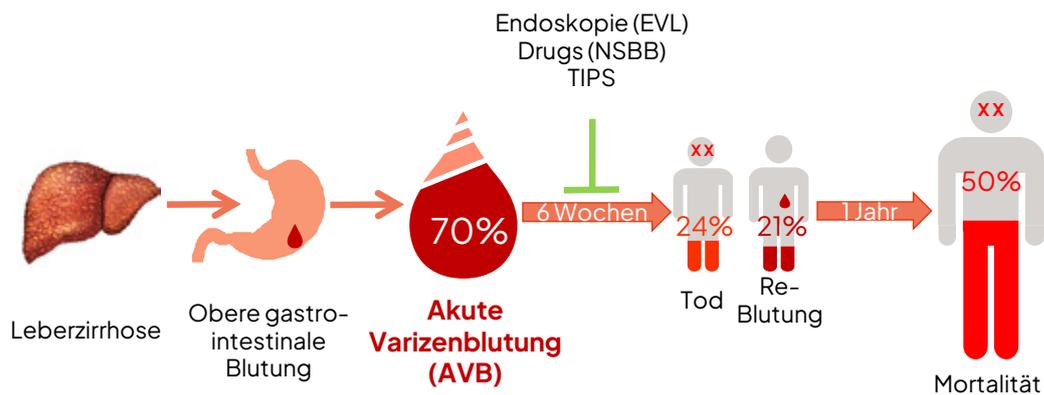
- Portosystemischer Shunt i.R. der TIPS-Anlage führt zu:
 - Anstieg der kardialen Vorlast
 - Anstieg der intraventrikulären Füllungsdrücke
 - Akute Links-/Rechtsherzdekompensation bei eingeschränkter kardialer Funktionsreserve (z.B. präexistente Herzerkrankung)
- ➔ Valide Prädiktion der kardialen Funktion vor TIPS-Anlage ist essentiell**



Überlebenswahrscheinlichkeit nach TIPS: FIPS-Score



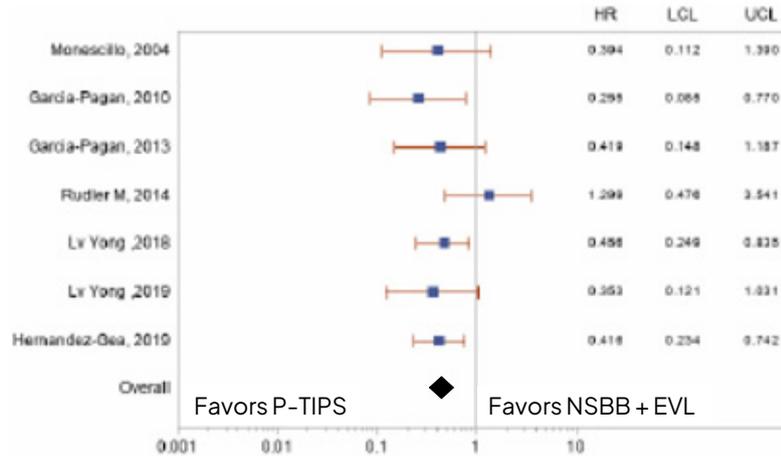
Der präemptive TIPS bei Blutung und Leberzirrhose



Bosch et al. Gastroenterol Hepatol 2012, Brunner et al. J. Liver Int 2017
Augustin et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009, Garcia-Pagan et al. N Engl J Med 2010

Der präemptive TIPS bei Hochrisiko- patienten – eine Meta-Analyse

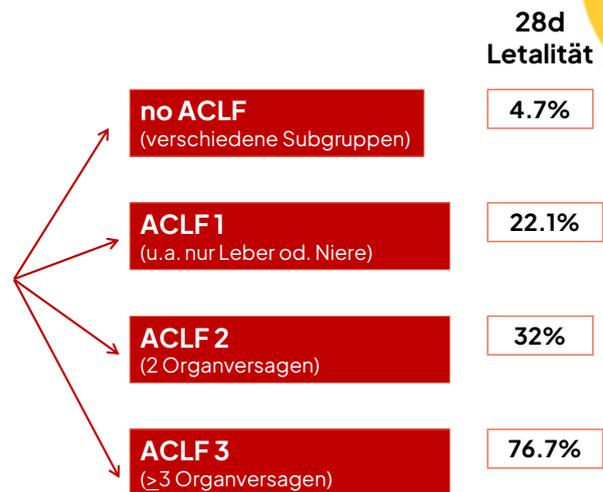
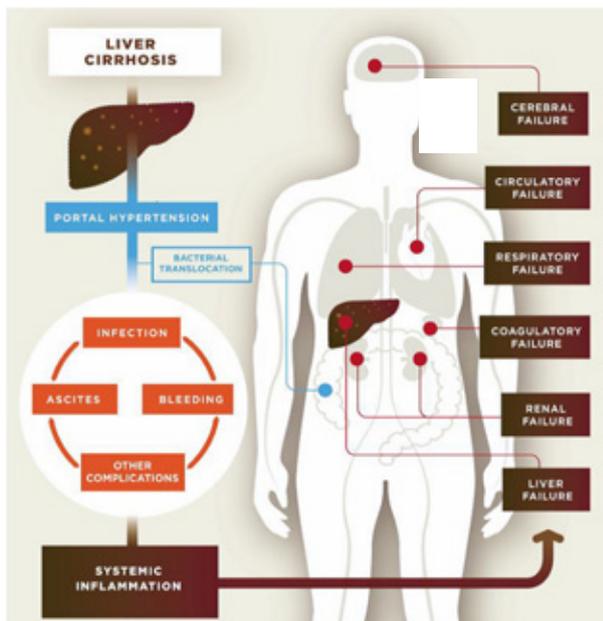
7 Studien (3 randomisierte kontrollierte- und 4 Observations-Studien):
1327 Patienten (310 mit präemptiven TIPS and 1017 NSBB plus EVL)



NSBB: nicht-selektive b-Blocker

Nicoară-Farcău et al, Gastroenterology 2021

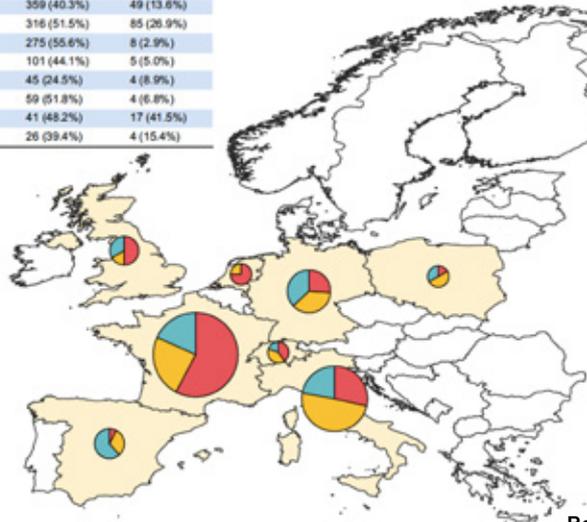
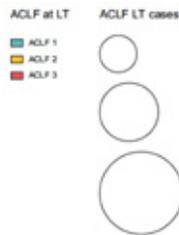
Akut-auf-Chronisches-Leberversagen (ACLF)



Moreau R et. al., Gastroenterology 2013
Jalan R et al., J Hepatol. 2015

Retrospektive europäische Multizentrische Studie n=308 ACLF

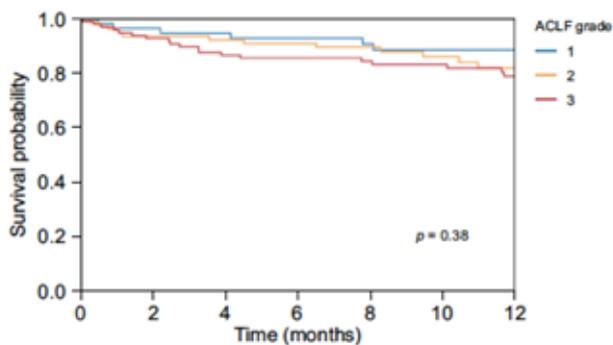
Country	Centres	N of LTs	DC indication	ACLF 2/3 at LT*
Italy	7	891	359 (40.3%)	49 (13.6%)
France	4	613	316 (51.5%)	85 (26.9%)
United Kingdom	2	495	275 (55.6%)	8 (2.9%)
Spain	2	229	101 (44.1%)	5 (5.0%)
Poland	1	184	45 (24.5%)	4 (8.9%)
The Netherlands	1	114	59 (51.8%)	4 (6.8%)
Germany	2	85	41 (48.2%)	17 (41.5%)
Switzerland	1	66	26 (39.4%)	4 (15.4%)



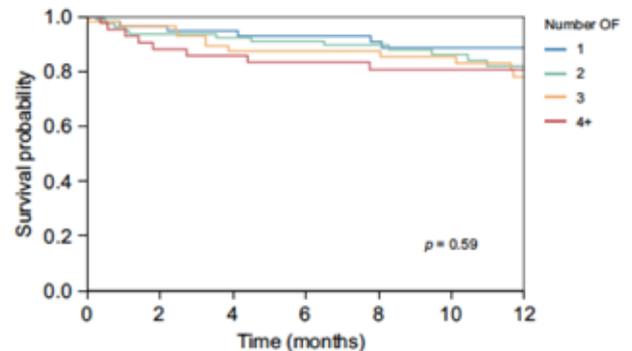
Belli et al. J Hepatol. 2021

Überlebenswahrscheinlichkeit post-LTX

Überlebenswahrscheinlichkeit
ACLF-Grad



Überlebenswahrscheinlichkeit
Anzahl der Organversagen



Belli et al. J Hepatol. 2021

Zusammenfassung: Verhinderung der Letalität

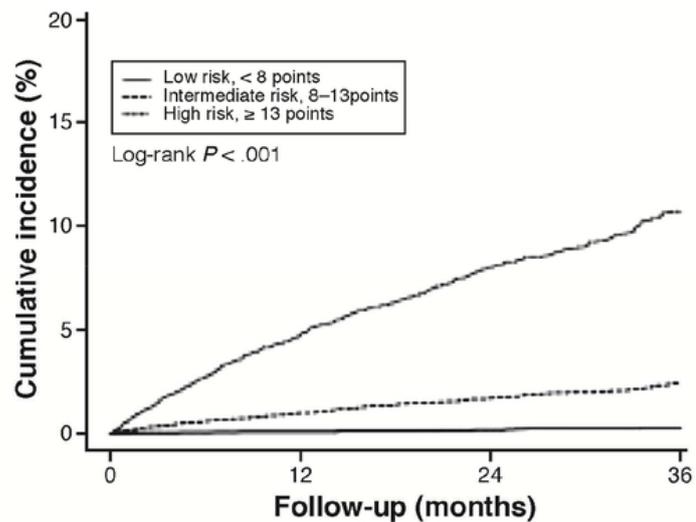
- Frühes Management der Infektion (z.B. SBP) verbessert die Prognose.
- Früher TIPS bei akuter Varizenblutung und Hochrisikokonstellation (Child C < 14 Punkte; Child B mit aktiver Blutung)
 - Verbessert transplantfreie Überleben und Rezidivblutungsereignisse
 - Beeinflusst den Aszites positiv
 - Nicht mit erhöhter HE-Rate verbunden
- Die Lebertransplantation stellt die einzig kurative Option bei Patienten mit Leberzirrhose dar, die gilt auch für ACLF Patienten.

Lebertumore (HCC)

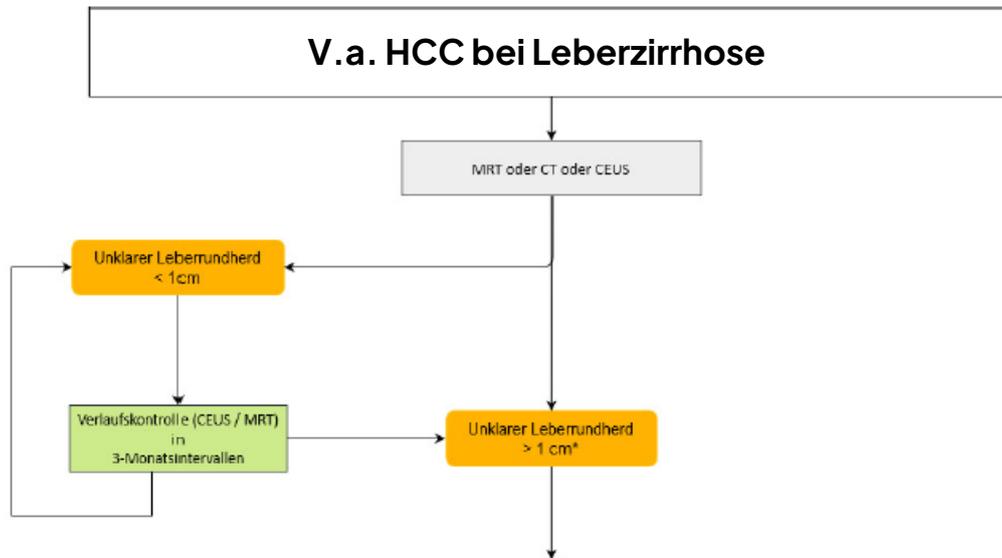
- Diagnostik des HCCs
- Prävention des HCCs
- Therapie des HCCs

Diagnostik des HCC: Wer sollte besonders überwacht werden?

Variable	Risk score
Cirrhosis	
No cirrhosis	0
Cirrhosis with age < 40 yr	10
Cirrhosis with age ≥ 40 yr	6
Age	
Age < 40 yr	0
Age 40–49 yr	5
Age 50–59 yr	8
Age 50 yr or older	10
Gender	
Female sex	0
Male sex	2
Diabetes mellitus	
Not diabetic	0
Diabetic	1

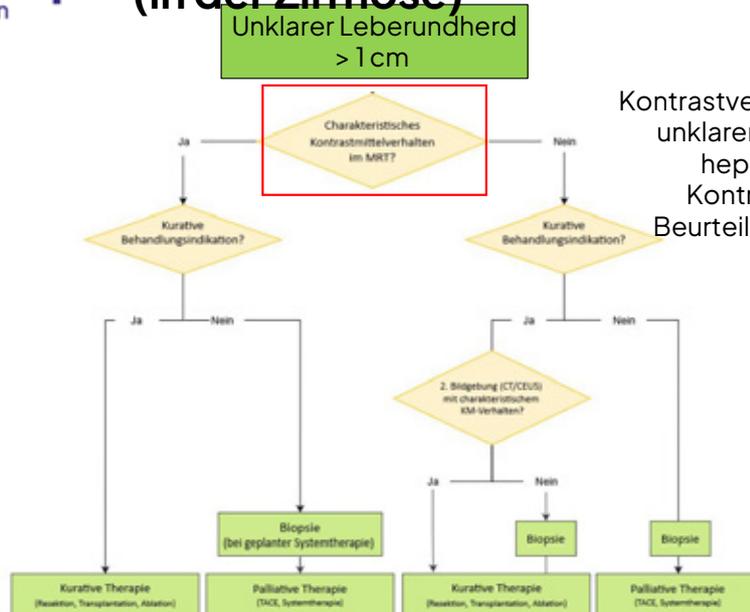


Diagnostischer Algorithmus HCC (in der Zirrhose)



Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, 2021

Diagnostischer Algorithmus HCC (in der Zirrhose)



Kontrastverstärktes MRT, bei unklaren Befunden mit hepatobiliärem Kontrastmittel zur Beurteilung Spätphase

Legende:
* Staging mittels CT-Thorax zur Komplettierung

Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Langversion 2.0, 2021

Pro:

- Histologie als diagnostischer Goldstandard
- Subtypenbestimmung mit klinisch und biologisch unterschiedlichem Verhalten
- Molekulare Diagnostik -> Präzisionsmedizin

Cons:

- Hohe prä-Test Wahrscheinlichkeit nicht-invasiver bildgebender Verfahren in der zirrhotischen Leber
- Tumoraussaat (ca. 2,7%, mittleres Zeitintervall 17 Monate, nicht prognoserelevant)
- Blutungskomplikationen: Risiko leichte Blutungen 3-4%, schwere 0,5%

Pro:

- Histologie als diagnostischer Goldstandard
- Subtypenbestimmung mit klinisch und biologisch unterschiedlichem Verhalten
- Molekulare Diagnostik -> Präzisionsmedizin

Cons:

- Hohe prä-Test Wahrscheinlichkeit nicht-invasiver bildgebender Verfahren in der zirrhotischen Leber
- Tumoraussaat (ca. 2,7%, mittleres Zeitintervall 17 Monate, nicht prognoserelevant)
- Blutungskomplikationen: Risiko leichte Blutungen 3-4%, schwere 0,5%
- **In überwiegender Mehrzahl der Patienten aktuell ohne direkte Behandlungskonsequenz**

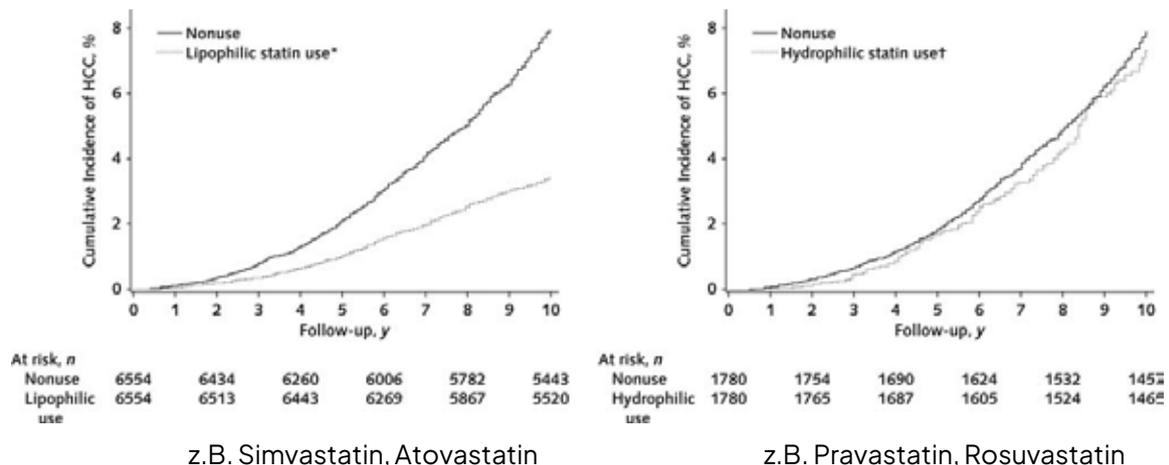
-> **Aufbau klinischer Studienregister & Implementation klinischer Studien**

- Spätestens seit der neuen Leitlinie hat die Biopsie des HCCs eine hohe Bedeutung bei palliativem therapeutischem Ansatz.
- Bei der Bildgebung hat das KM unterstützte MRT mit hepatobiliärer Phase die höchste Sensitivität und Spezifität und sollte daher regelmäßig zur Anwendung kommen.

- Diagnostik des HCCs
- **Prävention des HCCs**
- Therapie des HCCs

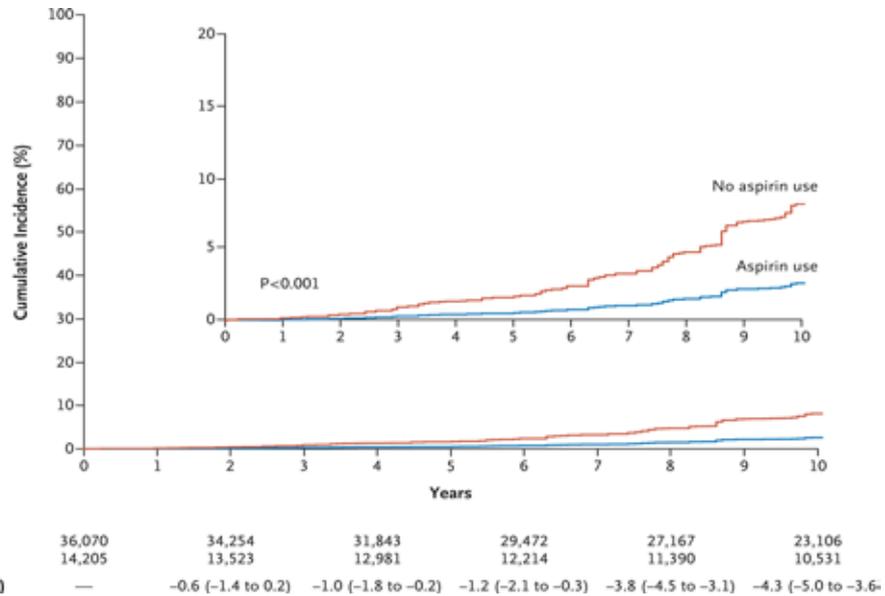
- Schwedische Registerstudie Statine (2005–2013):
 - 16668 Patienten/innen mit HBV- oder HCV-Monoinfektion
 - davon hatten 8334 nach ED Statine verschrieben bekommen (6554 lipophil, 1780 hydrophil)
- Schwedische Registerstudie ASS (2005–2015):
 - 14205 Patienten/innen, die nach Diagnosestellung ASS einnahmen
 - 36070 Patienten/innen ohne ASS-Einnahme

Simon et al., *Annals of Internal Medicine*, 2019 171: 318–327
Simon et al., *NEJM*, 2020; 382:1018–1028



Simon et al., *Annals of Internal Medicine*, 2019 171: 318–327

HCC-Prävention: ASS



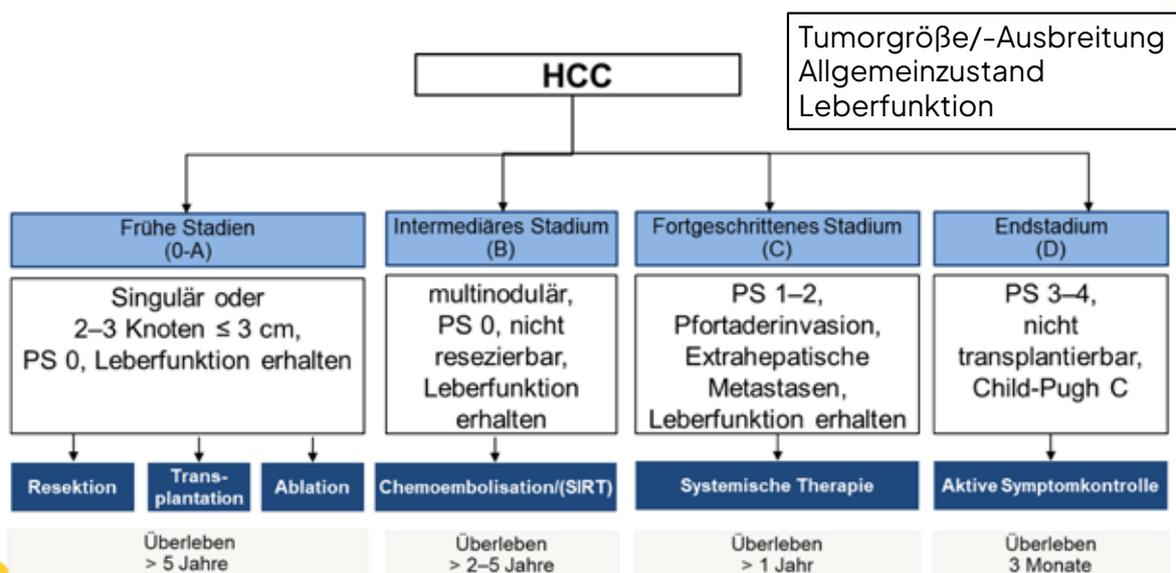
Simon et al., NEJM, 2020; 382:1018-1028

Zusammenfassung HCC Prävention

- ASS und lipophile Statine reduzieren die HCC-Entstehung bei chronischer HBV und HCV Infektion.
- Eine Indikationsprüfung von ASS und Statine scheint bei HBV-/HCV-bedingter Lebererkrankung sinnvoll (metabolische Lebererkrankung unklar – wahrscheinlich sinnvoll?)

- Diagnostik des HCCs
- Prävention des HCCs
- Therapie des HCCs

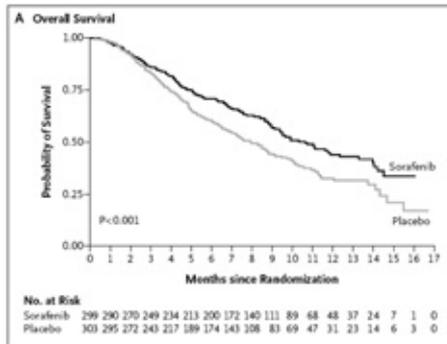
Stadienabhängige Therapie des HCC



Modifiziert nach Galle et al, J Hepatol 2018 und Forner et al. Lancet 2018

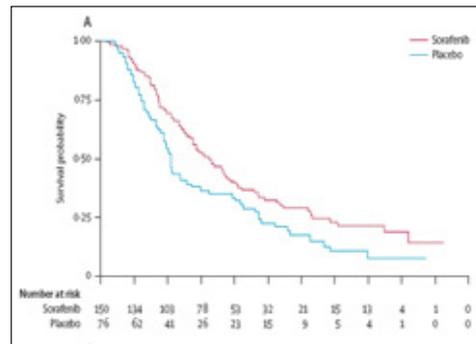
HCC – Medikamentöse Therapie Sorafenib, Zulassungsstudien

SHARP Studie



OS 10.7 vs 7.9 Monate
TTP 5.5 Monate

Asia Pacific Studie

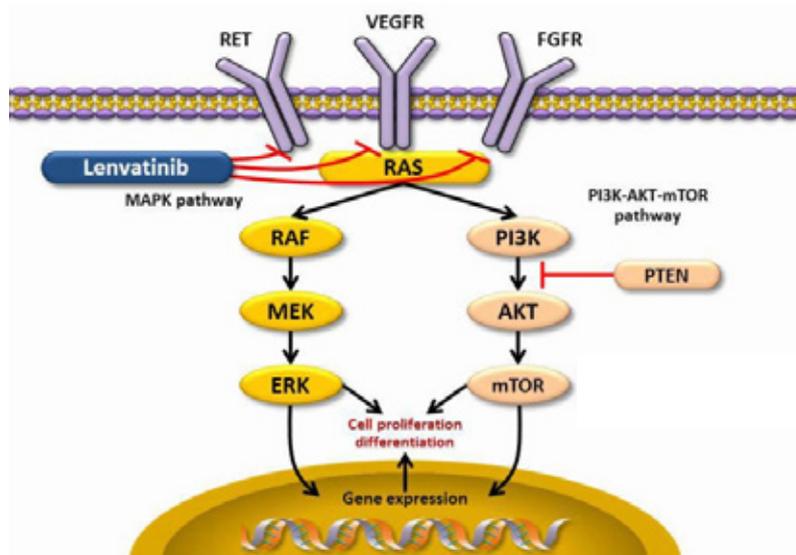


OS 6.5 vs 4.2 Monate
TTP 2.8 Monate

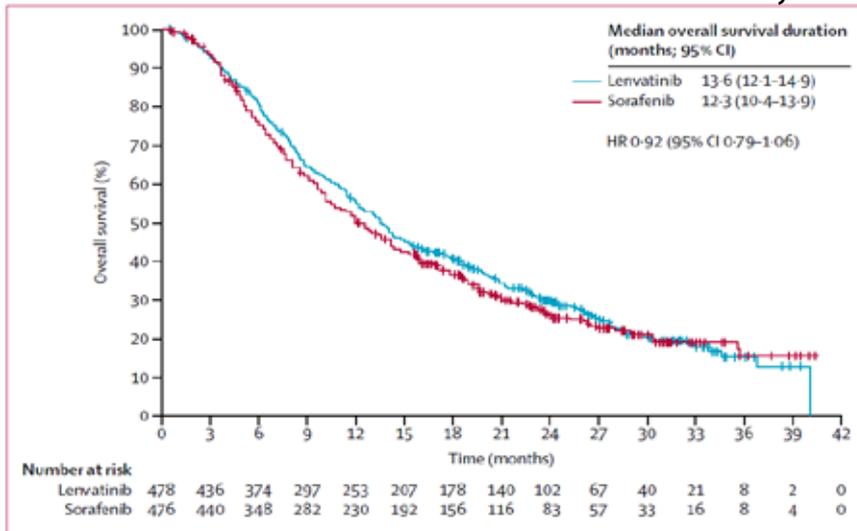
Llovet JM et al., NEJM 2008; Cheng AL et al., Lancet Oncol 2009

HCC Wirkmechanismus – Lenvatinib

Targets: VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR-alpha, RET und KIT



HCC – Lenvatinib REFLECT Studie – Phase III, Erstlinie

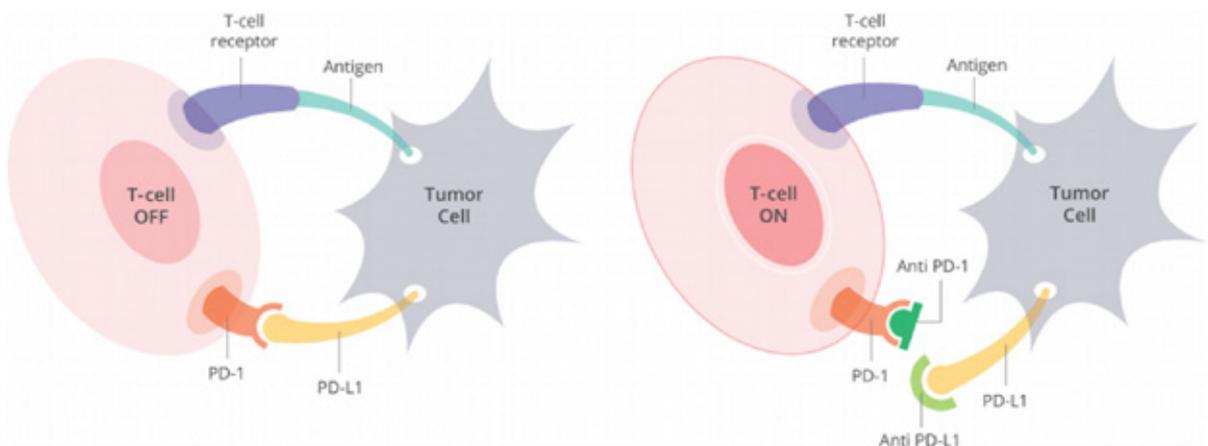


Lenvatinib (12 mg/day for body weight ≥ 60 kg or 8 mg/day for body weight < 60 kg)

➔ **Non-superior Studie: Lenvatinib Zulassung als Erstlinientherapie**

Kudo M et al., Lancet 2018

HCC – Immuntherapie Konzept



Erstlinientherapie des HCC Atezolizumab und Bevacizumab (IMBRAVE-150)

Einschlusskriterien

- > 18 Jahre
- metastasiertes und/oder irresektables HCC
- keine bisherige Systemtherapie
- keine Möglichkeit zur kurativen oder lokoregionalen Therapie
- ECOG 0-1
- Child-Pugh A
- keine Organdysfunktionen
- keine hämatologischen Auffälligkeiten

Ausschlusskriterien

- Autoimmunerkrankungen
- HBV-/HCV- Koinfektionen
- nicht oder nicht vollständig therapierte Ösophagusvarizen mit Blutung oder hohem Blutungsrisiko

2:1

Atezolizumab + Bevacizumab
(n=336)

Sorafenib
(n=165)

co-primäre Endpunkte:

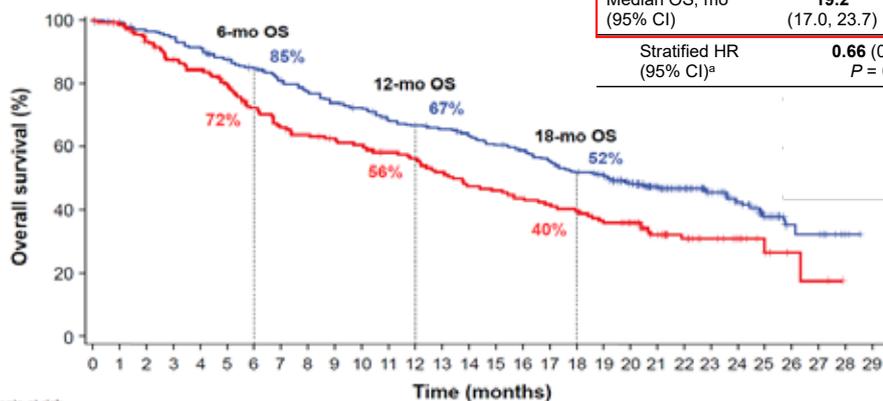
Gesamtüberleben

Progressionsfreies Überleben

Finn et al. NEJM 2020

Erstlinientherapie des HCC Atezolizumab und Bevacizumab (IMBRAVE-150)

Gesamtüberleben



Updated OS	Atezo + Bev (n = 336)	Sorafenib (n = 165)
OS events, n (%)	180 (54)	100 (61)
Median OS, mo (95% CI)	19.2 (17.0, 23.7)	13.4 (11.4, 16.9)
Stratified HR (95% CI) ^a	0.66 (0.52, 0.85) <i>P</i> = 0.0009 ^b	

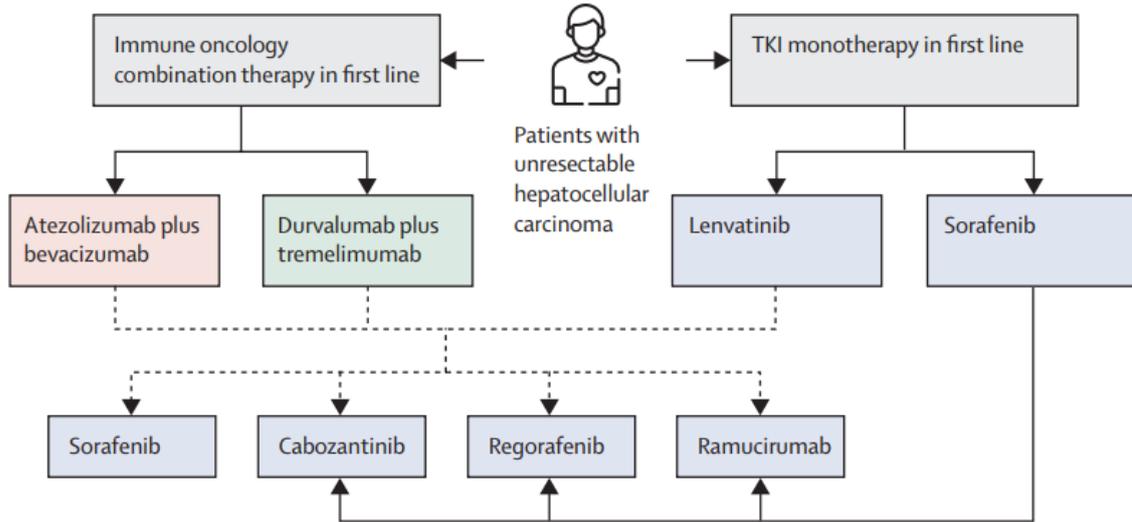
No. of patients at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Atezo + Bev	336	329	320	312	302	288	276	263	252	240	233	221	214	209	202	192	186	175	164	156	134	105	80	57	42	24	12	11	2	NE
Sorafenib	165	158	144	133	128	119	106	96	92	88	85	81	78	72	66	64	61	58	55	49	44	32	24	18	12	7	3	2	NE	NE

Finn et al. NEJM 2020

Zusammenfassung HCC

Aktueller Stand palliative Therapie



Vogel A et al. Lancet 2022



Gastroenterologie

Dünndarm, Kolonpolypen, KRK

Angelika Behrens, Berlin



Dünndarm

Kasuistik

81-jähriger Patient

- Leitsymptom: Eisen-, Vitamin B12-Mangelanämie
- ÖGD: Bild einer Zottenatrophie
- Histologiebefund: Duodenalschleimhaut (Pars descendens) mit partieller Zottenatrophie, ohne Hinweise auf chronische/aktive entzündliche Veränderungen, intraepitheliale Lymphozytose, Lambliasis oder Morbus Whipple.
- Labor: Transglutaminase-Ak IgG und IgA negativ



Differentialdiagnose Zottenatrophie

- Zöliakie
- Infektionen (HIV, Lamblia, tropische Erreger)
- Kuhmilchallergie (Kleinkinder)
- CVID (Verminderung der Plasmazellen)/Autoimmuneropathie
- GvHD
- Radiatio
- Medikamente (Immunsuppressiva, Sartane)

Bezeichnung ▾	Wirkstoffe ▾	Einheit	08:00	12:00	18:00	22:00	Bemerkung
Vitamin B12 (Cyanocobalamin)	Cyanocobalamin	Tab	1	0	0	0	für eine Woche dann 1 Mal pro Woche bis 15.11.2022 dann monatlich
Bisoprolol Tablette 2.5mg	Bisoprolol	Tab	1	0	0	0	neu
Entresto 24mg/26mg	Sacubitril, Valsartan, Sacubitril natrium-Valsartan dininatrium (1:1)-2,5-Wasser	Tab	1	0	1	0	neu
Pantoprazol Tablette 40mg	Pantoprazol	Tab	1	0	1	0	für 4 Wochen dann 1- 0-0-0
ASS (Acetylsalicylsäure) Tablette 100mg	Acetylsalicylsäure	Tab	1	0	0	0	
Folsäure Tablette 0,4mg	Folsäure	Tab	1	0	0	0	neu



Zoeliakie

- Gluten (Protein aus Weizen, Hafer, Gerste, Roggen) bzw. Gliadin (alkoholischer Glutenextrakt)
- Glutenfrei: Mais, Reis, Hirse, Amarant, Buchweizen, Quinoa
- Definition: Malabsorption, charakteristischer histologischer Befund (u.a. Zottenatrophie), klinische und histologische Besserung unter glutenfreier Ernährung
- Transglutaminase IgA-Ak (bei 10facher Erhöhung): >95% Zoeliakie Marsh Typ 3
- ÖGD bei hochtitrigen TG-IgA-Ak? Ja (bei Erwachsenen) zum Ausschluss von DD

Neue Therapieansätze:

1. Orale Gabe von Präparaten, die verhindern, dass immunogene deamimidierte Gliadinpeptide entstehen:

- Degradierung von Gluten durch Endopeptidasen (Glutenasen)
- Selektiver oraler Transglutaminase-2-Inhibitor

2. Toleranzinduktion durch parenteral applizierte Gliadinpeptide



Assoziation mit anderen autoimmunen Erkrankungen –
danach suchen!



Malignomrisiko?

Gering erhöhtes Risiko (1.5-1.7x) für

- hämatologische/lymphoproliferative Erkrankungen
- Pankreas- und hepatobiliäre Karzinome

Mittlere gastrointestinale Blutung

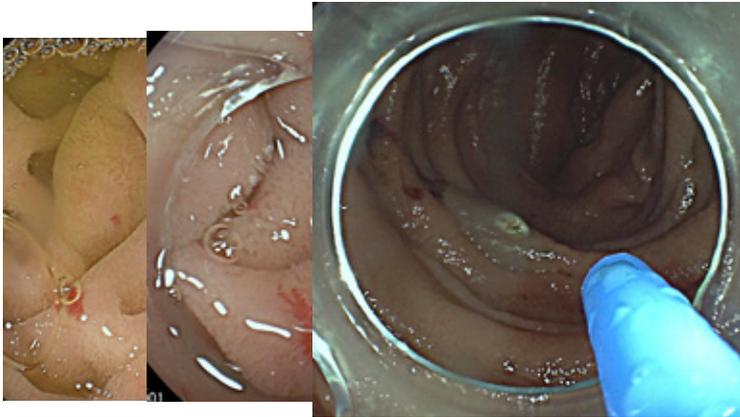
(Blutungsquelle zwischen Treitzschem Band und Kolon)

Mögliche Ursachen:

- Angiodysplasien
- Ulzerationen (NSAR, M. Crohn, Anastomosenulcera)
- Polypen/Tumoren (Dünndarmkarzinom, Lymphom, Metastase MM)
- Divertikel (einschließl. Meckel-Divertikel)
- Aortoduodenale Fistel (Klassische Anamnese: Hämodynamisch relevante Blutung, Z.n. OP/Stenting der Bauchaorta)

Diagnostik





Bariatrische Chirurgie



Cave Nährstoffmangel prä- und postoperativ!

- Eisenmangelanämie vor bariatrischer Chirurgie: 15,2%
- Roux-Y-Gastric Bypass-OP: prä-OP: 12,9%, post-OP 24,5%



Seltene Dünndarmerkrankungen (Quickie)

- ★ **Gallensäureverlustsyndrom**
U: Z.n. Dünndarmteilresektion, M. Crohn, Z.n. CHE, Blindsacksyndrom, idiopathisch
D: SeHCAT-Test, C14-Glykocholat-Atemtest
T: Cholestyramin

- ★ **Bakterielle Fehlbesiedlung**
U: Blinde Schlingen, Divertikel, PPI-Therapie, CIPO, Immunsuppression
D: H₂-Atemtest mit Glukose
DD: Reizdarmsyndrom beachten
T: Rifaximin, rotierende Antibiose (Ciprofloxacin, Metronidazol, Doxycyclin)

- ★ **Kurzdarmsyndrom**
U: Resektion von mindestens zwei Drittel des DD
T: Cholestyramin, totale parenterale Ernährung, Loperamid, Flohsamenschalen, Ernährungsberatung, Teduglutid, TX

Kolonpolypen/Kolonkarzinom

KRK Fakten

- Spontanes CRC-Lebenszeit-Risiko: 6 %
- Jedes Jahr ca. 60.000 Neuerkrankungen, 25.000 Patienten †
(Männer > Frauen)
- Zweithäufigste tödliche Krebserkrankungen,
aber **vermeidbar**, wenn Adenome rechtzeitig entdeckt und therapiert werden:
Maligne Adenom Transformation* Karzinom (CRC) *dauert (im Mittel!) 10 Jahre

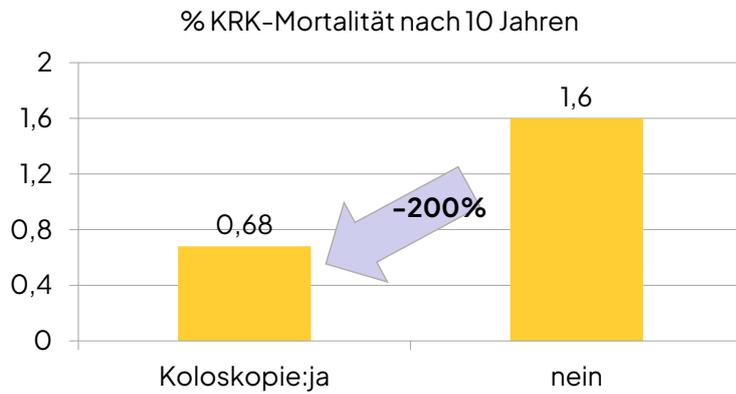
Wann Vorsorge starten?

- Ab 50 Jahre (Cave: Risikogruppen früher),
nach oben keine Altersbeschränkung (biologisches Alter, Komorbidität entscheidend)

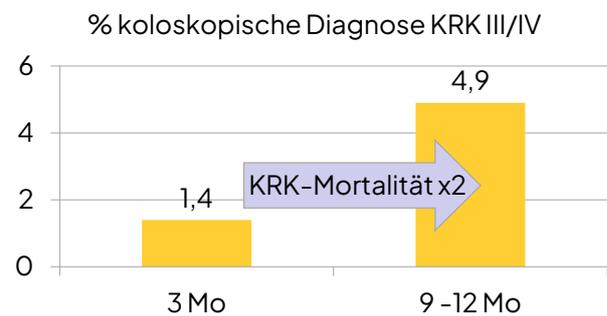
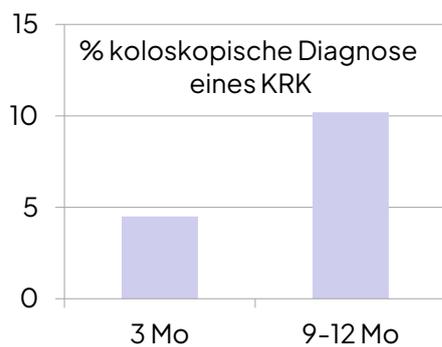
Wie sollen wir vorsorgen?

- Goldstandard: Hohe Koloskopie, Wiederholung bei unauffälligem Befund nach 10 Jahren
- Bei Ablehnung der Koloskopie: Sigmoidoskopie plus FOBT (letzteres jährlich)

Positiver FOBT- und nun?



Positiver FOBT: Wann Koloskopie?



Zeitnahe Koloskopie!

Lohnt sich die Vorsorgekoloskopie?

- Einmalige negative Koloskopie: KRK-Inzidenz über 20 Jahre um 60% geringer
- Erstkoloskopie mit Adenomresektion: KRK-Inzidenz über 20 Jahre um 70% geringer
- KRK-Mortalität seit Einführung der Screening-Koloskopie in D um 66-70% gesunken.

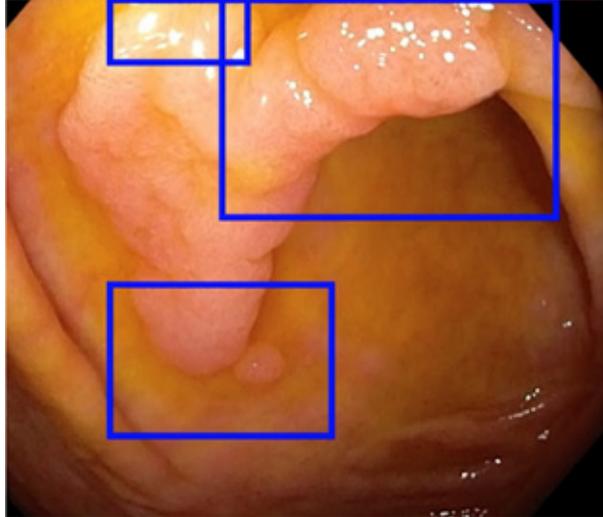
Warum gibt es trotz Koloskopie keine 100% Prävention?

- Intervallkarzinome (Auftreten innerhalb von 5 Jahren)

Viel häufiger:

- Ungenügende Qualität der Endoskopie:
 - Qualität der Vorbereitung
 - Technische Ausstattung
 - Untersucher (ADR, Zeitinvest)

Hilft uns die KI?



Hilft uns die KI?

Marginal, weil sie nicht die Hauptfaktoren beeinflusst:

- Intervallkarzinome (Auftreten innerhalb von 5 Jahren)
- Ungenügende Qualität der Endoskopie:
 - Qualität der Vorbereitung
 - Technische Ausstattung
 - Untersucher (ADR, Zeitinvest)

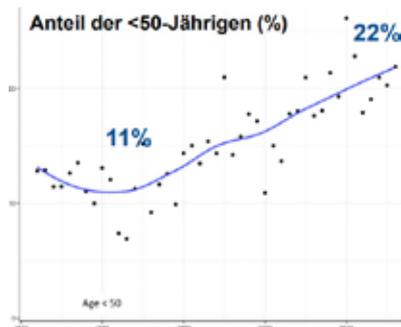


Einzigiger Angriffspunkt:
- Ermüdung des Untersuchers,
- Untersucher mit geringer ADR

Cave: Zunahme der KRK-Inzidenz bei <50-Jährigen



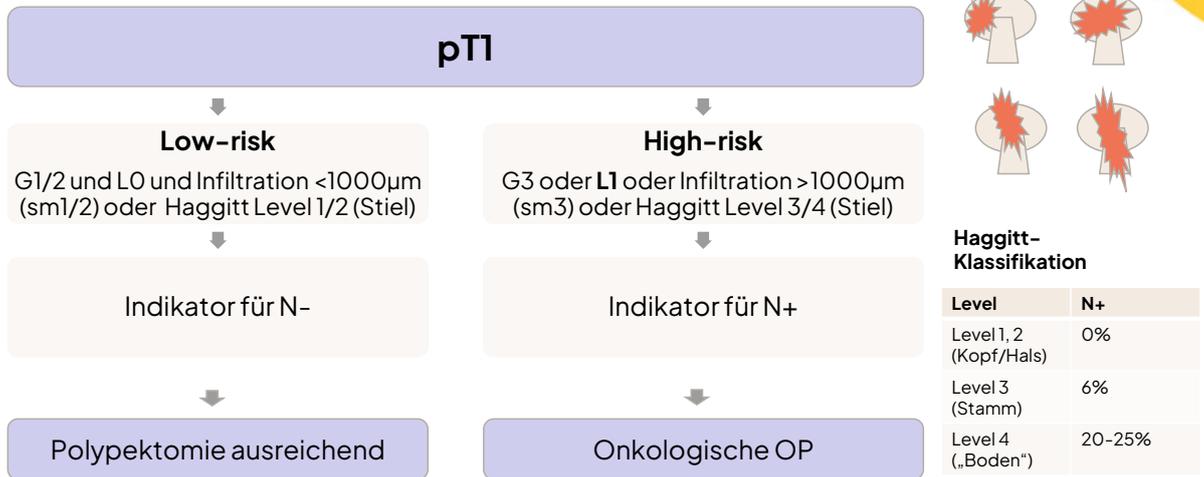
Alarmsymptome bei jungen Menschen beachten!



Zwischenfazit

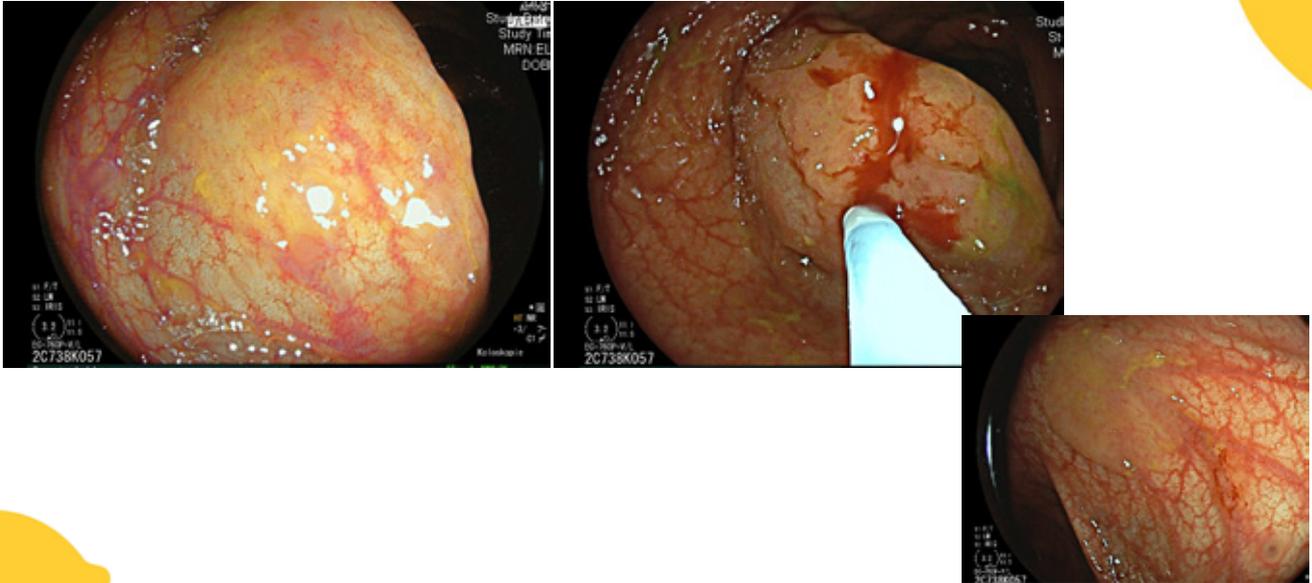
- Koloskopie ist als screening-Instrument hoch effektiv
- Wenn FOBT positiv sofort handeln
- Qualität der Endoskopie ist entscheidend
- Cave KRK bei < 50 Jahre: Alarmsymptome beachten!

Maligner Polyp, pT1: Wer benötigt eine onkologische OP?



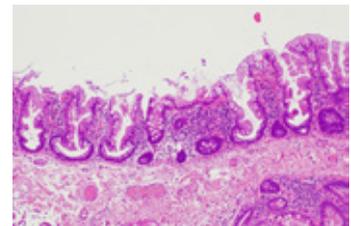
KRK: Molekulare Pathogenese





Serratierte Polyposis (hyperplastisches Polyposis-Syndrom)

- WHO-Kriterien:
 - > 20 serratierte Polypen (mind. 2 von 5 Polypen > 10mm)
 - vorrangig im rechten Kolon
 - erstgradig Verwandter mit serratierter Polyposis
- deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines KRK (30% bei Erstdiagnose der Polyposis)
- regelmäßige Koloskopien je nach Polypenbefund



PathoTres, Berlin

Prognostische und prädiktive Marker beim KRK

- MSI-H
 - Günstiger prognostischer Marker im Stadium II, daher dann keine Adjuvanz
 - profitieren von Oxaliplatin im Stadium III signifikant
 - **Prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine PD1-Ak-Therapie**
- RAS-Mutation
 - **EGFR-Ak-Therapie nur bei RAS-WT**
 - Konkordanz Primarius und Lebermetastase bzgl. RAS-Mutation bei 90%
 - RAS-Mutation prognostisch ungünstig im metastasierten Stadium
- BRAF-Mutation
 - **im Stadium IV mit einer ungünstigeren Prognose verknüpft**
 - schließt sich wechselseitig mit RAS-Mutation aus
 - profitieren mutmaßlich nicht von einer Anti-EGFR-Therapie
 - KRK rechtsseitig, MSI-H trotz BRAF-Mutation mit guter Prognose verknüpft

Prognostische und prädiktive Marker beim KRK

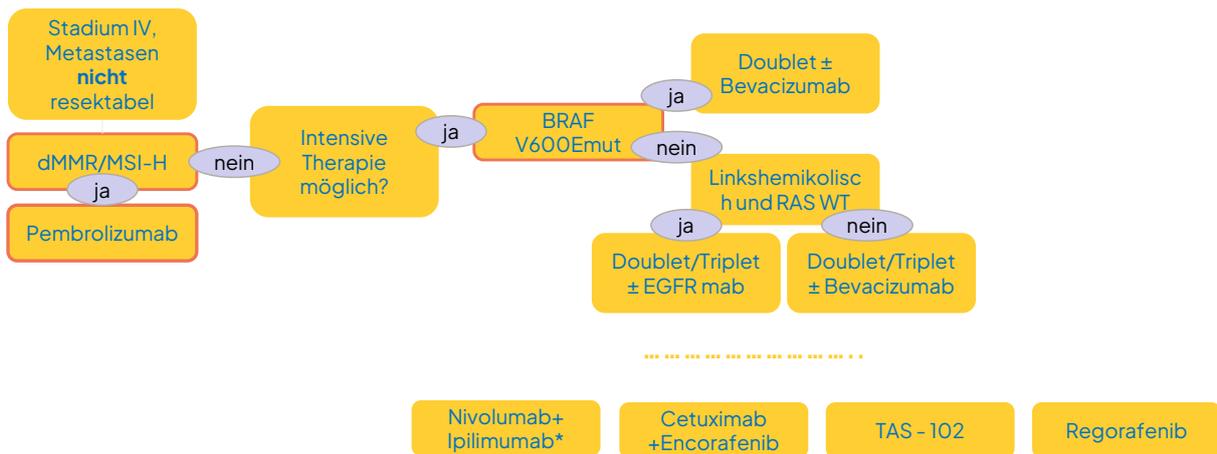
- HER2-Überexpression
 - streng mit RAS-WT verknüpft
 - profitieren mutmaßlich nicht von einer Anti-EGFR-Therapie
 - Potentielle Tumorkontrolle auf eine HER2-Therapie
- Primärtumorlokalisierung
 - prädiktiv und prognostisch
 - rechtsseitige Tumore haben eine schlechtere Prognose als linksseitige beim mKRK
 - Cetuximab hat keine Wirksamkeit beim rechtsseitigen Karzinom unabhängig vom RAS-Status

Adjuvante Therapie des Kolonkarzinom



Cave Ox: Neurotoxizität!

Metastasiertes kolorektales Karzinom (mKRRK)

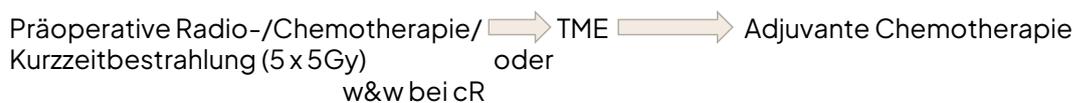


*Wenn 1. Linie mit FP-haltiger CTX

Rektumkarzinom

Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom (<12cm ab ano)

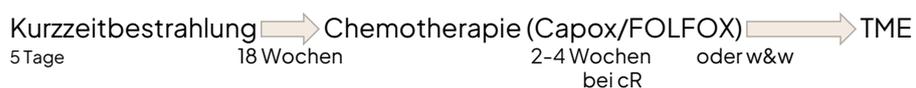
- o Bisheriger Standard:



Totale neoadjuvante Therapie (TNT)

- o Konzept der TNT: Totale neoadjuvante Therapie bei lokal fortgeschrittenem RK mit high-risk-Kriterien:

- T4-Tumor
- Infiltration der Mesorektalfaszie
- Nodalstatus N2 (≥ 4 positive Lk)
- Extramurale Tumorgefäßinfiltration
- Kurzachsendurchmesser ≥ 7mm
- Vergrößerte laterale Lymphknoten (iliacal intern, extern, Obturatorius-Lk)



Das sind gute Nachrichten!

- Phase II-Studie
- Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom, Stadium II und III (56% T3, 94% N+)
- dMMR (5% aller Rk)
- Gabe von **Dostarlimab neoadjuvant** (PD1-Ak, 3w, 6 Monate)
- 12/12 pts. In CR (6 Monate FU)



Gastroenterologie

Divertikulose/Divertikelkrankheit
Chronisch-infektiöse Darmerkrankungen
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Irina Blumenstein, Frankfurt am Main

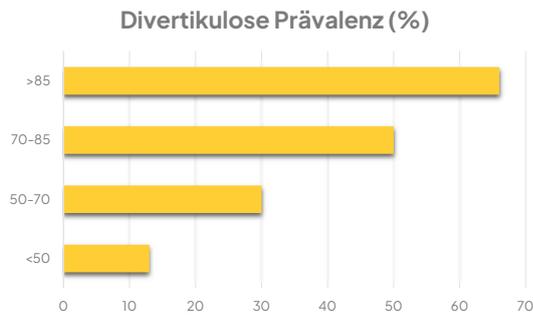


DivertikULOse/ Divertikelkrankheit

**S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis – Gemeinsame
Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der
Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)**

November 2021 – AWMF-Registernummer: 021-20

Divertikulose – ein paar interessante Fakten



Prävalenz Divertikulose korreliert nicht mit dem Ballaststoffgehalt der Nahrung, eher mit der Stuhlfrequenz

Genetik eher entscheidend

75% haben nie Symptome!

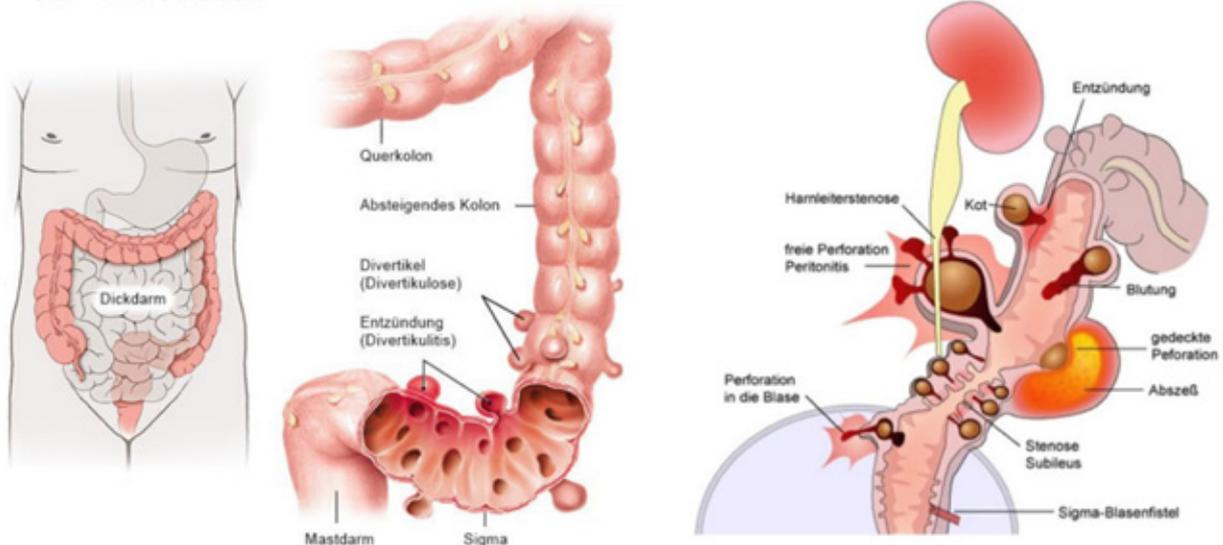
Nur 1-5% erleiden eine **akute Divertikulitis**

Davon erleiden 10-15% eine Komplikation

Risiko der Divertikulitis nimmt mit dem Alter ab (**-24%/Altersdekade**)

Humes DJ, Dig Dis 2012, Peery AF, Clin Gastroenterol Hepatol 2013, Shahedi M, Clin Gastroenterol Hepatol 2013

Komplikationen



Quelle Abbildung: gesundheitsinformation.de; <http://www.med-college.de/de/wiki/artikel.php?id=945&lan=1&s=Divertikel>

Leifeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis –... Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme. All rights reserved.

Klassifikation

Classification of Diverticular Disease (CDD)	
Typ. 0	Asymptomatische Divertikulose
	Zufallsbefund; asymptomatisch Keine Krankheit
Typ 1	Unkomplizierte Divertikelkrankheit/Divertikulitis
Typ. 1a	Divertikulitis/Divertikelkrankheit ohne phlegmonöse Umgebungsreaktion
	Auf die Divertikel beziehbare Symptome
	Entzündungszeichen und/oder Entzündungsbefunde in der Bildgebung (Wandverbreiterung, entzündetes Divertikel)
Typ. 1b	Divertikulitis mit phlegmonöser Umgebungsreaktion
	Entzündungszeichen; phlegmonöse Divertikulitis (Kolonwand, Mesenterium)
	in der Bildgebung; ggfs. mit Flüssigkeitsstraßen (ohne Luft)

Lefkeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis –. Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme. All rights reserved.

Klassifikation

Typ. 2	Komplizierte Divertikulitis	
Typ. 2a	Mikroabszess	Gedechte Perforation, kleiner Abszess (≤ 3 cm); minimale parakolische Luft
Typ. 2b	Makroabszess	Parakolischer oder mesokolischer Abszess (> 3 cm)
Typ. 2c	Freie Perforation	Freie Perforation, freie Luft/Flüssigkeit, generalisierte Peritonitis
Typ 2c1	Eitrige Peritonitis	
Typ 2c2	Fäkale Peritonitis	
Typ. 3	Chronische Divertikelkrankheit	
Typ. 3a	Persistierende/rezidivierende Symptome, die auf eine Divertikulose bezogen werden (SUDD)	
Typ 3b	Rezidivierende Divertikulitis ohne Komplikationen	
Typ.3c	Rezidivierende Divertikulitis mit Komplikationen (Stenose, Fistel, Konglomerat)	
Typ 4	Divertikelblutung	Nachweis der Blutungsquelle

Lefkeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis –. Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme. All rights reserved.

**Risikofak-
toren
Divertikel-
krankheit**

Beeinflussbare Risikofaktoren

Günstige Ernährung

- Meiden von rotem Fleisch
- Hoher Anteil an Ballaststoffe
- Einzelstoffe: Früchte Gemüse Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte

Ungünstige Genussmittel

- Schädlicher Alkoholgebrauch
- Nikotin

Günstiger Lebensstil

- Körperliche Aktivität

Ungünstiger Ernährungsstatus

- Übergewicht/Adipositas

**Prävention
Divertikel-
krankheit**

Maßnahme	Empfehlungsgrad
Regelmäßige körperliche Aktivität	Soll-Empfehlung
Erhalt von Normalgewicht	Soll-Empfehlung
Ballaststoffreiche Kost	Soll-Empfehlung
Nikotinkarenz	Soll-Empfehlung
Konsum von wenig rotem Fleisch	Sollte-Empfehlung

A dark grey circle with a white border containing the text 'Prävention Divertikelkrankheit' in white, bold, sans-serif font.

Prävention Divertikel- krankheit

EMPFEHLUNG 5.11 (NEU 2021)

Die Einnahme von NSAIDs, Corticosteroiden, Opioiden und einer postmenopausalen Hormonsubstitution, nicht jedoch von Aspirin und Coxiben ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Divertikelkrankheit, einer Divertikulitis oder einer komplizierten Divertikulitis assoziiert. Die Risiko-Assoziation für Paracetamol bezieht sich vor allen Dingen auf Divertikelblutungen. Vor dem Hintergrund dieses Risikos sollen die entsprechenden Medikamente nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Evidenzlevel 1–2, Empfehlungsgrad A, Starker Konsens

Akute Divertikulitis – Diagnostik und Therapie

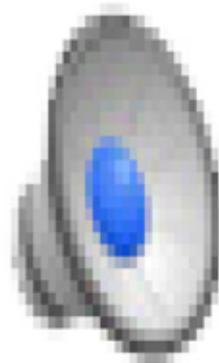
Was ist neu in der LL 2021?

EMPFEHLUNG 4.7 (MODIFIZIERT 2021)

Ultraschall oder Computertomographie (CT) sollen als diagnostische Verfahren bei V. a. Divertikulitis eingesetzt werden.
Evidenzstärke 1, Empfehlungsgrad A, Starker Konsens

Leifeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis –. Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme. All rights reserved.

Ultraschall Divertikulitis Typ 1b



Bilder Prof. Will, Gera

Koloskopie

Koloskopie in der Akutphase der Divertikulitis

EMPFEHLUNG 4.10. (GEPRÜFT 2021)

Zur Diagnose einer akuten Divertikulitis sollte keine Koloskopie erfolgen.

Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens

EMPFEHLUNG 4.11 (MODIFIZIERT 2021)

Bei ausgewählten Indikationen (z. B. uncharakteristischem klinischem Bild oder Verlauf) kann eine Koloskopie (mit wahrscheinlich gering erhöhtem Risiko für eine Perforation) bei akuter Divertikulitis erfolgen, wenn eine gedeckte Perforation und Abszedierung ausgeschlossen sind.

Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad 0, Starker Konsens

Leifeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis –. Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme. All rights reserved.

Akute Divertikulitis– *Risikofaktoren* schwerer Verlauf

Klinische Risikoindikatoren	Laborchemische Risikoindikatoren	Medikamentös induzierte Risikofaktoren
Immunsupprimierter Patient	Hohes CRP	Immunsuppression
Komorbidität	Leukozytose	NSAR
Schlechter Allgemeinzustand		Kortikosteroide
Hohes Fieber/Sepsis		
Komplikationen Peritonitis/Abszess		

Leifeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis –. Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme. All rights reserved.
Gross M, Gastro-News 2022

Akute unkomplizierte Divertikulitis- Therapie

Stadium	Therapiemodalität	Medikamentöse Therapie
Typ 1a/b (± phlegmonöse Umgebungsreaktion)	Konservativ, ambulant	<p>Mesalazin und Co</p> <p>1a: Mesalazin (schwache Datenlage, keine Zulassung)</p> <p>1b: Mesalazin sollte nicht verordnet werden</p> <p>Keine Empfehlung für Rifaximin, Probiotika</p>

Leifeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis –... Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme. All rights reserved.

Akute unkomplizierte Divertikulitis- Therapie 2

Stadium	Therapiemodalität	Medikamentöse Therapie
Typ 1a/b (± phlegmonöse Umgebungsreaktion)	Konservativ, ambulant	<p>Antibiotika</p> <p>Ohne Risikofaktoren: Keine Antibiotikatherapie</p> <p>Mit Risikofaktoren: Kein Cut-off in deutscher LL für CRP und Leukozyten</p> <p>AGA: CRP > 140mg/l und Leukos > 15.000/µl</p> <p>Welches Antibiotikum? Deutsche LL: keine Empfehlung</p> <p>AGA: gram- und anaerobe Erreger sollen abgedeckt werden z.B. Fluoroquinolon+Metronidazol oder Amoxicillin-Clavulansäure für 5-7 Tage</p>

erved.
Peery AF, Gastroenterology 2021

Post Typ 1 Divertikulitis

Stadium	Therapiemodalität	
Typ 1a/b (± phlegmonöse Umgebungsreaktion)	chirurgisch	4-10% entwickeln nach einer Divertikulitis Typ 1 eine smoldering diverticulitis- ggf. elektive Sigmaresektion

STATEMENT 4.12 (MODIFIZIERT 2021)

Nach Ausheilung einer konservativ behandelten Divertikulitis (i. d. R. nach 6–8 Wochen) sollte die Indikation zur Koloskopie in Abhängigkeit von klinisch-anamnestischen Faktoren (protrahierter Verlauf, persistierende Beschwerden, Alter des Patienten, Bildgebung) gestellt werden.

Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens

Bei Früherkennungskoloskopie oder Koloskopie bei Beschwerden ohne kontrollbedürftigem Befund **innerhalb der letzten 3-5 Jahre** erscheint eine Wiederholung nicht erforderlich

Rezidivprophylaxe

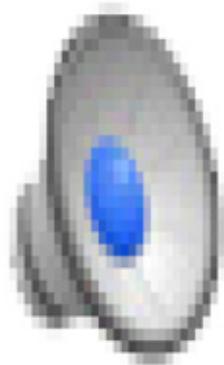
Stadium	Therapiemodalität	Medikamentöse Therapie
Typ 1a/b (± phlegmonöse Umgebungsreaktion)	Rezidivprophylaxe	keine
	Maßnahme	Empfehlungsgrad
	Regelmäßige körperliche Aktivität	Soll-Empfehlung
	Erhalt von Normalgewicht	Soll-Empfehlung
	Ballaststoffreiche Kost	Soll-Empfehlung
	Nikotinkarenz	Soll-Empfehlung
	Konsum von wenig rotem Fleisch	Sollte-Empfehlung

Akute komplizierte Divertikulitis

Abszess



Ultraschall Divertikulitis Typ 2



Bilder Prof. Will, Gera

Akute komplizierte Divertikulitis Typ 2b – Therapie

Stadium	Therapiemodalität	Medikamentöse Therapie
Typ 2a/b (Abszess < 3cm oder > 3cm)	Stationär, interdisziplinär	<p>Antibiotika PEI: Cefuroxim, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Ampicillin/Sulbactam oder Piperacillin/Sulbactam</p> <p>Ggf. parenterale Flüssigkeitssubstitution</p> <p>Typ 2b: Drainage (Sono, CT)</p>

Leifeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelerkrankheit/Divertikulitis –... Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022. Thieme. All rights reserved.

Akute komplizierte Divertikulitis – wann Op?

Stadium	Therapiemodalität	Chirurgie
Typ 2a (Abszess <3cm)	Nach erfolgreicher konservativer Therapie	Nein
Typ 2b (Abszess >3cm)		Op im entzündungsfreien Intervall (> 6Wochen) <i>kann angeboten werden</i>
<i>Typ 2c</i> (freie Perforation oder Peritonitis)		Indikation zur <i>Notfall-Op</i> (<6h)

Leifeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis –... Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme, All rights reserved.

Chronische Divertikelkrankheit (Typ 3a, SUDD)

Symptomatische unkomplizierte Divertikelkrankheit (Typ 3a)

	RDS	SUDD
Alter	jünger	älter
Schmerzcharakter	häufig rezidivierend, kurze Dauer	längere Remission, längere Dauer (>24h)
Schmerzlokalisierung	diffus	linker Unterbauch
Stuhlgang/Symptomatik	oft Besserung nach Stuhlgang	meist kein Bezug
Fäkales Calprotectin	meist normal	oft leicht erhöht

Gross M, Gastro-News 2022

Stadium	Medikamentöse Therapie
Stadium 3a, SUDD	<p>Mesalazin Intermittierende Gabe <i>möglich (10 konsekutive Tage/Monat 1,6g)</i>¹ Evidenz gering (Metaanalyse positiv, allerdings eingeschränkte Studienqualität)</p> <p>Antibiotika Keine Empfehlung für Rifaximin</p> <p>Probiotika Keine Empfehlung</p> <p>Allerdings: 1 Studie² (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, n=210) positiv für Lactobacillus casei bei SUDD. Lactobacillus casei vs. Placebo vs. Mesalazin vs. Kombination Mesalazin/Lactobacillus casei DG: Rezidive in 14,4% vs. 46% vs. 13,7% vs. 0% Divertikulitiden in 1,8% vs. 12,0% vs. 0% vs. 0%</p>
Stadium	Chirurgische Therapie
Stadium 3a	nein

Leifeld L et al. S3-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis ... Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022, Thieme. All rights reserved.

1. Picchio MJ clinical gastroenterology 206
2. Tursi AAPT 2013

Therapie Typ 3b/c- rez. Divertikulitis

Stadium	Medikamentöse Therapie
Stadium 3b	Keine medikamentöse Therapiestrategie
	Chirurgische Therapie
Stadium 3b	<p>Perforationsrisiko beim 1. Schub am höchsten Rezidivrisiko steigt mit jedem Schub</p> <p><i>Lebensqualität</i> der Patient*innen soll als Entscheidungshilfe herangezogen werden und gegen die Op-Komplikationen abgewogen werden</p>
Stadium 3c	Bei Nachweis von Fisteln oder einer symptomatischen Kolonstenose sollte eine Operation erfolgen.

Leffeld L. et al. 53-Leitlinie Divertikelerkrankheit/Divertikulitis –... Z Gastroenterol 2022; 60: 613–688 | © 2022. Thieme. All rights reserved.

Blutung

Koloskopie im Blutungsfall

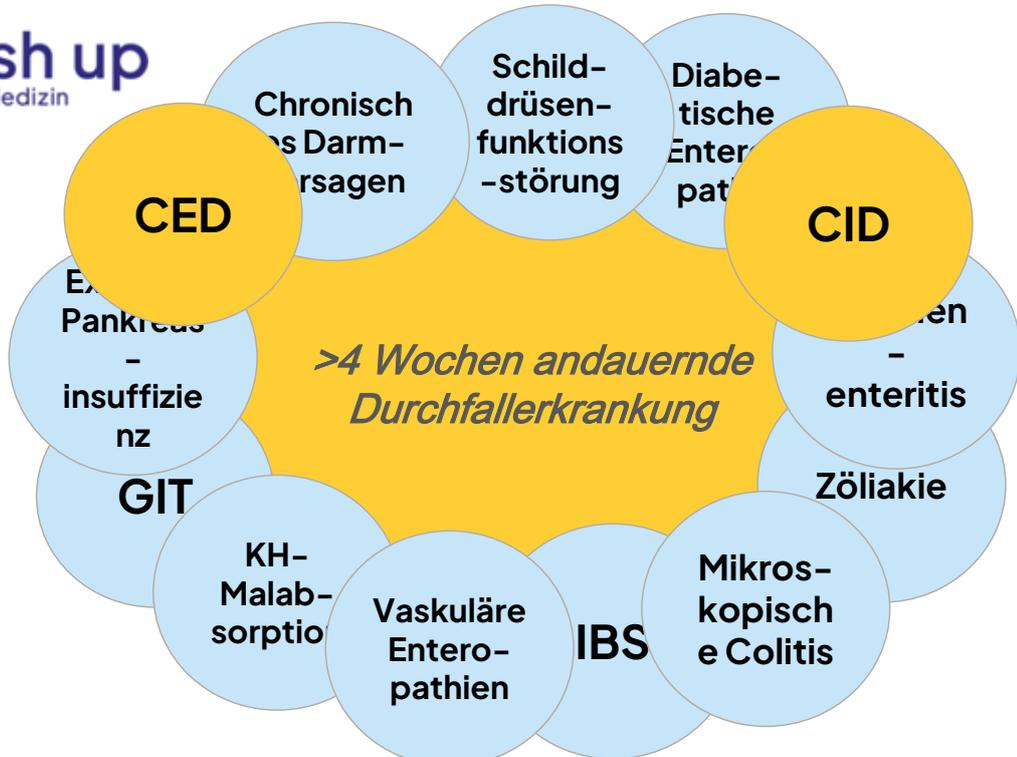
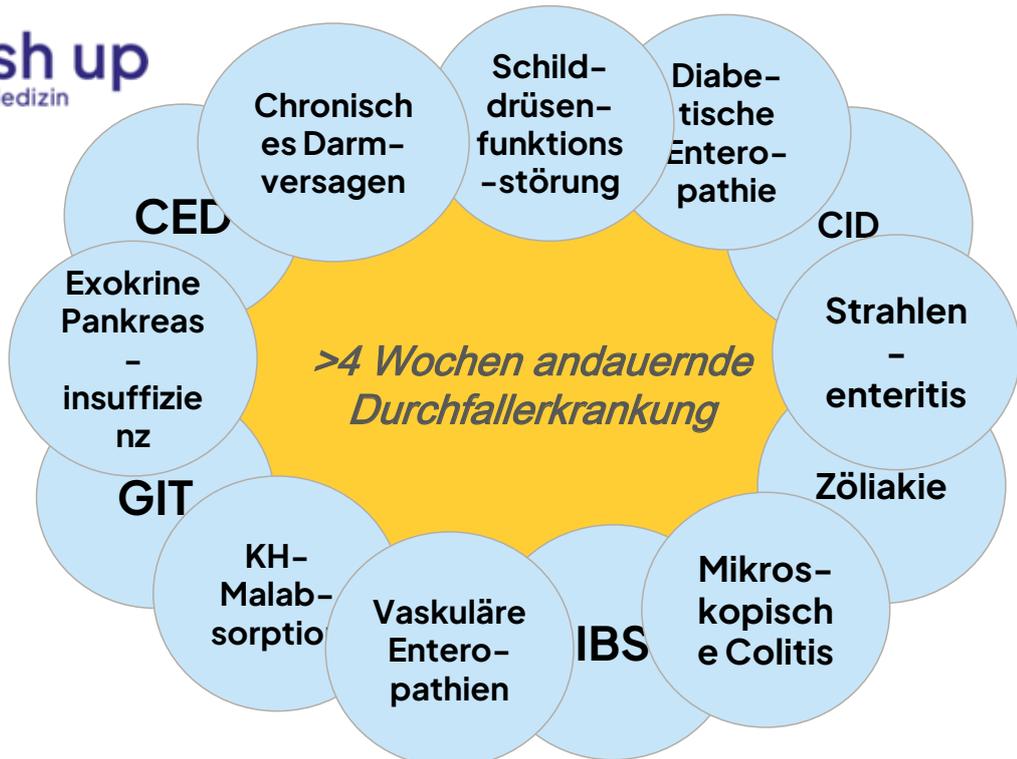
EMPFEHLUNG 4.15A (NEU 2021)

Bei unterer gastrointestinaler Blutung mit hämodynamischer Instabilität sollte begleitend zur Stabilisierung des Kreislaufs nach Ausschluss einer anorektalen und gastralen Blutungsquelle (Prokto-Rektoskopie, Gastroskopie) eine Koloskopie innerhalb von 12 Stunden nach Aufnahme erfolgen. Dabei sollte eine verkürzte und intensivierete Darmvorbereitung durchgeführt werden.

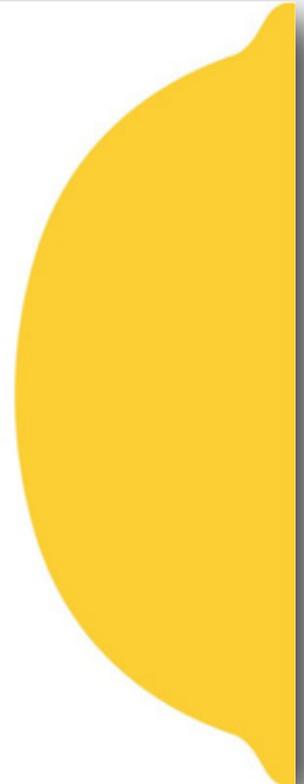
Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B, Starker Konsens

Sonst Vorgehen *identisch* zu Management der unteren GI-Blutung anderer Ursache

Differentialdiagnose chronische Diarrhoe



Chronisch-infektiöse Darmerkrankungen




Work-up bei V.a. CID

- >4 Wochen andauernden Durchfallerkrankung
 - häufig mit Gewichtsverlust verbunden
- V.a. bei immunsupprimierten Patient*innen zu erwarten
- Gelegentlich Haut-, Gelenk-, ZNS-, kardiale Beteiligung!

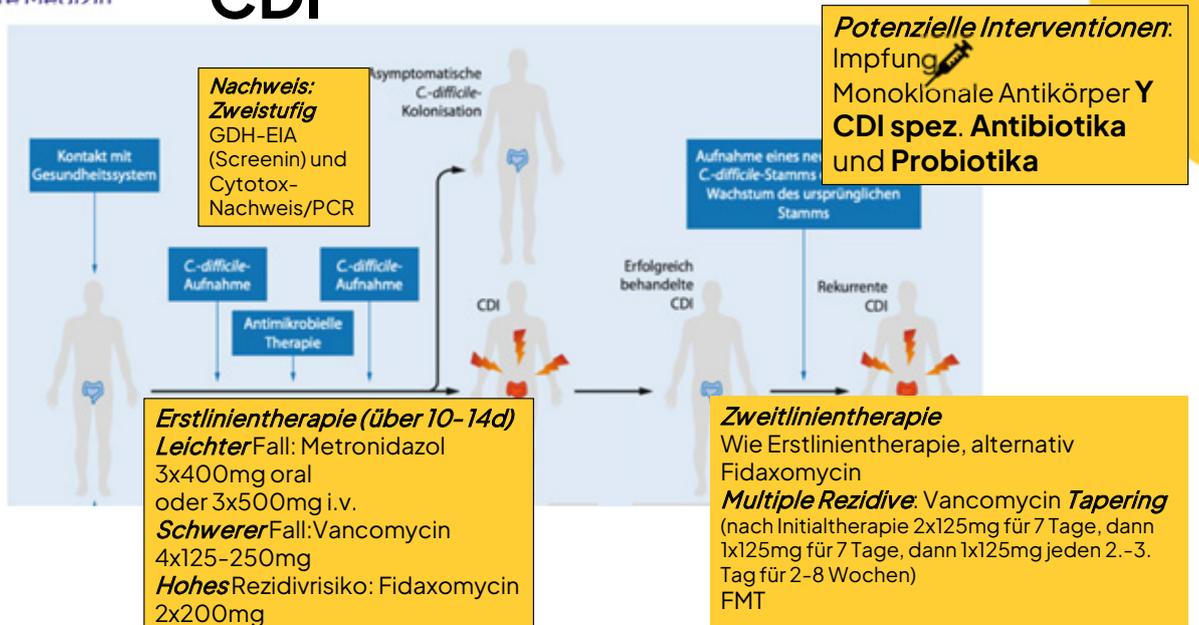
Mögliche infektiöse Ursachen

Bakterien	Protozoen	Helminthen	Viren
Tropheryma whipplei Mycobacterium tuberculosis Yersinia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Y. enterocolitica ▪ Y. pseudotuberculosis Aeromonas <ul style="list-style-type: none"> ▪ A. hydrophila ▪ A. caviae ▪ A. veronii biovar sobria Plesiomonas <ul style="list-style-type: none"> ▪ P. shigelloides 	Giardia lamblia Entamoeba histolytica Kryptosporidien Cyclospora Isospora belli Blastocystis hominis	Trichuris trichiura Strongyloides stercoralis Schistosomen <ul style="list-style-type: none"> ▪ S. mansoni ▪ S. japonicum ▪ S. haematobium 	Zytomegalievirus

Degen Gastroup2date 2013;9:95ff

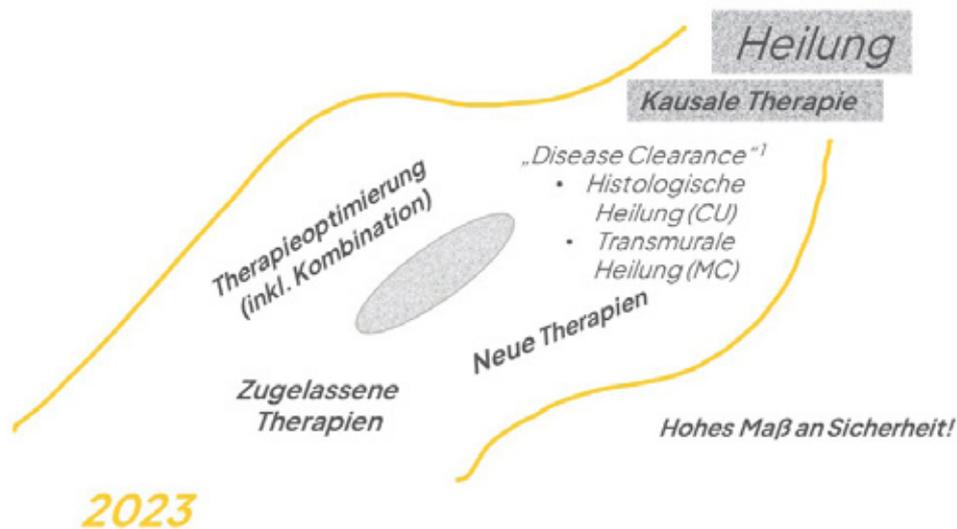
Clostridium difficile Infektion

Therapie-algorithmus CDI

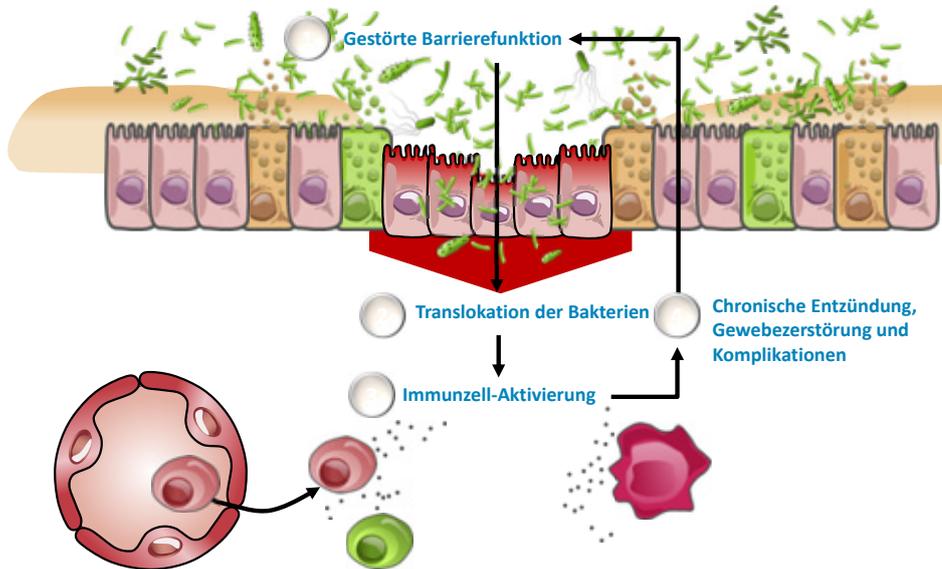


Chronisch-entzündliche Darmerkrankung

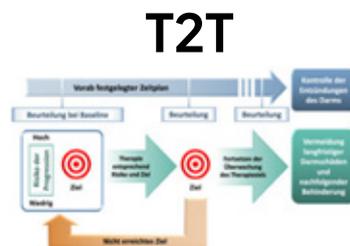
Therapie CED 2023 – wo stehen wir?



1. A. dalBuono, L. Peyrin-Biroulet, S. Danese et al., Exp. Opinion in Gastroenterology & Hepatology, Sep. 2020



Modifiziert nach Neurath M. Nature Reviews 2014; 14: 329–42. Modifiziert nach Boyapati R et al. F1000 Prime Reports 2015; 7: 1–18.



Hot topics in IBD

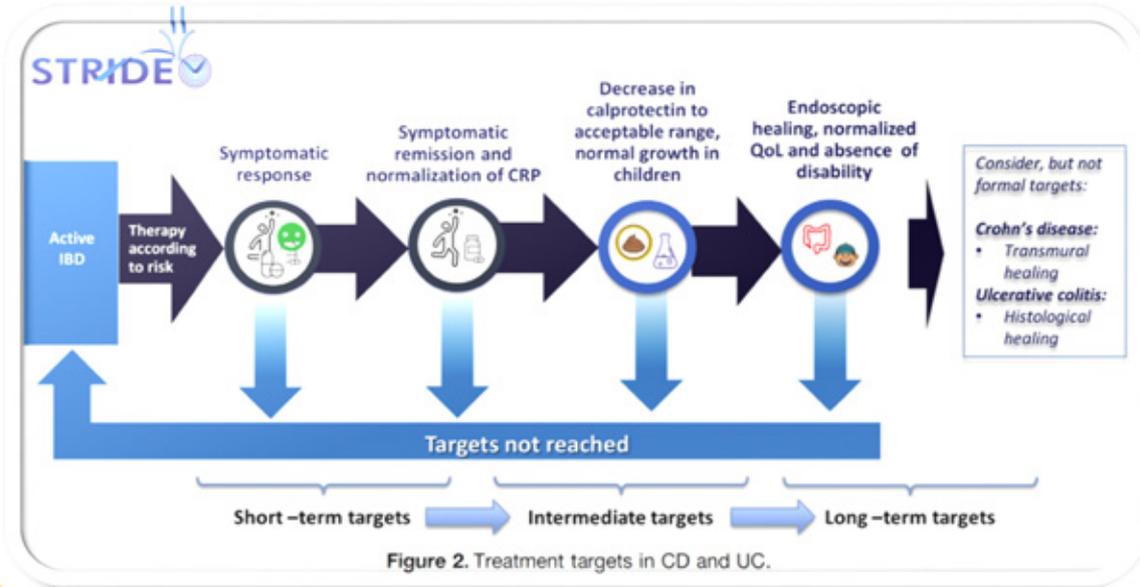
Was für wen?



Was kommt 2023?

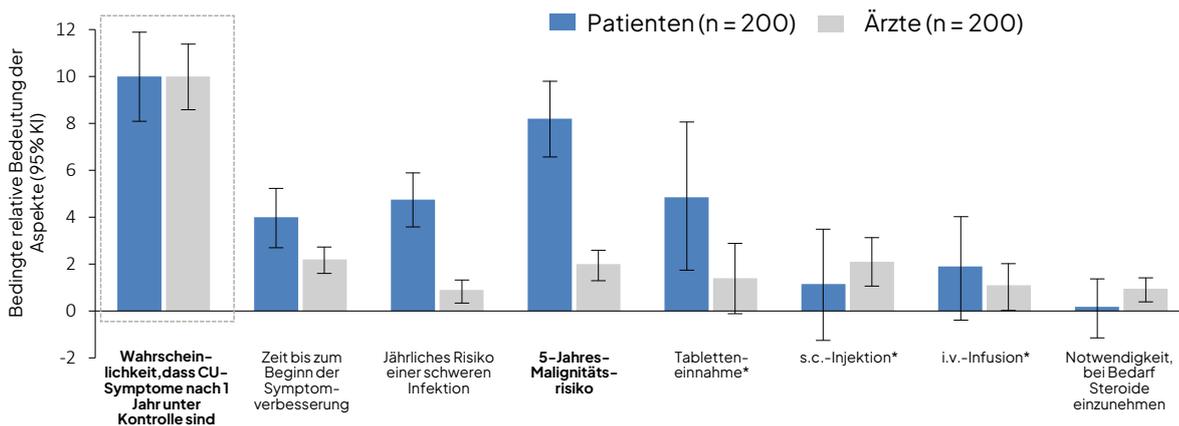


Therapieziele – T2T



Turner Gastroenterology 2021

Was wollen die Patient*innen?



* = nach Dosierungsschema und Häufigkeit.
 s.c. = subkutan; i.v. = intravenös; CU = Colitis ulcerosa

Boeri M, et al. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:263-278.

Steroidfreie klinische Remission anstreben!



Akne



Diabetes



Osteoporose

Corticosteroidehier kommen sie sinnvoll zum Einsatz!



Copyright: Piotr Adamowicz | bigstockphoto.com

Personalisierte Therapie: Was sagt die *Leitlinie*?

Medikamentöse
Therapie nach
Versagen der
konventionellen
Therapie:

In *alphabetischer*
Reihenfolge...

- Anti-TNFs
- Jak-Inhibitoren
- Il-12/23 Inhibitor
- Integrin-Inhibitor
- S1P-
Rezeptormodulator



Leitlinie der aktualisierten S3-Leitlinie Colitis ulcerosa, Juli 2022
Sturm A et al. Aktualisierte S3-Leitlinie, Z Gastroenterol 2022; 60: 332-418

Welche Therapie für wen?

Nach Wirksamkeit

- First-Line Wirksamkeit?
- Second-Line Wirksamkeit?
- Vergleich der Wirksamkeit?



Nach Sicherheit

Welche Medikamente sind
besonders sicher?

Nach Begleiterkrankungen

Liegen z.B. dermatologische oder
Begleiterkrankungen vor?

Therapie Colitis ulcerosa

2. Linie Biologikatherapie: anti-TNF, Integrinblockade, Jakinhibition, II12/23 Blockade, SIP Modulation
Patientenpräferenz berücksichtigen (s.c., i.v., oral),
Wirkeintritt, Alter, Begleiterkrankungen und Medikamentenkosten

Vedolizumab
oder
Anti-TNF-Therapie*
(Infliximab, Adalimumab, Golimumab)
oder II12/23 Blockade
oder Jakinhibition
oder SIP Modulation

Risikofaktoren für komplizierten Verlauf:
Junges Alter bei Diagnose
Pankolitis

Mittelschwere bis schwere CU
refraktär auf konventionelle Therapie/EBV negativ

Steroidabhängiger/-refraktärer Verlauf: Thiopurine
• AZA 2,0-2,5mg/kgKG/Tag;
• 6-MP 1-1,5mg/kgKG

Systemische Steroidtherapie (0,5mg-1mg/kgKG/d Prednisolonäquivalent) bei Nichtansprechen auf Basistherapie (**Schub**)
Budesonid 9mg MMX bei leichter bis mäßiger CU oder Unverträglichkeit Mesalazin (**Schub**)

Basistherapie unkomplizierte Colitis ulcerosa: Mesalazin Einmalgabe ≥3g täglich systemisch ± topisch bei ≤ Linksseitenbefall

*Varsity H2H Studiendaten vorhanden

Therapie Morbus Crohn

Remissionsinduktion
Steroidtherapie 1mg/kg KG
Budesonid bei terminalem Ileumbefall

Steroidabhängiger Verlauf
Aza/6-MP/MTX

Mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn
refraktär auf Standardmedikation

Beaugerie-Kriterien:
Alter <40 Jahre bei Diagnose
Perianale Fistelbildung
Notwendigkeit einer Steroidtherapie bei Erstdiagnose

Anti-TNF-Therapie (v.a. bei Fisteln, Kinderwunsch, EIM)
(Infliximab, Adalimumab)
oder
II-12/23 Blockade (v.a. bei langer Therapiedauer, älteren Patienten)
oder
Integrinblockade (v.a. bei Kolonbefall, ohne EIM, infekt/malignen Vorerkrankungen, langer Therapiedauer)

2. Linie Biologikatherapie: 2. anti-TNF, II 12/23 Blockade, Integrinblockade
Patientenpräferenz berücksichtigen (s.c., i.v.),
Wirkeintritt, Alter, Begleiterkrankungen und Medikamentenkosten

Was kommt 2023?



Neue Substanzen vor der Zulassung

- Morbus Crohn

Risankizumab (IL-23 Blocker)

Upadaticinib (Jak-1 Blocker)

- Colitis Ulcerosa

Mirikizumab (IL-23 Blocker)

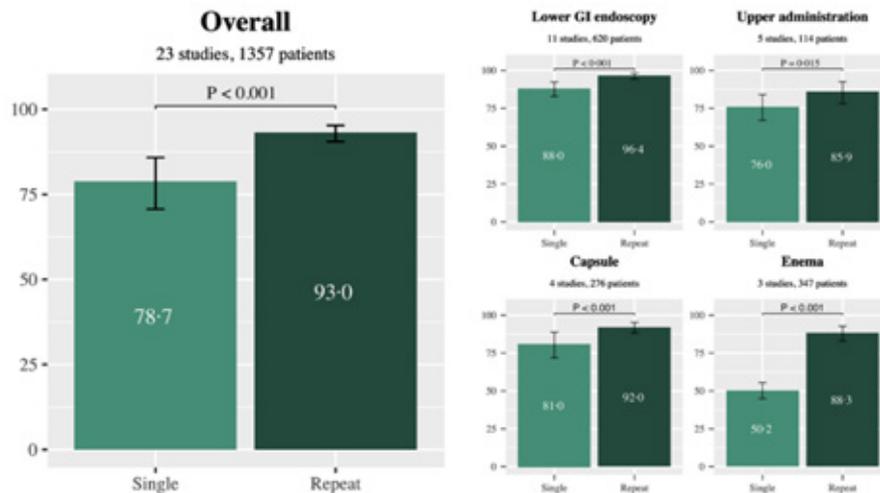


Fig. 2. The cumulative effect of faecal microbiota transplantation (FMT) week 8 on recurrent *Clostridioides difficile* infection (CDI) following single and repeated administrations grouped by delivery method. The vertical bars indicate the 95% confidence limits. Abbreviations: GI: Gastrointestinal.

Baunwall, Lancet 2020

Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT, Stuhltransplantation): Risiko für die Übertragung von multiresistenten Erregern

Wirkstoff: Fäkale Mikrobiota-Transplantation, FMT

Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hat eine Warnung veröffentlicht zum möglichen Risiko von schwerwiegenden bakteriellen Infektionen durch Übertragung von multiresistenten Erregern im Rahmen von sogenannten Fäkalen Mikrobiota-Transplantationen (FMT, Stuhltransplantation). Die FDA berichtet, dass im Rahmen der klinischen FMT-Anwendungen multiresistente Bakterien übertragen worden sind. Zwei Empfänger von FMT entwickelten invasive bakterielle Infektionen, in deren Folge einer der Empfänger verstarb und ein weiterer Proband schwer erkrankte. Es hat sich gezeigt, dass das

www.bfarm.de

Welche Therapie für wen?

