



VIII. Falk Gastro-Konferenz

Freiburg, 14.–17. Oktober 2015



Falk Symposium 199

„Highlights from Hepatology 2015:
From Chronic Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma“



Falk Symposium 200

„Therapeutic Strategies in Diseases of the Digestive Tract –
2015 and Beyond“

200. Internationales Falk Symposium: ein Grund zum Feiern auf hohem wissenschaftlichen Niveau

Von Dr. Beate Fessler

Internationale Symposien der Falk Foundation e.V. finden seit Jahren regelmäßig statt. Doch in diesem Jahr war es etwas Besonderes, denn es konnte das 200. Internationale Falk Symposium gefeiert werden. „Das zeigt das bislang beispiellose Engagement der Falk Foundation für den Fortschritt in der Gastroenterologie und Hepatologie“, betonte **Prof. J. Schölmerich**, Universitätsklinikum Frankfurt. Nicht selten hätte ein Falk Symposium hochkarätigen Wissenschaftlern als Plattform gedient, ihre neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse vor einem internationalen Auditorium erstmals zur Diskussion zu stellen. Dabei zeichnet die Kombination aus Grundlagenforschung und Klinik seit Jahrzehnten das wissenschaftliche Programm aus und führt Forscher und klinisch tätige Mediziner zusammen, zu einem für beide Seiten fruchtbaren wissenschaftlichen Informationsaustausch. Topaktuelle Themen beherrschen das umfangreiche Programm. Das war auch auf dem 199. Symposium zu aktuellen hepatologischen Themen und auf dem 200. Symposium zu therapeutischen Strategien bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht anders, die thematisch wieder „einen weiten Bogen über die Hepatologie und Gastroenterologie spannten“, so **Prof. R. Thimme**, Universitätsklinikum Freiburg.

Falk Symposium 199

„Highlights from Hepatology 2015:
From Chronic Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma“

Im Fokus gegen
HBV: cccDNA und
HBV-Kapsid

Virale Hepatitiden gehören weltweit noch immer zu den großen Gesundheitsproblemen, assoziiert mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität, erläuterte **Prof. H.E. Blum**, Universitätsklinikum Freiburg. So sterben noch immer Jahr für Jahr zwischen 500.000 und 1,2 Millionen Menschen weltweit an den Folgen einer HBV-Infektion. Was inzwischen bei der Hepatitis C gelingt, nämlich eine SVR (sustained virologic response) von über 90% zu erreichen, ist bei der Hepatitis B in weiter Ferne. Hier wird mit den zur Verfügung stehenden Therapieregimes, den Peg-Interferonen und Nukleos(t)idanaloga, ein HBsAg-

Verlust bei HBeAg-positiven Patienten nur bei 2–3% erreicht, bei HBeAg-negativen Patienten von weniger als 1%. Kaum verbessern lässt sich das Ergebnis, wenn 2 Nukleosidanaloga kombiniert werden, so **Prof. F. Zoulim**, Universitätsklinikum Lyon. Geforscht wird derzeit an einer Verbesserung bereits existierender Therapieregimes, etwa mit dem Tenofovir-Prodrug Alafenamid, das eine bessere Stabilität im Plasma zeigt. Mit der 10-fach niedrigeren Dosis lässt sich damit der gleiche Effekt erreichen wie mit Tenofovir. Ebenfalls im Fokus: Entry-Inhibitoren wie Myrcludex B, die Degradation der cccDNA oder ein Angriff auf das HBV-Kapsid.

HCV-Infektion in Zeiten von DAAs: Risikopatienten screenen

Die chronische Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion ist der häufigste Grund für die Entwicklung einer Leberzirrhose, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) und die Indikation zur Lebertransplantation. Mit der Entwicklung einer breiten Palette von DAAs (direct-acting antivirals) ist es nun möglich, durch vielfältige Kombination dieser Wirkstoffe bei mehr als 90% der Patienten mit IFN-freien Therapieregimes eine Viruselimination zu erreichen. Aber, so der Einwurf von **Prof. D. Moradpour**, Universitätsklinikum Lausanne: Mehr als 50% der infizierten Patienten wissen nichts von ihrer Erkrankung. Risikopatienten zu screenen sei deshalb angesichts der Therapiemöglichkeiten wichtig. Neben Patienten mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer Hepatitis sollten diejenigen gescreent werden, die Bluttransfusionen oder solide Organe vor 1992 erhalten haben, sowie Patienten mit Dialysepflicht und Personen mit einer HBV- oder HIV-Infektion. Dazu gehören auch i.v. oder intranasal Drogenabhängige sowie Inhaftierte, Menschen mit Piercings oder Tattoos oder Kinder von HCV-infizierten Müttern. **Dr. X. Fornis**, Universität Barcelona, machte auf die Problematik einer antiviralen Therapie bei Patienten mit HCV-Infektion und gleichzeitiger Niereninsuffizienz aufmerksam, bei denen oft noch andere Komorbiditäten vorliegen. Die Zahl der Studien dazu ist sehr gering.

Stillstand bei der Hepatitis D, Neues bei der Hepatitis E

Stillstand herrscht bei der Therapie der Hepatitis D. Das Problem: HDV bedient sich zur Replikation der RNA-Polymerase von Hepatitis B und es bleibt infektiös, solange nur kleinste Konzentrationen an HBsAg vorhanden sind. Nukleosidanaloga wirken nicht, PegIFN nur bedingt mit einem hohen Rezidivrisiko, so **Prof. M. Rizzetto**, Universitätsklinikum Turin. Als neues therapeutisches Wirkprinzip werden auch hier Entry-Inhibitoren geprüft, allein und in Kombination mit PegIFN. Zunehmend in den Fokus rückt ein anderes, häufig vergessenes Virus: das Hepatitis-E-Virus (HEV). Lange ist man von einem akuten selbstlimitierenden Verlauf ausgegangen. Bei immunsupprimierten Patienten kann die HEV-Infektion aber auch chronisch verlaufen, entweder asymptomatisch oder, seltener, mit schnellem Progress zur Leberzirrhose. Wird ein chronischer HEV-Infekt diagnostiziert, schlägt **Dr. H.R. Dalton**, Royal Cornwall Hospital Trust, Truro, vor, die Immunsuppression zu reduzieren und/oder eine Monotherapie mit Ribavirin zu beginnen.

Autoimmunhepatitis nicht übersehen

Dr. G. Hirschfield, Institute of Biomedical Research, Birmingham, erläuterte das „Puzzle“ aus genetischen und nicht-genetischen Risikofaktoren, die bei der Entwicklung hepatischer Autoimmunerkrankungen und cholestatischer Lebererkrankungen mit im Spiel sind. Eine Autoimmunhepatitis (AIH) sollte angesichts der guten Therapieoptionen möglichst früh diagnostiziert werden, so **Prof. C.P. Strassburg**, Universitätsklinikum Bonn. Erhöhte Leberwerte können den entscheidenden Hinweis geben. Allerdings, so Prof. Strassburg: „Normale Transaminasenwerte schließen eine Autoimmunhepatitis nicht aus.“ Zudem sollte nicht nur bei jüngeren Frauen zwischen 20 und 30 Jahren eine AIH in Betracht gezogen werden. Sie könne durchaus auch bei älteren Menschen jenseits des 50. oder 60. Lebensjahres auftreten. Für die Therapie ist seit einigen Jahren auch das gut verträgliche topische Steroid Budesonid zugelassen, das im Vergleich zu Prednison mit einer deutlich geringeren Rate steroidspezifischer Nebenwirkungen einhergeht. So gingen nach Umstellung von Prednison auf Budesonid die steroidspezifischen Nebenwirkungen deutlich zurück (von 40,2% auf 18,4%). „Budesonid ist bei AIH bei nicht-zirrhosischen Patienten für die Remissionsinduktion und den Remissionserhalt geeignet“, fasste Prof. Strassburg zusammen.

„Variant Syndrome“ statt „Overlap-Syndrom“

Zur Unterscheidung zwischen AIH und primär biliärer Cholangitis (PBC) ist laut **Prof. A.W. Lohse**, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, die Bestimmung der Antikörper im Serum am besten geeignet. So sprechen hohe AMA-Titer für eine PBC, hohe SLA/LP-Titer für eine (sekundäre) AIH. In den letzten Jahren wurden bei 10–20% der Patienten „Overlap-Syndrome“ zwischen AIH und PBC, seltener zwischen AIH und primär sklerosierender Cholangitis (PSC)

beschrieben – nicht dagegen zwischen PBC und PSC. Das „Overlap-Syndrom“ gehört laut Prof. Lohse allerdings der Vergangenheit an und sollte durch den Begriff „Variant Syndrome“ ersetzt werden. Liegt ein Solches zwischen PBC und AIH vor, ist dies therapeutisch relevant. So wird die PBC grundsätzlich mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) behandelt, bei gleichzeitiger AIH muss zusätzlich immer auch immunsuppressiv therapiert werden.

Bei PBC: UDCA plus Budesonid?

Während bei der PBC die Therapie mit UDCA etabliert ist und die Response als wichtiger Prädiktor für Mortalität und Lebertransplantation gilt, sieht es in der Therapie der PSC noch immer düster aus. Auf der Suche nach neuen, effektiven Wirkstoffen gegen cholestatische Lebererkrankungen, die möglichst anticholestatisch, antifibrotisch und antiinflammatorisch wirken, haben die Forscher norUDCA, Obeticholsäure und Fibrate, aber auch Budesonid im Visier, erläuterte **Prof. O. Chazouillères**, Hôpital Saint Antoine, Paris. Budesonid als Glukokortikoid-Rezeptor/PXR-Agonist wird derzeit in Kombination mit UDCA in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit PBC und hohem Risiko für eine Krankheitsprogression untersucht.

ASH und NASH: die Therapieoptionen sind begrenzt – noch!

Bei alkoholischer Fettleber (ASH) ist die Abstinenz die wichtigste Therapieoption und gleichzeitig der entscheidende Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf, so **PD Dr. R. Bataller**, UNC School of Medicine, Chapel Hill. In einer auf dem EASL 2014 vorgestellten Studie lag das mediane Überleben bei Patienten mit ASH, die mit dem Trinken aufhörten, bei 55,8 Monaten, bei Patienten ohne Abstinenz bei 4,27 Monaten. Abstinenz zu erreichen, gelinge aber nur in einem multidisziplinären Team, machte Dr. Bataller deutlich. Für die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) steht eine ganze Reihe spezifischer Behandlungsoptionen in den Startlöchern, die derzeit in verschiedenen klinischen Studien untersucht werden, so **Prof. A. Geier**, Universitätsklinikum Würzburg. Dazu gehört die Gallensäure norUDCA, aber auch Caspase-Inhibitoren, FXR-Agonisten, GLP-1-Agonisten und Vitamin D. In experimentellen Untersuchungen konnte bei nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD) ein günstiger Effekt von Vitamin D auf nekrotisierende entzündliche Prozesse und Fibrose gezeigt werden. Der Nutzen einer Substitution bei Patienten mit NAFLD und Vitamin-D-Mangel wird untersucht.

Hereditäre Hämochromatose: auch an Non-HFE-HH denken

Hämochromatose ist eine nicht zu unterschätzende Ursache für chronisches Leberversagen. Der Blick auf die Gene zeigt: Bei 80–90% der Patienten mit primärer idiopathischer Hämochromatose ist die Mutation C282Y in homozygoter Form auf dem HFE-Gen nachweisbar. Das bedeutet aber auch: Ein negatives Ergebnis der Hämochromatose-Mutationsanalyse schließt das Vorliegen einer Hämochromatose nicht aus, da auch andere Genregionen als das HFE-Gen (sogenannte „Non-HFE Hämochromatose“) bzw. ganz andere Chromosomen- bzw. Genbereiche ursächlich beteiligt sein können, betonte **Dr. H. Zoller**, Universitätsklinikum Innsbruck.

Leberzirrhose reversibel? Manchmal ja!

Ist eine Leberzirrhose reversibel? Zumindest bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten scheint dies möglich. So gehen nach einer bariatrischen Operation wegen morbidier Adipositas die Fibrosemarker zurück. Auch wenn bei chronischer Hepatitis C mit den neuen Therapieregimes eine SVR erreicht wird, kann bei manchen Patienten ein Rückgang der Zirrhose beobachtet werden. **Prof. M. Pinzani**, Royal Free Hospital London, verwies auf die aktuellen Empfehlungen der EASL zur Therapie der Hepatitis C, nach denen bevorzugt Patienten mit signifikanter Fibrose (F3) oder Zirrhose (F4) einschließlich dekompenzierter Zirrhose behandelt werden sollen.

Varizenblutung oder schwerer Aszites? Mit TIPS nicht warten!

Varizenblutung, Aszites, Enzephalopathie und spontan bakterielle Peritonitis sind die Hauptkomplikationen der dekompenzierten Leberzirrhose. Prophylaktische Antibiotika, intravenöse Applikation von Vasopressoren und Ligatur haben die Prognose nach Varizenblutung verbessert. Aktuelle Daten befürworten den frühen Einsatz von TIPS (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer (Stent-)Shunt): 63 Patienten mit einer Leberzirrhose Child C oder Child B mit aktiver Blutung erhielten entweder einen TIPS innerhalb der ersten 72 Stunden oder eine Standardversorgung. Bei einem Follow-up über 16 Monate war die Mortalität bei frühem TIPS deutlich reduziert (12% vs. 39%). TIPS sollte präemptiv eingesetzt werden, bevor die Blutung nicht mehr zu kontrollieren ist, so **Prof. G. Garcia-Tsao**, Yale University, New Haven. Auch bei massivem Aszites kann das Anlegen eines TIPS sinnvoll sein, so **Prof. A.L. Gerbes**, Universitätsklinikum München-Großhadern. Eine Metaanalyse von 4 randomisierten kontrollierten Studien zeigte ein im Vergleich zur Parazentese besseres Überleben. Kandidaten für

TIPS sind Patienten mit Bilirubin < 3–5 mg/dl, ohne Enzephalopathie, ohne ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder andere Lebertumoren mit offener Pfortader und ableitender Lebervene sowie einer Compliance bezüglich der notwendigen Medikamente und Ernährungsempfehlungen. Wenn nur eines dieser Kriterien nicht erfüllt ist, sollte eine großvolumige Parazentese gefolgt von einer Albumininfusion durchgeführt werden.

Mikrobiom beeinflusst Empfindlichkeit der Leber auf Noxen

Exzessiver Alkoholkonsum erhöht das Risiko für Lebererkrankungen. Ein Grund dafür könnte ein verändertes Mikrobiom sein. **Prof. G. Perlemuter**, Hôpital Antoine-Béclère, Paris, fand bei Alkoholikern eine spezifische Dysbiose, die mit einer schweren alkoholischen Hepatitis einhergeht. Der Transfer von intestinaler Mikrobiota bei Patienten mit alkoholischer Hepatitis in keimfreie Mäuse ergab, dass die Dysbiose nicht Folge der alkoholischen Hepatitis ist, sondern die Empfindlichkeit der Leber für schädigende Noxen erhöht. Wie die Leber auf Alkohol reagiert, scheint demnach auch vom intestinalen Mikrobiom abzuhängen. Dabei geht ein Rückgang von Bacteroides mit vermehrten Leberläsionen einher. Lässt sich mit Probiotika oder durch Stuhltransplantation der Abfall von Bacteroides hemmen, verhindert dies Steatose und Inflammation.

Genetik muss sein

Je besser die genetischen Hintergründe einer Erkrankung erfasst sind, umso besser lässt sich die Pathophysiologie verstehen, lassen sich Klassifizierungen durchführen und Strategien für Diagnose und Therapie entwickeln. **Prof. F. Lammert**, Universitätsklinikum Homburg-Saar, zeigte als ein typisches Beispiel, dass ein ABCB4-Defekt zu einem breiten Krankheitsspektrum führen kann, beginnend mit heterozygoten Mutationen, die zu einer leichten chronischen Cholestase führen können, bis hin zu homozygoten Mutationen, die eine dekompensierte biliäre Zirrhose nach sich ziehen.

Nicht vom Tisch: Impfstoff gegen Hepatitis C

PD Dr. C. Neumann-Haefelin, Universitätsklinikum Freiburg, betonte die noch immer dringende Notwendigkeit eines prophylaktischen Impfstoffs gegen Hepatitis C, trotz der modernen DAAs, die hohe SVR-Raten versprechen. „In den meisten Ländern werden diese teuren Medikamente nicht verfügbar sein.“ Anders als bei der Hepatitis B verläuft die Mehrzahl der HCV-Infektionen zudem chronisch. Verantwortlich für die Immunantwort sind HCV-spezifische CD8+-T-Zellen. Dass sie versagen, hat im Wesentlichen zwei Gründe: die T-Zell-Erschöpfung zu 30–50% und virale Escape-Mutationen zu 50–70%.

NASH: Nahrungsänderung verbessert Histologie

Die Entwicklung von Leberzirrhose und -fibrose ist ein hochdynamischer, grundsätzlich reversibler Prozess, so **Prof. F. Tacke**, Universitätsklinikum Aachen. Bei Patienten mit NASH gelingt bereits durch eine Änderung der Ernährung mit einem Abbau von Übergewicht innerhalb eines Jahres eine Verbesserung der bioptisch erfassten Leberhistologie, so die Ergebnisse einer topaktuellen Studie. Weitere Untersuchungen bei Patienten mit NASH und Fibrose werden derzeit mit dem FXR-Agonisten Obeticholsäure und dem CCR2/CCR5-Inhibitor Cenicriviroc durchgeführt.

ALF: Schilddrüsenfunktion prognostisch relevant

Akutes Leberversagen (ALF) ist in Deutschland überwiegend auf Medikamente, allen voran Paracetamol, zurückzuführen. Bei etwa 10% der Patienten kann eine HEV-Infektion als Ursache identifiziert werden. Doch „bei einer signifikanten Minderheit bleibt der Grund für das ALF unklar“, so **Prof. A.E. Canbay**, Universitätsklinikum Essen. Die Mortalitätsraten sind mit 80% hoch. Relevant für die Prognose ist auch die Schilddrüsenfunktion. In einer aktuellen Studie konnte der Zusammenhang zwischen niedrigem T3-Spiegel und schlechtem Outcome bei ALF deutlich gezeigt werden. So kam es bei 83% der Patienten mit Hyperthyreose zu Lebertransplantation (LTX) oder Tod, dagegen nur bei einem Patienten zur Spontanremission. Bei Euthyreose war es genau umgekehrt: Spontanremission bei 86%, LTX oder Tod bei 14%.

HCC: Potenzial für die Immuntherapie

Das HCC entsteht zu 80–90% in einer zirrhotischen Leber. Die genetische Heterogenität ist hoch. „Jeder Tumor ist das Ergebnis einer einzigartigen Kombination von Mutationen“, so **Prof. J. Zucman-Rossi**, Universität Descartes, Paris. Häufig ist das HCC mit Lymphozyten infiltriert. Dabei gilt: Je größer die Lymphozyteninfiltration und damit die Menge an CD8+-T-Zellen in der Leber, umso besser ist das rezidivfreie und Gesamtüberleben der Patienten. Dies weist auf das Potenzial einer Immuntherapie bei HCC hin, wie sie etwa beim malignen Me-

lanom bereits verfolgt wird, so **Prof. R. Thimme**, Universitätsklinikum Freiburg. Infrage kommen eine Depletion regulatorischer T-Zellen oder auch eine PD-1-Blockade, für die bislang ein partieller Effekt gezeigt werden konnte. Einige Checkpoint-Inhibitoren sind als Immuntherapie für HCC bereits in Phase-III-Studien untersucht. Dass man sich bei der Bewertung neuer Therapieregimes zurückhalten sollte, zeigte **Prof. J.M. Llovet**, Universität Barcelona. Denn nicht wenige Wirkstoffe, die noch in Phase-I-Studien überzeugen, tun das in Phase-III-Studien längst nicht mehr, wie er an verschiedenen Beispielen zeigen konnte. **R. Lencioni**, Universität Miami, plädierte dafür, anstelle von RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) beim HCC den mRECIST zur Erfassung des Therapieansprechens zu nutzen, also eine modifizierte Version, die zunehmend in der HCC-Forschung genutzt wird. Große Vorbehalte gibt es bei der Biopsie des HCC, da es sich um einen stark vaskularisierten Tumor handelt. **Prof. P.R. Galle**, Universitätsklinikum Mainz, hält das Blutungsrisiko allerdings für überschätzt. Er verwies auf Studien, nach denen schwere Blutungen lediglich bei 0,5% der Eingriffe beobachtet werden, ein „Seeding“ lediglich bei 2,7%. Auf das Überleben hat der Eingriff keinen ungünstigen Einfluss.

Auf dem Prüfstand: Trastuzumab beim inoperablen Cholangiokarzinom

Beim Cholangiokarzinom ist die Resektion die Therapie der Wahl. Doch 70–90% der Karzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose inoperabel. Nach wirksamen medikamentösen Therapien wird gesucht. In einer präklinischen kontrollierten Studie an einem TKI-resistenten Xenontransplantationsmodell wurde Trastuzumab, das den HER2-Rezeptor adressiert, allein oder in Kombination mit Celecoxib über 4 Wochen auf den Prüfstand gestellt. Die Kombination reduzierte das Tumolvolumen, und zwar effektiver als die Monotherapien. Damit verlängerte sich auch das Gesamtüberleben, so **Prof. J.B. Andersen**, Universität Kopenhagen.

Singuläres HCC: nie zu groß für die Resektion

Beim HCC ist die Leberresektion entsprechend den Barcelona Guidelines indiziert bei Patienten mit singulären Tumoren, ohne portale Hypertonie und mit normalem Bilirubin. Die Größe des Karzinoms ist für die Therapieentscheidung unerheblich: „Größe ist nie eine Kontraindikation für eine Operation“, so **Prof. P.E. Majno**, Universitätsklinikum Genf. Bei multiplen Tumoren wird die Resektion kritisch bewertet. Die 5-Jahres-Überlebensraten waren nach Hepatektomie großer solitärer HCC in einer Studie am Women's Hospital in Tokio deutlich besser als bei multiplen Tumoren (79% vs. 31%).

Beim Falk Symposium 199 wurden 3 Posterpreise verliehen:

1. Preis: **Dr. M. Krawczyk**, Universitätsklinikum Homburg Saar und Medizinische Universität Warschau: „Reduction of caloric intake overrides the prosteatotic effects of the PNPLA3 p.1148M variant in patients with fatty liver: Ultrasound-based prospective study“.
2. Preis: **D. Boldbaatar**, Onom Foundation, Ulaanbaatar: „Prevalence of acute hepatitis D in Mongolia“ und **Z. Delgersaikhan**, State First Hospital of Mongolia, Ulaanbaatar: „High prevalence of HDV infection in Mongolia“.
3. Preis: **Dr. M. Corrigan**, NIHR Birmingham Liver Biomedical Research Center: „Primary biliary cirrhosis and quality of life – Results from a UK patient survey“.

Falk Symposium 200

„Therapeutic Strategies in Diseases of the Digestive Tract – 2015 and Beyond“

Eosinophile Ösophagitis mit topischen Steroiden behandeln

Inflammation und Stenose charakterisieren das klinische Bild der eosinophilen Ösophagitis (EoE). Wird die Entzündung nicht behandelt, erklärte **Dr. A. Schöpfer**, Universitätsklinikum Lausanne, entwickeln innerhalb von 20 Jahren etwa zwei Drittel der Patienten eine Strikture – eine gefürchtete Spätfolge. Als therapeutische Maßnahmen kommen die 3 „D“s in Betracht: Drugs, Diet und Dilatation. Medikamentös wird auf die lokale Behandlung mit topischen Steroiden gesetzt. So lassen sich mit Budesonid die Zahl der Eosinophilen und die Symptome deutlich senken. Zudem reduziert topisches Budesonid die subepitheliale Fibrose in der Speiseröhre. Klarer Vorteil der Medikation: Der Patient kann essen, was er möchte. Eine konsequente Ernährungstherapie zeigt allerdings ebenfalls Erfolg, setzt aber hochmotivierte Patienten voraus.

Schützt UDCA vor Barrett-Ösophagus?

Lässt sich ein Barrett-Ösophagus verhindern, wenn man die Zusammensetzung des biliären Reflux ändert? Möglicherweise, so Ergebnisse, die **Prof. R.F. Souza**, Southwestern Medical Center, Dallas, präsentierte. Sie konnte zeigen, dass die hydrophile Gallensäure Ursodesoxycholsäure (UDCA) die Spiegel körpereigener Antioxidanzien erhöht und den Ösophagus vor oxidativer Schädigung schützt. „Die Änderung der Gallensäurezusammensetzung könnte chemopräventiv wirken.“ Bei früher Barrett-Neoplasie ist die endoskopische Resektion das Vorgehen der Wahl. Diskutiert wird allerdings, ob es auch dann indiziert ist, wenn bereits eine Infiltration in die superfizielle Submukosa besteht. Derzeit ist hier die Chirurgie der Goldstandard. Es gibt aber neuere Studien, nach denen bei einem Low-Risk-sm1-Karzinom eine endoskopische Therapie ausreichend ist. Insbesondere bei älteren Patienten mit Komorbiditäten könnte dies eine Alternative sein, so **Dr. R.E. Pouw**, Academic Medical Center Amsterdam. Fehlende Peristaltik und eine gestörte Relaxation des unteren Ösophagussphinkters – so definierte **Prof. G.E. Boeckxstaens**, Universitätsklinik Leuven, die Achalasie, deren jährliche Inzidenz bei 1/100.000 liegt. Dann lautet die Frage: Pneumodilatation oder laparoskopische Heller-Myotomie? Laut Prof. Boeckxstaens kann der Arzt die Methode wählen, die er bevorzugt. Denn eine europäische Metaanalyse, die beide Verfahren in der Initialtherapie der Achalasie verglich, fand eine vergleichbare Erfolgsrate. Prof. Boeckxstaens warnte zugleich vor einer Übertherapie.

Nicht verwechseln: zyklisches Erbrechen und Cannabis-Hyperemesis-Syndrom

Postprandiales Völlegefühl, Nausea, Erbrechen und Blähungen sind die Kardinalsymptome der Gastroparese. Doch es gibt Differenzialdiagnosen. Neben dem gastroösophagealen Reflux und dem „rumination syndrome“, einer seltenen Essstörung vor allem bei Kindern, betonte **Prof. M. Camilleri**, Mayo Clinic, Rochester, das Cannabis-Hyperemesis-Syndrom, das häufig als zyklisches Erbrechen fehldiagnostiziert werde. Mit der Liberalisierung von Marihuana steigen die Prävalenzraten deutlich an. Typisch ist das Bedürfnis dieser Patienten kalt zu duschen.

Helicobacter pylori-Eradikation beugt dem Magenkarzinom vor – am besten vor Atrophie

Bei der Frage nach der Ursache des Magenkarzinoms ist der Übeltäter schnell gefunden: Helicobacter pylori ist der größte Risikofaktor und wird für 78% aller Magenkarzinome verantwortlich gemacht. Keinen Zweifel gibt es deshalb an der Präventionsstrategie bei asymptomatischen Patienten: die Eradikation. Den aktuellen Leitlinien zufolge (Sugano K, et al. Gut. 2015;64:1353–67) sollte sie allen H. pylori-positiven Patienten angeboten werden, sofern keine Vorbehalte bestehen. Der maximale Benefit wird erreicht, solange die Mukosa noch nicht atrophisch ist, betonte **Prof. K. Sugano**, Medizinische Universität, Tohigi. In verschiedenen populationsbasierten Studien wird derzeit der langfristige Nutzen von Screening und Eradikation untersucht. Bis die ersten Daten auf dem Tisch liegen, wird es allerdings bis 2020 dauern. Was aber tun, wenn die Eradikation fehlschlägt? Nach **Prof. F. Mégraud**, Université de Bordeaux, sollte nach dem ersten Therapieversagen die Empfindlichkeit von H. pylori auf Clarithromycin getestet werden. Bei Clarithromycin-Resistenz empfahl er eine Quadrupeltherapie: „Damit lassen sich exzellente Effekte erreichen, auch weil sie unabhängig von einer Metronidazolresistenz ist“. Zur Entwicklung von Medikamenten bei Magenkarzinom müssen die Interaktionen zwischen H. pylori und seinem Wirt noch besser verstanden werden, so **Dr. R.M. Peek**, Vanderbilt University, Nashville. Denn längst nicht jeder, der mit H. pylori infiziert ist, entwickelt ein Magenkarzinom. Er betonte, dass H. pylori zwar der dominante Magenkeim sei, dass aber auch andere Mikroorganismen im Spiel sind, ebenso wie Umweltfaktoren oder ein niedriger Eisenspiegel.

Der diesjährige **Hans-Popper-Award** ging an **Prof. T.H. Karlsen**, Abteilung für Transplantationsmedizin am Universitätsklinikum Oslo. Er bedankte sich mit einem begeisternden Vortrag zur Pathogenese cholestatischer und autoimmuner Lebererkrankungen – von der Genetik bis zu den Umweltfaktoren – und wieder zurück.

ANP konservativ behandeln – Autoimmun-pankreatitis nicht übersehen

„Bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis (ANP) wird immer seltener operiert“, konstatierte **Prof. T. Hackert**, Universitätsklinikum Heidelberg und machte damit auf einen Paradigmenwechsel im Management der ANP aufmerksam. Dabei verwies er auch auf Daten aus Heidelberg, die seit 1991 einen massiven Rückgang offener Nekrosektomien von 20 auf 2 pro Jahr zeigen. Primär wird bei der ANP konservativ interveniert, etwa mit früher enteraler Ernährung und Schmerztherapie, und das so lange wie möglich. Wenn, etwa im Fall einer infizierten Nekrose, chirurgisch eingegriffen werden muss, sind minimalinvasive Verfahren der offenen Operation überlegen. Die endoskopische Intervention sei sehr erfolgreich und gehe mit einer niedrigen Mortalitätsrate einher. „Die primäre offene Operation ist obsolet, aber wir benöti-

gen sie als Salvage-Option.“ Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis werden häufig über eine nasoenterale Sonde ernährt, um Infektionen zu verhindern. Das ist nicht zwingend erforderlich, so **Prof. M.J. Bruno**, Erasmus Medical Center, Rotterdam, mit Verweis auf die PYTHON-Studie. Sie verglich die nasoenterale Ernährung, beginnend innerhalb von 24 Stunden nach Randomisierung mit einer oralen Ernährung, die nach 72 Stunden begonnen wurde. Diese Patienten wurden nur über die Sonde ernährt, wenn sie die orale Nahrung nicht tolerierten. Über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten war das Risiko für eine infizierte Nekrose, Bakteriämie, Pneumonie oder Tod in beiden Gruppen vergleichbar, bei knapp 30%. Unnötige Operationen zu vermeiden, forderte **Dr. G. Webster**, University College London Hospitals, bei der Autoimmunpankreatitis (AIP) Typ 1. Das Problem: Die AIP kann ein Karzinom oder eine PSC vortäuschen, und der Patient damit falsch behandelt werden. „Wenn Sie nicht an eine AIP denken, stellen sie die falsche Diagnose und therapieren falsch – bis hin zur (unnötigen) Operation“, so Dr. Webster. Als nützlich für die Diagnosestellung nannte er die HISort-Kriterien.

Pankreaskarzinom: noch immer ein Desaster

Das Pankreaskarzinom ist das aggressivste Karzinom überhaupt mit 5-Jahres-Überlebensraten von 5%. Was fehlt, sind effektive Therapien. Daten aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center zeigen ein Überleben nach Operation von 12% nach 80 Monaten. „Die Operation ist palliativ“, so **Prof. M.M. Lerch**, Universitätsklinikum Greifswald. Als neuen Standard für Patienten im ECOG-1-Stadium stellte er das FOLFIRINOX-Regime vor. In einer direkten Vergleichsstudie mit dem bisherigen Standard Gemcitabin konnte ein Gesamtüberleben von 11,1 Monaten gegenüber 6,8 Monaten erreicht werden. Targeting-Therapien haben bislang kaum Effekte gezeigt, ausgenommen Erlotinib. Hier scheinen die Patienten zu profitieren, wenn sie unter der Therapie einen Hautausschlag (Rash) entwickeln.

Wenn systemische Erkrankungen auch den Gastro- intestinaltrakt betreffen

Häufig ist es nicht. Aber auch im Gastrointestinaltrakt können sich systemische Vaskulitiden manifestieren. Um dann einer irreversiblen Schädigung des Verdauungstrakts zuvorzukommen, dürfen sie nicht übersehen werden, betonte **Prof. U. Müller-Ladner**, Kerckhoff-Klinik, Bad-Nauheim. Wegweisende Symptome können abdominale Schmerzen, Blutungen, eine intestinale Nekrose oder auch Hämatochezie sein. Zu einer Dysfunktion der Leber kann es auf der Intensivstation aus verschiedenen Gründen kommen, darunter auch infolge einer Sepsis. Ein wichtiger prognostischer Prädiktor ist dann der Bilirubinwert, betonte **Prof. M. Trautwein**, Universitätsklinikum Aachen. „Der Ikterus bei einer Sepsis-induzierten Cholestase ist mit der Prognose assoziiert.“ Je höher der Wert, umso schlechter der Verlauf. Bei der Sepsis kommt es zu einem veränderten Gallensäurestoffwechsel. Gallensäuren und Bilirubin steigen an, der Gallensäurefluss wird reduziert. Als Folge könnte es zu einer Atrophie der intestinalen Mukosa und letztlich zu einem Anstieg der bakteriellen Translokation kommen, die das Multiorganversagen aufrechterhalte. Um Genetik machen Kliniker oft einen großen Bogen. **PD Dr. J. Cho**, Mount Sinai Hospital, New York, präsentierte nun aber 5 genetische Defekte, die Gastroenterologen ihrer Meinung nach kennen sollten. Dazu gehört auch der Zusammenhang der eosinophilen Ösophagitis und TSLP (thymic stromal lymphopoietin).

Ansprache auf TNF α -Blockade? Molekulare Bildgebung weiß die Antwort

Spricht der Patient mit schwerem Morbus Crohn auf eine TNF α -Blockade an? Die Antwort auf diese Frage ist von hoher Relevanz, da etwa die Hälfte der Patienten zu den Non-Respondern gehört. Sie werden dem Risiko nicht unerheblicher Nebenwirkungen ausgesetzt, ohne jeden Benefit. Beantworten kann die Frage eine in vivo durchgeführte molekulare Bildgebung unter Verwendung fluoreszierender Anti-TNF-Antikörper, mit denen sich die Expression von TNF α erkennen lässt, erläuterte **Prof. R. Atreya**, Universitätsklinikum Erlangen, das Verfahren. Eine kleine Studie mit 25 Morbus-Crohn-Patienten zeigte ein hohes Ansprechen auf eine TNF α -Blockade bei hoher TNF α -Expression – und umgekehrt.

Folgenschwere Dysbiose

Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren wirken auf das intestinale Mikrobiom ein und können zu komplexen Veränderungen führen, die durchaus folgenschwer sein können. Denn Dysbiose ist mit einer Vielzahl von Krankheiten assoziiert, nicht nur im Gastrointestinalbereich, sondern etwa auch im ZNS, so **PD Dr. R.J. Xavier**, Massachusetts General Hospital, Boston. Das Mikrobiom ist deshalb auch als therapeutisches Target in den Blickpunkt gerückt, auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), bei denen ein verändertes Mikrobiom mit einer reduzierten Diversität bekannt ist. Versucht wurde die Stuhltransplantation, die sich bei Clostridium-difficile-Infektionen als erfolgreich erwiesen hat. Die Ernüchterung kam prompt. „Die Wirksamkeit ist bei CED deutlich niedriger“, so Dr. Xavier. Möglicherweise hängt der Erfolg auch vom Donor ab. Das Zusammenspiel scheint jedenfalls noch weit komplexer zu sein als bislang angenommen: „Es gibt noch viel zu verstehen.“

Mit Pfefferminzöl gegen den Schmerz bei Reizdarm

Die häufigste Krankheit des Gastrointestinaltrakts ist nach Einschätzung von **Prof. J. Tack**, Universität Leuven, der Reizdarm. Die Symptomatik mit abdominalem Schmerz, Funktionsstörung und/oder Blähungen ist typisch, die Diagnose entsprechend einfach, wobei Alarmzeichen aber nicht übersehen werden dürfen. Gegen die abdominalen Schmerzen ist für Prof. Tack Pfefferminzöl die erste Wahl. Die NNT zur Linderung der Beschwerden liegt bei 2,5, so das Ergebnis von 4 Studien bei knapp 400 Patienten. Dabei sei es wichtig, das ätherische Öl ausreichend lange zu verabreichen. In der Zweitlinientherapie haben bei starken abdominellen Schmerzen auch Antidepressiva ihren Platz.

Die intestinale Barriere stärken

Bei CED gilt ein Defekt der intestinalen Barriere als ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus, und damit auch als therapeutisches Target. Mit Phosphatidylcholin in retardierter Formulierung, das diese Barriere verbessert, lässt sich die Rate klinischer Remissionen bei Patienten mit chronischer Colitis ulcerosa steigern. Bei Mesalazin-refraktären Patienten konnte mit einem modifiziert freisetzenden Phosphatidylcholinpräparat in einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studie eine deutliche Verbesserung des SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) gezeigt werden. Ein weiterer Therapieansatz ist die Stärkung der intestinalen Barriere mit Defensinen, so **Prof. J. Wehkamp**, Universitätsklinikum Tübingen.

BRAF-Mutation beim kolorektalen Karzinom: therapeutisch relevant?

Beim kolorektalen Karzinom finden sich nicht nur KRAS-Mutationen. 11% haben weitere RAS-Mutationen und 7% haben eine BRAF-Mutation. Eine BRAF-Mutation hat dabei einen prognostischen, keinen prädiktiven Effekt, machte **Prof. W. Schmiegel**, Medizinische Universitätsklinik Bochum, deutlich. Wird bei einem KRASwt/BRAFwt mit Chemotherapie und Cetuximab behandelt, liegt das Gesamtüberleben bei 24,8 Monaten, bei KRASwt/BRAFmt dagegen nur bei 14,1 Monaten. Anders als bei malignen Melanomen lassen sich bei KRK mit BRAFmt mit einem BRAF-Inhibitor keine hohen Responseraten erreichen. Günstiger sind die Daten einer Tripeltherapie, bei denen ein BRAF-Inhibitor, ein MEK-Inhibitor und ein EGFR-Inhibitor kombiniert werden.

Fortschritte in der endoskopischen Diagnostik

Die Weißlichtendoskopie, unterstützt durch HD- oder Chromoendoskopie ist die diagnostische Basis zur Erkundung des Intestinums. Doch die Forschung macht nicht Halt, sodass inzwischen eine ganze Palette weiterer Verfahren zur Verfügung steht, die die Diagnostik sicherer machen. Dazu gehört das Autofluoreszenz-Imaging (AFI), das sich zum Nachweis von Neoplasien eignet. Denn sie zeigen ein anderes Autofluoreszenzspektrum, so **Prof. M. Götz**, Universitätsklinikum Tübingen. Um die Therapie gastrointestinaler Erkrankungen weiter zu verbessern, müssen die Abläufe im Intestinum noch besser verstanden werden. Laut **PD Dr. M.A. Helmrath**, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, fehlen dafür gute Modelle. Er zeigte faszinierende Methoden, mit denen sich „ein besseres menschliches Intestinum“ entwickeln lässt, etwa mithilfe einer 3D-Zellkultur mit pluripotenten Stammzellen.

Hoffnung für die Leber: FXR-Agonisten und Gallensäuremimetika

FXR-Liganden und Gallensäuremimetika kommen als neue therapeutische Optionen in der Therapie von Lebererkrankungen in Betracht. Man verspricht sich günstige Effekt bei PBC, eventuell auch bei PSC, aber auch bei NAFLD und NASH. Der Bedarf ist groß, denn Ursodesoxycholsäure ist zwar ein äußerst wirksames Medikament bei PBC, und daher erste Wahl in der Therapie. Doch etwa ein Drittel der Patienten spricht nicht an. Für die PSC steht noch immer keine etablierte Therapie zur Verfügung. Als Zweitlinientherapie für Patienten mit PBC, die auf UDCA nicht ansprechen, ist der FXR-Ligand Obeticholsäure möglich – allerdings nicht ohne Nebenwirkungen, so **Prof. M. Trauner**, Medizinische Universität Wien. Die Patienten klagen vor allem über Pruritus. Zudem steigt LDL-Cholesterin an, HDL-Cholesterin sinkt. In der Therapie der PSC wird derzeit unter anderem norUDCA untersucht, die einen cholehepatischen Effekt zeigt. In die europäische multizentrische Phase-II-Studie wurden bislang 164 Patienten rekrutiert. Auch zum Nutzen von norUDCA bei NAFLD laufen Untersuchungen.

Gegen die Fibrose: Pentraxin-2, TGFβ-Blockade und CB-Hemmung

Wie lässt sich eine Leberfibrose behandeln? Auf diese Frage hatte **Prof. D.A. Brenner**, UCSD Health Sciences, La Jolla, einige Antworten auf der Basis experimenteller Untersuchungen parat. So lässt sich mit humanem Serumamyloid P (Pentraxin-2), das bei der Initiierung der Fibrosierung ansetzt, die Fibrozytenaktivierung und die Entwicklung von Leberzirrhose hemmen. Versucht wird auch die Blockade von TGFβ, das den Prozess der Fibrosierung aufrechterhält, indem es Myofibroblasten aktiviert und Kollagenasen hemmt. Auch eine Hemmung von Cannabinoidrezeptoren durch den Antagonisten Rimonabant kann der Entwicklung einer Leberfibrose entgegenwirken.

HCC? Therapiestrategie individuell auswählen!

Die aktuellen Therapiestrategien bei hepatozellulärem Karzinom führte **Prof. J. Bruix**, Universität Barcelona, aus. Einen günstigen Effekt auf das Überleben der Patienten haben Resektion, Transplantation, und Chemoembolisation, aber auch eine medikamentöse Therapie mit Sorafenib. Entscheidend ist die zielgerichtete Wahl für den individuellen Patienten. Für die Radioembolisation, die nachweislich eine Antitumoraktivität zeigt, fehlen noch Daten zum Überleben. Ein hoher Anteil der HCC lässt sich auf die Hepatitis C zurückführen. Erst nachgeordnet kamen andere Ursachen wie Alkohol oder eine Fettleber in Betracht. Mit der erfolgreichen Therapie der Hepatitis C wird sich das ändern, so **PD Dr. J.G. Fitz**, Southwestern Medical Center, Dallas: „NASH wird in den nächsten 10–20 Jahren die führende Indikation für eine Lebertransplantation sein, zumindest in den USA.“

Beim Falk Symposium 200 wurden 3 Posterpreise verliehen:

1. Preis: **C. Günther**, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen: „Influence of the intestinal microbiota on expression of cell death regulators“.
2. Preis: **R. Vasapolli**, Universitätsklinikum Magdeburg: „Modification of inflammatory microRNAs in gastric mucosa by aspirin, NSAIDs and proton pump inhibitors“.
3. Preis: **A. Arslanow**, Universitätsklinikum Homburg Saar: „Two-week protein-enriched low calorie diet (HEPAFAST) shows rapid improvement of fatty liver as assessed by controlled attenuation parameter“.

Wissenschaftliche Organisation

Falk Symposium 199

Prof. Dr. O. Chazouillères, Hôpital Saint-Antoine, Paris (Frankreich)
Prof. Dr. J.M. Llovet, Universität Barcelona (Spanien)
Prof. Dr. D. Moradpour, Universitätsklinikum Lausanne (Schweiz)
Prof. Dr. R. Thimme, Universitätsklinikum Freiburg

Falk Symposium 200

Prof. Dr. M.J. Bruno, Erasmus Medical Center, Rotterdam (Niederlande)
Prof. Dr. E.M. El-Omar, Universität Aberdeen (Schottland)
Prof. Dr. P. Ginès, Universität Barcelona (Spanien)
Prof. Dr. D.K. Podolsky, Southwestern Medical Center, Dallas (USA)
Prof. Dr. J. Schölmerich, Universitätsklinikum Frankfurt

Die Informationen in diesem Newsletter sind ausschließlich für Ärzte und Apotheker bestimmt. Die Inhalte richten sich nach dem Stand der Wissenschaft. Informationen zu Anwendungsgebieten und Dosierung von Arzneimitteln entnehmen Sie bitte den aktuellen Fachinformationen.

Herausgeber:

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61 / 15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

Redaktion:

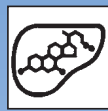
Dr. Beate Fessler (Medizin-Journalistin)
eickhoff kommunikation GmbH
Probsteigasse 15
50670 Köln
Germany

Internationale Symposien und Workshops

*Wissenschaftlicher Dialog
für therapeutischen
Fortschritt*



Workshop
**Communication and System
Relevance in Liver Damage
and Regeneration**
Düsseldorf
21. – 22. Januar 2016



Symposium 203
**XXIV International Bile Acid Meeting:
Bile Acids in Health and Disease**
Düsseldorf
17. – 18. Juni 2016



Symposium 201
**Gut-Liver Interactions:
From IBD to NASH**
Innsbruck, Österreich
11. – 12. März 2016



Symposium 204
**Clinical Hepatology Practice in 2016:
From Science to Therapy**
Birmingham, Großbritannien
2. – 3. September 2016



Symposium 202
**Evolving Therapies in
Clinical Practice in IBD**
Prag, Tschechien
29. – 30. April 2016



Symposium 205
**New Treatment Targets in Gut
and Liver Diseases**
Luzern, Schweiz
21. – 22. Oktober 2016

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Kongressabteilung
Tel.: 0761/1514-125
Fax: 0761/1514-359
E-Mail: symposia@falk-foundation-symposia.org
www.falk-foundation-symposia.org

2016