

Viszeralmedizin 2018

73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie
12. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie gemeinsam mit den Arbeitsgemeinschaften der DGAV

Datum/Ort:

12.–15. September 2018, München

Kongresspräsidenten:

Prof. Dr. med. Wolfgang Schepp, Kongresspräsident DGVS

Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff, Kongresspräsident DGAV

PD Dr. med. Andrea Riphaus, Vorsitzende Sektion Endoskopie

183 Freie Vorträge

193 Kurzvorträge

193 Ösophagus und Magen

- 193 Ösophagus und Magen: Chirurgische Techniken
Freitag, 14. September 2018, 16:30 – 17:34, 22a
- 196 Reflux- und eosinophile Ösophagitis
Donnerstag, 13. September 2018, 17:30 – 18:18, 21b

199 Dünndarm, Dickdarm, Proktologie

- 199 Intestinale Inflammation und Barriere: Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikrobiom
Freitag, 14. September 2018, 08:15 – 09:27, 21b
- 202 Modulatoren der intestinalen Inflammation
Donnerstag, 13. September 2018, 09:35 – 10:47, 21b
- 206 CED: Aktivitätsbeurteilung und therapeutische Interventionen
Donnerstag, 13. September 2018, 15:40 – 16:44, 22b
- 209 CED: Lebensqualität, OP-Ergebnisse und Kosten der Therapie
Donnerstag, 13. September 2018, 16:50 – 18:02, 22b
- 213 CED: Wirksamkeit der Therapie mit Biologika und Biosimilars
Freitag, 14. September 2018, 15:10 – 16:22, 22b
- 216 CED: Neue Optionen der medikamentösen Therapie
Freitag, 14. September 2018, 16:30 – 17:42, 22b
- 221 Dünn- und Dickdarm: Seltene Erkrankungen und neue Techniken
Donnerstag, 13. September 2018, 15:30 – 17:22, 21b
- 227 Divertikelkrankheit, Kolorektalchirurgie und Proktologie
Freitag, 14. September 2018, 12:35 – 13:55, 21b
- 231 Reizdarm, Nahrungsmittelunverträglichkeit, refraktäre Zöliakie
Freitag, 14. September 2018, 15:10 – 16:22, 22a

234 Pankreas

- 234 Pankreas: Sternzellen, Stammzellen, Regeneration
Freitag, 14. September 2018, 14:35 – 15:55, 21a
- 238 Pankreaschirurgie: Technik und Ergebnisse
Donnerstag, 13. September 2018, 14:50 – 16:26, 21a
- 241 Pankreaschirurgie: Postoperative Komplikationen
Donnerstag, 13. September 2018, 16:30 – 17:42, 21a
- 245 Akute und chronische Pankreatitiden und Komplikationsmanagement
Freitag, 14. September 2018, 11:15 – 12:35, 22b

248 Leber und Galle

- 248 Leber: Fibrose, Steatose, Speicherkrankheiten
Donnerstag, 13. September 2018, 09:50 – 11:18, 22a
- 252 Leber: Physiologie, Regeneration, Arzneimittelmetabolismus
Freitag, 14. September 2018, 08:15 – 09:19, 21a
- 255 Prädiktion und Bestimmung von Funktion und Regenerationfähigkeit der (Rest-)Leber
Freitag, 14. September 2018, 12:00 – 13:28, 22a
- 260 Leberchirurgie: Techniken und Outcome
Donnerstag, 13. September 2018, 11:25 – 12:13, 22a
- 262 Lebertransplantation
Donnerstag, 13. September 2018, 12:30 – 14:06, 22a
- 266 Komplikationen der Leberzirrhose: Portale Hypertension, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom
Donnerstag, 13. September 2018, 14:10 – 15:46, 22a
- 271 Komplikationen der Leberzirrhose: Vitamin D-Mangel, hepatische Enzephalopathie, Immunsuppression
Donnerstag, 13. September 2018, 15:50 – 17:10, 22a
- 274 Akut auf chronisches Leberversagen in Forschung und Klinik
Donnerstag, 13. September 2018, 17:15 – 18:03, 22a
- 277 Autoimmune und metabolische Lebererkrankungen: Pathogenese, Diagnostik und Therapie
Freitag, 14. September 2018, 08:15 – 09:51, 22a
- 282 Leber: Steatose und Steatohepatitis
Freitag, 14. September 2018, 14:00 – 15:28, 21b
- 286 Therapie der Hepatitis B und C: Outcome, Grundlagen der Resistenzentwicklung und therapeutische Auswege
Freitag, 14. September 2018, 09:55 – 11:55, 22a

292 Gastroenterologische Onkologie

- 292 Gastrointestinale Tumore: Molekulare und zellbiologische Grundlagen innovativer medikamentöser Therapieansätze 1
Freitag, 14. September 2018, 11:45 – 12:53, 21a
- 295 Gastrointestinale Tumore: Molekulare und zellbiologische Grundlagen innovativer medikamentöser Therapieansätze 2
Freitag, 14. September 2018, 14:00 – 14:56, 22b
- 297 Ösophagus- und Magenkarzinom: Staging, multimodale Therapie und Outcome
Freitag, 14. September 2018, 10:45 – 11:41, 21a
- 300 Ösophagus- und Magenkarzinom: Therapierrelevante Grundlagenforschung
Freitag, 14. September 2018, 12:40 – 13:52, 22b
- 303 Ösophagus- und Magenkarzinom: Risiko- und Prognosefaktoren
Freitag, 14. September 2018, 09:25 – 10:37, 21a
- 307 HCC: Molekulare Grundlagen der Karzinogenese und des therapeutischen Targetings
Donnerstag, 13. September 2018, 12:00 – 13:52, 22b
- 312 Multimodale Therapie des HCC: Ergebnisse und Prognose
Donnerstag, 13. September 2018, 14:00 – 15:36, 22b
- 316 Gallenblasen- und Gallengangskarzinome: Von der Epidemiologie und Pathogenese zur medikamentösen, interventionellen und operativen Therapie
Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:44, 22a
- 321 Pankreaskarzinom: Molekulare und zellbiologische Grundlagen
Donnerstag, 13. September 2018, 12:15 – 13:35, 21a
- 324 Pankreaskarzinom: Neurale Infiltration, Fernmetastasierung, Prognose
Freitag, 14. September 2018, 08:15 – 09:19, 22b
- 327 Pankreastumore
Freitag, 14. September 2018, 13:00 – 14:28, 21a
- 331 Kolorektales Karzinom: Screening, Prävention, molekulare Grundlagen, Biomarker
Donnerstag, 13. September 2018, 13:40 – 14:44, 21a
- 334 Kolorektales Karzinom: Medikamentöse und operative Therapie
Donnerstag, 13. September 2018, 10:55 – 12:07, 21a
- 337 Metastasierung Gastrointestinaler Tumore
Freitag, 14. September 2018, 09:35 – 11:11, 22b

342 Neurogastroenterologie und Motilität

- 342 Neurogastroenterologie und Motilität
Freitag, 14. September 2018, 15:35 – 16:55, 21b

345 Stoffwechsel und Endokrinologie

- 345 Viszeralmedizinische Behandlungsstrategien bei Adipositas
Donnerstag, 13. September 2018, 09:20 – 10:48, 22b
- 349 Mangelernährung, intestinales Versagen
Donnerstag, 13. September 2018, 10:55 – 11:51, 22b

352 Endoskopie und minimalinvasive Chirurgie

- 352 Endoskopische Befunde und Interventionen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt
Freitag, 14. September 2018, 13:35 – 15:03, 22a
- 356 Endoskopische Diagnostik und Therapie am biliären System
Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:28, 21b
- 360 Endoskopische Therapie von Leckagen
Freitag, 14. September 2018, 09:35 – 10:55, 21b
- 363 Erweiterte Diagnostik in der Endoskopie
Donnerstag, 13. September 2018, 13:50 – 15:26, 21b
- 368 Neue Aspekte bei gastrointestinaler Blutung
Donnerstag, 13. September 2018, 09:45 – 10:49, 21a
- 370 ESD: Technik und Ergebnisse
Donnerstag, 13. September 2018, 12:30 – 13:42, 21b
- 374 Vollwandresektion: FTRD und Rendezvous
Donnerstag, 13. September 2018, 10:55 – 12:23, 21b
- 378 Neue Methoden und Aspekte in der Viszeralmedizin
Freitag, 14. September 2018, 16:00 – 16:56, 21a
- 380 Verbesserung der Aus- und Weiterbildung in der Viszeralmedizin
Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:12, 22b

383 Hernien

- 383 Hernien
Freitag, 14. September 2018, 11:00 – 12:28, 21b

387 Klinische Praxis und Versorgungsforschung

- 387 Perioperative Medizin/Versorgungsforschung/Outcome
Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:36, 21a

393 Namenverzeichnis

Freie Vorträge

Autoimmunerkrankungen in der Gastroenterologie: Update 2018

Donnerstag, 13. September 2018, 13:30 – 15:00, Saal 14c

FV01 Weizen Amylase/Trypsin-Inhibitoren verstärken die experimentelle eosinophile Ösophagitis

Autoren Heib V¹, Steinbach F¹, Khan M¹, Schaible P¹, Rosigkeit S², Schuppan D¹

Institut 1 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Institut für Translationale Immunologie, Mainz, Deutschland; 2 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Institut für Immunologie, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668612

Einleitung Die eosinophile Ösophagitis ist eine Th2-vermittelte Entzündung der Speiseröhre, offenbar hervorgerufen durch Nahrungsmittelallergene primär in Weizen, Milch, Ei, Soja, Nüssen oder Fisch. Wir konnten Amylase/Trypsin-Inhibitoren (ATI) bereits als Aktivatoren der intestinalen dendritischen und anderen myeloider Zellen über den Toll-like-Rezeptor 4 identifizieren (Junker Y et al JEM 2012; Zevallos VF et al, Gastroenterology 2017). ATIs machen etwa 3% der Weizenproteine aus und sind gegenüber Verdauungsenzymen hoch resistent. Mäuse, welche eine ATI-haltige Diät erhalten, zeigen eine verstärkte Aktivierung myeloider Zellen sowohl im Darm als auch in den mesenterialen Lymphknoten.

Ziel Ziel war daher, den Einfluss der ATI auf die Entstehung und den Verlauf der experimentellen eosinophilen Ösophagitis zu untersuchen.

Methodik Zunächst wurden die Tiere für 4–6 Wochen auf einer definierten Zein-basierten Diät mit und ohne ATI, entsprechend dem menschlichen Weizenkonsum von 0,5–1,0 g ATI täglich, gehalten. Anschließend erhielten je 10 Balb/c Mäuse eine kutane Immunisierung mit Ovalbumin in Verbindung mit dem Vitamin D3-Analogon MC903. Nach 14 Tagen wurden die Tiere mit dem oral applizierten Allergen (Ovalbumin) provoziert und der Verlauf der EOE nachverfolgt.

Ergebnis Dabei entwickelten die Tiere, die die ATI-haltige Diät erhalten hatten, nach kutaner Immunisierung zunächst eine verstärkte Entzündung der Haut (starke Ohrschwellung (40 vs. 140 µm) und Rötung). Im Ösophagus zeigte sich gegenüber den Kontrolltieren eine signifikant gesteigerte Anzahl von Eosinophilen (8,8/hpf vs. 1,6/hpf) und ein ausgeprägtes Schleimhautödem (30,6 µm vs. 20,7 µm, beides p < 0,05). Die Migration der dendritischen Zellen (CD11c, Langerin, CD103+) in die aurikularen Lymphknoten während der Immunisierung war ebenfalls signifikant erhöht. Diese Versuche zeigen, dass nutritive ATI die experimentelle eosinophile Ösophagitis verstärken. Durch die adjuvante Wirkung der ATI kommt es zu einer vermehrten Migration der intestinalen dendritischen Zellen in die umgebenden Lymphknoten und einer erhöhten Anzahl von Eosinophilen.

Schlussfolgerung Eine ATI-freie Diät könnte somit allergenunabhängig zu einer verminderten Symptomatik bei der EOE und anderen Nahrungsmittelallergien führen.

Helicobacter pylori-Gastritis: Update 2018

Samstag, 15. September 2018, 10:15 – 11:45, Saal 14a

FV02 Helicobacter pylori CagA aktiviert den RHO-Signalweg via DLC1 im Magenkarzinom

Autoren Hinsenkamp I¹, Köhler JP¹, Weiss C², Röcken C³, Vogelmann R¹, Ebert MP¹, Burgermeister E¹

Institut 1 II. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; 2 Abt.

für Medizinische Statistik und Biomathematik Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; 3 Institut für Pathologie Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668613

Einleitung Chronische Infektion der Magenschleimhaut durch das Bakterium *Helicobacter pylori* (HP) stellt einen Risikofaktor für das Magenkarzinom im Menschen dar. „Deleted in liver cancer-1“ (DLC1) ist ein Tumorsuppressor, der RhoGTPasen hemmt, wichtige onkogene „driver“ des diffusen Subtyps des Magenkarzinoms. DLC1 ist oft in Tumoren durch epigenetische Modifikation des Promotors stillgelegt.

Ziele Die Rolle des DLC1 im HP-assoziierten Magenkrebs ist bislang unbekannt. Die Charakterisierung der wechselseitigen Interaktion und Funktion von DLC1 und dem HP-Virulenzfaktor CagA soll deren potentielle klinische Nutzbarkeit aufzeigen.

Methodik Humane Zelllinien des Magenkarzinoms wurden auf den Effekt von DLC1 auf maligne Phänotypen untersucht. Patientengewebe wurde anhand von Immunhistochemie gegen DLC1 gefärbt und mit klinischen Faktoren korreliert.

Ergebnisse DLC1 wurde in humanen Magenkarzinomzellen als verkürzte Proteinvariante DLC1v4 exprimiert, im Gegensatz zur vollständigen DLC1v1 Form in Normalgewebe. Reexpression beider Isoformen hemmte die Migration und förderte die Zelladhäsion ohne Auswirkung auf die Zellteilungsrate. Die CagA-induzierte Aktivierung stress-relevanter Kinasen war reduziert sowie mitogene Signalwege und Hypoxie verändert. CagA und DLC1 interagierten in einem Proteinkomplex, d.h. die protektive Funktion des DLC1 könnte in einer Neutralisation des CagA Virulenzfaktors bestehen. Im gesunden Magen wurde DLC1v1 auch in neuroendokrinen Zellen an der Basis von Magenkorpus und Kardia neben den säurebildenden Belegzellen exprimiert. DLC1+ Zellen waren vermindert in Regionen mit HP-assoziiierter Gastritis und Atrophie. Die DLC1 Expression korrelierte zudem negativ mit zunehmenden Tumorstadium und Dedifferenzierungsgrad in Patienten und Mausmodellen. Chronische HP Infektion reduzierte die *Dlc1* mRNA in C57BL/6 Tieren *in vivo*, und die Transfektion von CagA hemmte den DLC1v1/v4 Promotor in Zellen *in vitro*.

Schlussfolgerung Der Verlust der DLC1 Expression ist ein frühes molekulares Ereignis in der Transformation von normalem zu neoplastischem Gewebe in der Magenschleimhaut. DLC1 könnte daher als potentieller künftiger Biomarker oder Zielstruktur in der Krebsprävention geeignet sein.

Medikamentöse Therapie der CED – gibt es einen Therapiestandard?

Donnerstag, 13. September 2018, 10:00 – 11:30, Saal 14b

FV03 CD1a expressing monocytes as potential therapeutic targets in ulcerative colitis

Authors Al-amodi O¹, Jodeleit H¹, Beigel F², Wolf E³, Gropp R¹, Siebeck M¹

Institute 1 Klinikum der Universität München, Allgemeine-, Visceral- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 2 Klinikum der Universität München, Medizinische Poliklinik II, München, Deutschland; 3 Ludwig Maximilian Universität München, Gene Center, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668614

Background CD1a presents self-lipids to the conventional CD4+ repertoire and thereby induces autoreactive T cells. Phosphatidylcholine (PC) has been identified as an agonistic ligand of CD1a. CD1a expressing monocytes have been identified as a biological marker to discriminate with high sensitivity and specificity between patients with ulcerative colitis (UC) and non-diseased individuals. In this study, the biological activity of CD1a expressing monocytes was examined *in vitro* and CD1a was evaluated as a potential therapeutic target for treatment of UC *in vivo*.

Methods Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from UC patients and non-UC donors were incubated with PC for 2 or 7 days and subjected to flow

cytometric analysis. Frequencies of subsets of CD4+ T cells and CD14+ monocytes (Mo) were determined by flow cytometric analysis. To determine whether the activation of CD4+ T cells was mediated by CD1a, PBMC were additionally incubated with anti CD1a antibodies. The potential of CD1a as a therapeutic target was evaluated in a novel mouse model which is based on NOD/scid IL2Rg^{null} mice reconstituted with peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from UC patients (NSG-UC). NSG-UC mice were treated with anti-CD1a antibodies. Response to treatment was determined by clinical- and histological scores, flow cytometric analysis of human leucocytes from spleen and colon, expression levels of TGFβ1, HGF, IFNγ and TARC and metabolic markers in the serum of mice.

Results Incubation of PBMC with PC resulted in an increase of frequencies of CD1a+ CD14+ Mo at the expense of CCR2, CD86 and TSLPR expressing CD14+ monocytes. The increase of frequencies resulted from proliferation of CD14+ CD14+ Mo. Exposure of CD1a+ CD14+ Mo to PC induced the activation of CD4+ T cells and differentiation of Th1 cells. Both effects were impaired in the presence of anti CD1a antibodies. NSG-UC mice benefitted from treatment with anti-CD1a antibodies as indicated by a reduced clinical-, colon- and histological scores and reduced frequencies of CD1a+ CD14+ monocytes in the colon and spleen of mice.

Conclusion CD1a expressing monocytes might act as sensors and mediators of inflammation in UC. Mice benefitted from the treatment with anti-CD1a antibodies.

CACP: Funktionalität in der Koloproktologie

Freitag, 14. September 2018, 10:30 – 12:00, Saal 5

FV04 Klinisches Outcome und Lebensqualität nach Grazilisplastik: Erfahrungen von 46 Patienten mit benigner und maligner Grunderkrankung

Autoren Grott M¹, Reißfelder C¹, Weiß C², Kienle P³, Rickert A⁴

Institut 1 Uniklinik Mannheim, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland;

2 Uniklinik Mannheim, Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung, Mannheim, Deutschland;

3 Theresienkrankenhaus Mannheim, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland; 4 St. Josefskrankenhaus Heidelberg, Chirurgische Klinik, Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668615

Einleitung Die Grazilisplastik ist eine etablierte Methode zur Therapie von perinealem Fistelleiden. Durch ein perineales Fistelleiden ist der Betroffene mit dem Risiko einer systemischen Infektion bedroht. Daneben ist die Erkrankung mit hohem psychosozialen Leidensdruck assoziiert. Langzeit-Ergebnisse nach Therapie durch eine Grazilisplastik sind rar.

Ziele Primärer Endpunkt ist die Fistelverschlussrate nach Grazilisplastik. Sekundärer Endpunkt ist die Lebensqualität der Betroffenen nach der Operation.

Methodik Retrospektive Auswertung über das interne klinische Dokumentationssystem (EPOS, SAP, Walldorf) über den Zeitraum von 02/2006 bis 01/2016 nach dem OPS-Code für Grazilisplastik (5 – 496.5). Patienten- und OP-Daten wurden erfasst und ausgewertet.

Evaluation von Lebensqualität und klinischem Outcome erfolgte über folgende Fragebögen: die deutsche Version des „Weixner-Score“, des „Fecal Incontinence Score“, des „SF-12“ sowie einen eigenen entworfenen Kurzfragebogen. Patientinnen erhielten zusätzlich die deutsche Version des „Femal Sexual Function Index“, Männer den „International Index of Erectile Function“.

Ergebnis 47 Grazilisplastiken bei 46 Patienten wurden von 02/2006 bis 01/2016 in unserer Klinik durchgeführt. 27 Patienten hatten eine benigne, 19 eine maligne Grunderkrankung. Es wurden 29 (neo-)rektovaginale, 4 pouch-vaginale, 3 perineale, 3 rektovesikale, 3 urethroperineale, 2 urethrorektale, 2 intestinoperineale Fistelleiden therapiert. In 25 von 46 Patienten gelang ein primärer Fistelverschluss durch die Grazilisplastik (53%). 9 Patienten hatten

nach der Operation eine Fistelpersistenz, 12 Patienten ein klinisch apparentes Rezidiv, im Mittel nach 276 Tagen (Median: 180 Tage). 15 Patienten erhielten eine weitere Operation, wovon 9 geheilt werden konnten. Durchschnittliches Follow-up waren 6,2 Jahre. Bei 11 von 47 Grazilisplastiken kam es zu Komplikationen (23%, eine Grad I, eine Grad IIIa und neun Grad IIIb Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation). Kein Patient verstarb an der Operation. **Schlussfolgerung** Die Grazilisplastik ist eine sichere Methode zur Therapie eines perinealen Fistelleidens mit jedoch einer relevanten Komplikationsrate.

CACP: Fächerübergreifende Zusammenarbeit in der Koloproktologie

Freitag, 14. September 2018, 17:00 – 18:30, Saal 5

FV05 Genauigkeit verschiedener Kriterien beim Lymphknotenstaging des Rektumkarzinoms mittels MRT

Autoren Jörn G^{1,2}, Loch F², Taupitz M², Schmidt C², Kreis ME²

Institut 1 Rotes Kreuz Krankenhaus, Bremen, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668616

Einführung Die Genauigkeit des prätherapeutischen Staging von Lymphknoten (cN) beim Rektumkarzinom mittels MRT ist nach wie vor limitiert. Dies hat zur Folge, dass die Indikation zur neoadjuvanten Radiochemotherapie auf der Grundlage ungenauer Diagnostik erfolgt. Vereinzelt erreichten mittels morphologischer MR-Kriterien (Konturveränderung und Signalinhomogenität) eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Güte im Vergleich zum herkömmlichen Kriterium Lymphknotengröße.

Ziel dieser Studie ist es Treffergenauigkeit, Sensitivität und Spezifität des Kriteriums Größe und unterschiedlicher morphologischer Kriterien zur Beurteilung von Lymphknotenmetastasen zu ermitteln und miteinander zu vergleichen.

Material und Methoden Lymphknoten von 60 primär operierten Patienten mit Rektumkarzinom wurden in der präoperativen MRT vermessen und bezüglich Kontur (glatt, lobuliert, spikuliert/undefiniert) und Signalhomogenität (homogen/inhomogen) charakterisiert. Gemäß des Kriteriums Größe galt ein Lymphknoten ab einem Durchmesser von 7,2 mm als metastatisch (cN+). Morphologische Kriterien für Lymphknotenmetastasierung (cN+) waren spikulierte/undefinierte Kontur und inhomogene Signalintensität. Mit der postoperativen Histopathologie als Referenz wurde die Treffergenauigkeit dieser Kriterien berechnet und miteinander verglichen.

Ergebnisse 68,3% der Patienten mit Lymphknotenmetastasen (pN+) wurden durch das Kriterium Größe korrekt identifiziert. Diese Treffergenauigkeit war derjenigen des kombinierten Kriteriums inhomogene Signalintensität und spikulierte/undefinierte Kontur von 76,7% nicht unterlegen (p = 0,096).

Mit diesen Kriterien kam es in 3,3% bzw. 5% zu einem Overstaging und in 28,3% bzw. 18,3% zu einem Understaging. Sensitivitäten und Spezifitäten für Größe und inhomogene Signalintensität kombiniert mit spikulierter/undefinierter Kontur waren 32%/94% und 56%/91%.

Fazit Die Genauigkeit des Lymphknotenstaging konnte durch morphologische Kriterien wie Konturveränderung und Signalinhomogenität nicht verbessert werden. Die Ergebnisse der Studie unterstreichen, dass die Indikation zu einer neoadjuvanten Radiochemotherapie ausschließlich auf der Grundlage eines positiven präoperativen Lymphknotenstatus (cN+) zurückhaltend gestellt werden sollte.

Onkologische Pankreaserkrankungen

Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:30, Saal 14a

FV06 Pankreoduodenektomie im deutschen DGAV StuDoQ|Pankreas Register und im Dutch Pancreatic Cancer Audit: Gemeinsamkeiten und Unterschiede hinsichtlich Indikation, Patientengut, Operationstechnik, Zentralisierung und Ergebnissen

Autoren Mackay TM^{1,2}, Wellner U^{3,4}, Petrova E³, Bausch D³, van Rijssen LB¹, Busch OR¹, Stoop TF¹, Koerkamp BG¹, Besselink MG¹, Keck T³, DGAV StuDoQ|Pankreas und Dutch Pancreatic Cancer Audit

Institut 1 Cancer Center Amsterdam, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, Department of Surgery, Amsterdam, Niederlande; 2 Dutch Pancreatic Cancer Audit, Amsterdam, Niederlande; 3 UKSH Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie, Lübeck, Deutschland; 4 DGAV StuDoQ|Pankreas, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668617

Einleitung Nationale Qualitätsregister ermöglichen eine evidenzbasierte Qualitäts- und Outcome-Bewertung der Pankreaschirurgie. Ziel dieser Studie war ein Vergleich der deutschen (DGAV StuDoQ|Pankreas) und niederländischen (Dutch Pancreatic Cancer Audit, DPCA) Pankreaschirurgie-Register, als Mittel zur externen Datenvalidierung.

Methoden Die Daten von Fällen mit Pankreatoduodenektomie von 2014 bis 2016 wurden anonymisiert aus DGAV StuDoQ|Pankreas und dem Niederländischen Pankreaskarzinom-Audit extrahiert und verglichen.

Ergebnisse Insgesamt wurden 4495 Patienten (2489 Deutsche, 2006 Holländer) eingeschlossen. In Deutschland war die chronische Pankreatitis häufiger als Indikation zur Pankreasresektion. Deutsche Patienten hatten eine höhere ASA-Klasse, aber niederländische Patienten hatten mehr kardiovaskuläre und pulmonale Komorbidität. Niederländische Patienten wurden häufiger minimal invasiven Eingriffen und mesentericoportalen Resektionen unterzogen, deutsche Patienten hingegen öfter multiviszeralen Resektionen. Kein Unterschied wurde in den Raten der postoperativen Pankreasfistel (POPF B/C 14,7% vs. 13,8%, $p = 0,42$), Post-Pankreatektomie Blutung Grad C (PPH C, 4,0% vs. 4,5%, $p = 0,45$) und Krankenhaus-Mortalität (4,3 vs. 3,9%, $p = 0,62$). Es gab Anzeichen für eine stärkere Zentralisierung in den Niederlanden (13% vs. 1% PD in Zentren mit sehr geringem Volumen, $p = 0,001$). Nach multivariabler Analyse war der Krankenhausaufenthalt in Deutschland länger (2,5 Tage Differenz, 95% CI 1,17 – 3,80) und die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Operation war höher (OR 1,54, 95% CI 1,21 – 1,95), während postoperative Pneumonie (OR 0,56, 95% CI 0,37 – 0,86) und Wiederaufnahme (OR 0,39, 95% CI 0,31 – 0,49) seltener als in den Niederlanden waren. Die Krankenhaus-Mortalität wurde von einigen patienten- und operationsseitigen Faktoren einschließlich des Krankenhausaufenthalts beeinflusst, nicht jedoch vom Herkunftsland.

Schlussfolgerung Obwohl die Krankenhausmortalität und die Pankreasfistel- und Hämorrhagieraten ähnlich sind, bestehen hinsichtlich Indikationen, Patientengut, operativen Details und Zentralisation bei Pankreoduodenektomie zwischen Deutschland und den Niederlanden bemerkenswerte Unterschiede.

Intensivmedizin

Donnerstag, 13. September 2018, 10:00 – 11:30, Saal 2

FV07 Cathepsin D reguliert den Schweregrad der akuten Pankreatitis über eine Aktivierung von Cathepsin B und inflammatorischer Zellen

Autoren Aghdassi A¹, John DS¹, Sandler M¹, Weiss FU¹, Reinheckel T², Mayerle J³, Lerch MM¹

Institut 1 Klinik für Innere Medizin A, Greifswald, Deutschland; 2 Universität Freiburg, Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Freiburg,

Deutschland; 3 Ludwigs-Maximilian-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668618

Einleitung Die akute Pankreatitis wird durch vorzeitige Aktivierung sekretorischer Enzyme (Zymogene) und Rekrutierung von Leukozyten in das Pankreas eingeleitet. Eine Schlüsselfunktion hat die intrazelluläre Aktivierung von Trypsinogen durch die lysosomale Protease Cathepsin B (CTSB).

Ziele Wir untersuchten den Einfluss des lysosomalen Enzyms Cathepsin D (CTSD) auf die Proteasenaktivierung und den zellulären Schaden anhand von zwei verschiedenen CTSD-defizienten Mausmodellen. Hierzu wurden ein kompletter (CTSD^{-/-}) und ein Pankreas-spezifischer (CTSD^{fl/fl}/p48^{Cre/+}) knockout für CTSD verwendet.

Methodik Eine akute experimentelle Pankreatitis wurde durch repetitive Caerulein-Injektionen in CTSD^{-/-} und CTSD^{fl/fl}/p48^{Cre/+} Mäusen sowie entsprechenden Wildtyp-Kontrollen induziert. Der Schweregrad der Erkrankung wurde durch Quantifizierung des histologischen Schadens, der Proteasenaktivierung und der einwandernden inflammatorischen Zellen ermittelt. Außerdem wurde die subzelluläre Verteilung von CTSD untersucht. Für ex-vivo Analysen erfolgten Isolationen von Azinus- und Knochenmarkszellen.

Ergebnis CTSD wurde während der akuten Pankreatitis intrazellulär aktiviert. In-vitro konnte gezeigt werden, dass Cathepsin D Pro-CTSB, aber nicht direkt Trypsinogen aktiviert. In CTSD^{fl/fl}/p48^{Cre/+} Mäusen mit Pankreas-spezifischem knockout fand sich nur eine transiente Reduktion des pankreatischen Schadens, wohingegen in CTSD^{-/-} Mäusen die Pankreatitis auch zu späteren Zeitpunkten milder verlief, was auf eine wichtige Rolle von extrapancreatischem CTSD hindeutet. Eine Lipopolysaccharid Stimulation von isolierten Leukozyten aus CTSD^{-/-} Mäusen zeigte eine verminderte pro-inflammatorische Antwort dieser Zellen.

Schlussfolgerung Der Schweregrad der akuten Pankreatitis ist Cathepsin D abhängig. Dabei reguliert CTSD den Verlauf über eine Aktivierung von CTSB und Modulation der pro-inflammatorischen Antwort von Entzündungszellen. Dabei dominiert in der Frühphase der akuten Pankreatitis vor allem azinär exprimiertes CTSD, in der späteren Phase das CTSD aus inflammatorischen Zellen.

Unklare Leberwerterhöhung – was steckt dahinter?

Donnerstag, 13. September 2018, 10:00 – 11:30, Saal 14a

FV08 Etablierung eines Mausmodells für das akut-auf-chronische Leberversagen

Autoren Schwarzkopf KM¹, Rüschenbaum S¹, Muecke M¹, Fuchs S², Messmer M², Bayer M², Hintermann E², Zeuzem S¹, Christen U², Lange C¹

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik I, Frankfurt, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Pharmazentrum Frankfurt/ZAFES, Frankfurt, Deutschland

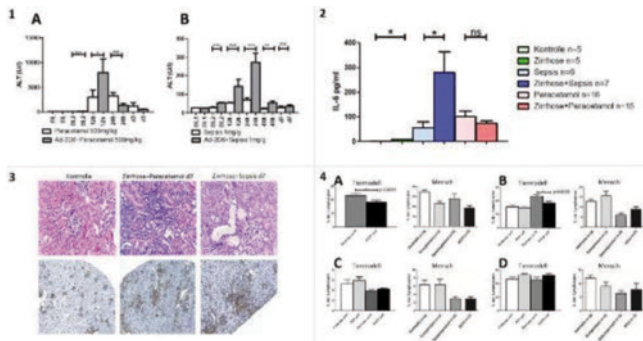
DOI 10.1055/s-0038-1668619

Einleitung Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLV) ist ein hochrelevantes Krankheitsbild, an dessen Entstehung fehlregulierte hepatische und systemische Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Klinisch zeigt sich eine akute schwerwiegende Verschlechterung der Leberfunktion mit begleitendem Versagen extrahepatischer Organe. Bisher sind keine zielgerichteten Therapieoptionen verfügbar.

Ziele Entwicklung eines Mausmodells für das ACLV zur Evaluation von zielgerichteten Therapieoptionen.

Methodik Bei BL6-Mäusen mit einer chronischen Lebererkrankung auf dem Boden einer Autoimmunhepatitis (CYP2D6-induziert) wurde ein zusätzlicher akuter Leberschaden (Paracetamol i.p. oder Stuhlsuspension i.p.) ausgelöst. Serum und Gewebe wurden zu definierten Zeitpunkten entnommen sowie zusätzlich Lymphozyten isoliert. Im Serum erfolgte die Bestimmung von ALT und IL-6, während an den Geweben immunhistochemische Färbungen durchgeführt wurden.

Ergebnisse BL6-Mäuse mit einer chronischen Leberschädigung entwickeln im Vergleich zu naiven Tieren nach Induktion einer zusätzlichen akuten Leberschädigung sowohl einen höheren Leberschaden (ALT 12 h: Paracetamol vs. ACLV $p=0,0046$; ALT 24 h: Sepsis vs. ACLV $p=0,0009$; nekrotische Fläche: Paracetamol vs. ACLV $p=0,047$) als auch eine höhere systemische Inflammation (IL6 24 h: Sepsis vs. ACLV $p=0,038$, Paracetamol vs. ACLV $p=0,2366$). Beim Vergleich der Serumlymphozytenpopulationen zwischen Zirrhose und ACLV durch Paracetamol zeigt sich beim ACLV eine erniedrigte Frequenz der CD4- ($p=0,0095$) und CD8-T-Zellen ($p=0,0095$). Bei Mäusen mit einem ACLV durch Paracetamol zeigt sich histologisch eine relevante Nierenschädigung am distalen Tubulus.



► **Abb. 1** (1) Serum-ALT (2) IL-6 (3) Nierenhistologie (4) Serumlymphozytenpopulationen Tiermodell und Mensch

Schlussfolgerung Im hier präsentierten Mausmodell für das ACLV zeigt sich im Vergleich zur akuten Schädigung ein progredienter Leberschaden, eine erhöhte systemische Inflammation, eine Immundysfunktion sowie ein Nierenschaden. An diesem Mausmodell können zukünftig Therapieoptionen für das ACLV untersucht werden.

Jenseits von Ösophagusvarizen: Komplikationen von Leberzirrhose und portalen Hypertension

Freitag, 14. September 2018, 10:30 – 12:00, Ismar Boas Saal

FV09 Der Verlust der Skelettmuskulatur bei Leberzirrhose ist geschlechtsabhängig und ein Prädiktor für Komplikationen und Tod

Autoren Engemann C^{1,2}, Nonnenmacher I¹, Werlich L³, Moche M³, Ulrich S³, Kaiser T⁴, Krohn S¹, Zeller K¹, Bartels M⁵, Kahn T³, Surov A³, Seehofer D⁵, Schob S⁶, Berg T¹

Institut 1 Uniklinik Leipzig, Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 University College London, Institute for Liver and Digestive Health, London, Vereinigtes Königreich; 3 Uniklinik Leipzig, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Leipzig, Deutschland; 4 Uniklinik Leipzig, Institut für Labormedizin, klinische Chemie and molekulare Diagnostik, Leipzig, Deutschland; 5 Uniklinik Leipzig, Department für Viszeral-, Gefäß-, Thorax- und Transplantchirurgie, Leipzig, Deutschland; 6 Uniklinik Leipzig, Department für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668620

Einleitung Der Verlust der Skelettmuskulatur (Sarkopenie) ist eine Komplikation der Leberzirrhose, die mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert ist. Es ist momentan unklar, mit welcher Verlässlichkeit Muskelparame- ter Zirrhose-assoziierte Komplikationen voraussagen und in welchem Ausmaß das Geschlecht einen Einfluss auf die Prävalenz und das Ausmaß der Sarkopenie hat.

Methodik Insgesamt 795 Patienten, die von März 2001 bis September 2014 an der Universitätsklinik Leipzig zur Lebertransplantation gelistet wurden, konnten eingeschlossen werden (CT +/- 200 Tage). 109 Patienten ohne Lebererkrankung mit CT nach Polytrauma dienten als Kontrollen. Die paraspinale

Muskulatur (PSMI), die Bauchwandmuskulatur (AWMI) und dessen Kombination (SMI) wurden auf Höhe L3/L4 bestimmt und mit der Körpergröße normiert (cm^2/m^2) und mit retrospektiv erhobenen klinischen Parametern korreliert. Aufgrund Unterlegenheit des PSMI und SMI werden hauptsächlich die Werte für den PSMI gezeigt.

Ergebnis Von 795 Patienten hatten 493 (62%) eine alkoholische Zirrhose und 561 (70,6%) waren männlich. Der PSMI aber nicht der AWMI, war nur bei männlichen Patienten mit Child Pugh C, MELD score >25, bakterieller Infektion, SBP, Aszites, hepatorenalem Syndrom (HRS) und hepatischer Enzephalopathie (HE) im Vergleich zur Kontrollpatientensignifikant reduziert. Patienten mit niedriger Muskelmasse ($\text{PSMI} < 24,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) entwickelten früher eine Zirrhose-assoziierte Komplikation. Nach multivariate Cox-Regressions Analyse mit Adjustierung für das Geschlecht, Alter, BMI und MELD war der PSMI ein geschlechtsunabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Tod (HR 0,908; $p < 0,001$) bakteriellen Infektionen (0,959; $p < 0,001$), SBP (HR 0,93, $p = 0,006$), HE (HR 0,934, $p = 0,046$), HRS (HR 0,946, $p = 0,013$) und Varizenblutung (HR 0,935, $p = 0,039$). Das post-Transplant Überleben war von der Muskelmasse vor der Transplantation nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung Diese bisher größte Studie stellt einen Zusammenhang zwischen Verlust der Skelettmuskulatur und dem männlichen Geschlecht her. Entwickeln Patienten mit Zirrhose einen Muskelschwund, dann ist dessen Ausmaß allerdings ein geschlechtsunabhängiger Prädiktor für Komplikationen und Tod. Der PSMI sollte daher in Kombination mit dem MELD score als zukünftiger Prognoseparameter evaluiert werden.

Onkologische Leber- und Gallenwegserkrankungen

Freitag, 14. September 2018, 17:00 – 18:30, Saal 14c

FV10 Die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) als Therapiealternative zu einer systemischen Therapie mit Sorafenib bei Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom: eine Propensity Score-Analyse

Autoren Bettinger D^{1,2,3}, Pinato Dj⁴, Schultheiss M^{1,2}, Büttner N^{1,2}, Neumann-Haefelin C^{1,2}, Boettler T^{1,2}, Grosu AL^{2,5}, Thimme R^{1,2}, Brunner TB⁶, Gkika E^{1,2}

Institut 1 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland; 2 Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; 3 Berta-Ottenstein-Programme, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; 4 Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, London, Vereinigtes Königreich; 5 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Freiburg, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Strahlenheilkunde, Magdeburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668621

Einleitung In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die stereotaktische Bestrahlung (SBRT) von Lebertumoren eine sichere Methode auch bei Patienten mit einem Hepatozellulären Karzinom (HCC) darstellt. Jedoch ist die Rolle der SBRT im Therapiealgorithmus des HCC aktuell noch nicht klar definiert und es fehlen Studien, welche die SBRT mit Sorafenib vergleichen.

Ziel Ziel dieser Studie war es daher, die Effektivität der SBRT im Vergleich zu Sorafenib zu untersuchen.

Methodik Insgesamt wurden 901 HCC-Patienten, die mit Sorafenib an 6 Kliniken in Europa und Asien therapiert wurde eingeschlossen. Des Weiteren wurden 122 SBRT-Patienten aus 13 Zentren in Deutschland und der Schweiz rekrutiert. Die klinischen sowie strahlentherapeutischen Daten wurden in Bezug auf die Endpunkte Gesamtüberleben und dem Auftreten von Nebenwirkungen analysiert. Um die Unterschiede in den Patienten- und Tumorcharakteristika auszugleichen, erfolgte zudem ein Propensity Score Matching.

Ergebnisse Das mediane Überleben der SBRT-Patienten betrug 18,1 [10,3 – 25,9] Monate verglichen mit 8,8 [8,2 – 9,5] Monate bei den mit Sorafenib

behandelten Patienten ($p < 0,001$). Nach dem Propensity Score-Matching und nachdem sich keine signifikanten Unterschiede in den Baseline- und Tumorcharakteristika der Patienten nachweisen ließen, zeigte sich weiterhin ein Überlebensvorteil für die SBRT-Patienten (17,0 [10,8–23,2] Monate vs. 9,6 [8,6–10,7] Monate, $p = 0,005$). Des Weiteren konnten wir in der Subgruppen der extrahepatisch metastasierten Patienten zeigen, dass die SBRT ausschließlich der *intrahepatischen* HCC-Herde zu einem signifikant verbesserten Überleben führte (17,0 vs. 10,0 Monate, $p = 0,012$). Bei Patienten mit einer Pfortaderthrombose zeigte sich jedoch kein signifikanter Überlebensvorteil für die SBRT-behandelten Patienten im Vergleich zu den Sorafenib-Patienten, sondern lediglich ein Trend (9,0 vs. 6,0 Monate, $p = 0,568$).

Schlussfolgerung In dieser internationalen, multizentrischen und retrospektiven Analyse konnten wir nach einem Propensity Score-Matching einen signifikanten Überlebensvorteil für HCC-Patienten nachweisen, die mit einer SBRT behandelt wurden.

Personalisierte Therapiestrategien in der gastrointestinalen Onkologie

Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:30, Saal 14c

FV11 Myeloides Calcineurin fördert die intestinale Tumorentwicklung durch STAT3-abhängige epitheliale Expression von Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Autoren [Peuker K¹](#), [Strigli A¹](#), [Južnič L¹](#), [Matthiesen L¹](#), [Koch M¹](#), [Hampe J^{1,2}](#), [Zeissig S^{1,2}](#)

Institut 1 TU Dresden, Center for Regenerative Therapies, Dresden, Deutschland; 2 Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum, Dresden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668622

Einleitung Kolorektale Adenome und Karzinome (KRKs) weisen eine Störung der Darmbarriere auf, die eine Translokation von Bakterien in das Tumorgebeude ermöglicht. Dies ist verbunden mit einer Aktivierung entzündungsassoziiertes, onkogenen Signalwege auf der Ebene des intestinalen Epithels, wie beispielsweise des inflammatorischen Calcineurin und *Nuclear factor of activated T cells* (NFAT)-Signalweges, die das Tumorstadium aktiv fördern.

Ziele Da Calcineurin und NFAT auch in myeloiden Tumor-infiltrierenden Zellen exprimiert werden, untersuchten wir potentielle synergistische Effekte von epitheliale und myeloidem Calcineurin in der intestinalen Tumorentstehung.

Methodik Mäuse mit konditionaler Deletion von Calcineurin und NFAT in myeloiden Zellen wurden im Modell genetisch-induzierter (*Apc^{Min/+}*) intestinaler Tumore untersucht.

Ergebnisse Untersuchungen im Mausmodell zeigten eine Mikrobiota-abhängige Aktivierung von Calcineurin und NFAT in myeloiden Tumor-infiltrierenden Zellen. Genexpressionsanalysen und funktionelle Studien konnten zeigen, dass die intestinale Mikrobiota in Calcineurin- und NFAT-abhängiger Weise die Transkription von IL-6 in Tumor-infiltrierenden myeloiden Zellen fördert. IL-6 wiederum führte zur Aktivierung von STAT3 auf Ebene des intestinalen Epithels und zur Expression von STAT3-Zielgenen, die die Tumorstadium fördern und den Zelltod inhibierten. Während Tiere mit myeloider Deletion von Calcineurin daher eine reduzierte IL-6-Expression und ein reduziertes Tumorstadium aufwiesen, führte die Gabe von rekombinantem IL-6 zur Normalisierung des Tumorstadiums in diesen Tieren. Neben diesen direkten Effekten auf Tumorzellen regulierte myeloides Calcineurin in STAT3-abhängiger Weise auch die Expression von Checkpoint-Inhibitoren auf Ebene des intestinalen Epithels, was mit einer verminderten Aktivierung und Infiltration von zytotoxischen T-Zellen verbunden war.

Schlussfolgerung Myeloides Calcineurin und NFAT fördern das intestinale Tumorstadium durch Zytokin-abhängige direkte Effekte auf das Tumorepithel und durch Steuerung der epithelialen Expression von Checkpoint-Inhibitoren und Blockade der anti-tumoralen Immunantwort.

Gastrointestinale Motilitäts- und Entleerungsstörungen

Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:30, Saal 3

FV12 Die *Isc/p115-RhoGEF*-Expression ist essentiell für die GDNF-vermittelte Aktivierung der PAK1-JNK-Achse in den murinen enterischen Gliazellen und die damit verbundene Proliferationsantwort

Autoren [Zizer E¹](#), [Tasdogan A¹](#), [Seufferlein T¹](#), [Wagner M¹](#), [Bartz J¹](#)

Institut 1 Uniklinik Ulm, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668623

Einleitung In unseren Vorarbeiten konnte bereits im *Isc/p115-RhoGEF*-defizienten Mausmodell ein Achalasie-ähnlicher Phänotyp charakterisiert werden. Zu den markantesten Eigenschaften des dazugehörigen enterischen Nervensystems gehört eine ausgeprägte Hypointerversion aber auch Hypoglyose. Die enterischen Gliazellen sind hierbei der Hauptexpressionsort für *Isc/p115-RhoGEF* im murinen Nervensystem.

Ziel Evaluation der *Isc/p115-RhoGEF* gekoppelten Signalkaskade in den murinen Gliazellen.

Methodik Untersuchung der GDNF-Stimulation-gekoppelten intrazellulären Signalkaskade in den isolierten enterischen Gliazellen mit/ohne *Isc/p115-RhoGEF*-Expression mittels Proliferationskurven, immunhistochemischer Methoden, sowie Western-Blot- und rtPCR-Analysen der beteiligten (Zellzyklus-)Faktoren.

Ergebnis Fehlende *Isc/p115-RhoGEF*-Expression und die damit verbundene fehlende RhoA-Aktivierung führen nach 12 d zu einer signifikant schwächeren Proliferationsantwort der Gliazellen auf GDNF-Stimulation. Anhand der Western-Blot- und rt-PCR-Analysen für *Isc/p115-RhoGEF*-Expression mit der konsekutiven RhoA-Aktivierung konnte dafür auch eine wesentliche Rolle in der PAK1-JNK-Signalkaskade mit signifikant stärkerer Expression von Zellzyklus-stimulierenden Faktoren wie *ppm1 d* und *ccnd3* ermittelt werden. Im Weiteren konnten wir feststellen, dass das Fehlen der *Isc/p115-RhoGEF*-Expression und fehlende RhoA-Aktivierung wiederum in verstärkter Expression von ATR- und *p53* resultieren mit konsekutivem G1/0-Zellzyklusarrest.

Schlussfolgerung Erstmals konnte die Rolle von *Isc/p115-RhoGEF* und der RhoA-Aktivierung für die GDNF-vermittelte Proliferation der Gliazellen über die verstärkte Aktivität in der PAK1-JNK-Achse gezeigt werden. Im Wesentlichen resultiert hierbei die verstärkte Proliferationsantwort aus signifikant stärkerer Expression von Zellzyklusstimulierenden Faktoren *ppm1 d* und *ccnd3*, sowie Hemmung des ATR/*p53*-vermitteltem G1/0-Arrests.

Reizdarmsyndrom

Donnerstag, 13. September 2018, 15:30 – 17:00, Saal 13b

FV13 Aktive Pflanzeninhaltsstoffe aus Kamillenblüten- und Kaffeebohlextrakt tragen zur spasmolytischen und antiinflammatorischen Wirkung eines traditionellen pflanzlichen Arzneimittels bei

Autoren [Weber L^{1,2}](#), [Hammoud D³](#), [Goos KH²](#), [Nieber K⁴](#), [Arnhold J¹](#), [Vissiennon C^{1,2}](#)

Institut 1 Universität Leipzig, Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Leipzig, Deutschland; 2 Repha GmbH Biologische Arzneimittel, Langenhagen, Deutschland; 3 Inter-Regional University of Industrial Engineering, Biotechnologies and Applied Sciences (IRGIB Africa University), Cotonou, Benin; 4 Universität Leipzig, Institut für Pharmazie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668624

Das traditionelle pflanzliche Arzneimittel Myrrhinil-intest[®] wird seit Jahrzehnten zur Behandlung verschiedener gastrointestinaler Erkrankungen eingesetzt. Eine klinische Studie empfiehlt den Einsatz des Kombinationspräparats aus Myrrhe (*Commiphora molmol* E.), Kamillenblüten (*Matricaria chamomilla* L.)

und Kaffeekohle (*Coffea Arabica* L.) in der Remissionserhaltung bei CED [1]. Pharmakologische Untersuchungen zeigten immunmodellierende und spasmolytische Effekte der pflanzlichen Komponenten [2]. Bisher ist jedoch nicht vollständig geklärt welche aktiven Pflanzeninhaltsstoffe die Wirkung des Präparates bedingen.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war die Identifizierung anti-inflammatorisch und spasmolytisch aktiver Pflanzeninhaltsstoffe.

Mit einer HPLC/LC-MS Analyse wurden relevante sekundäre Pflanzenstoffe identifiziert. Anschließend wurden die Effekte von Apigenin (API), Trigonellin (TRI), Koffein (CAF), Chlorogensäure (3-CQA), sowie ihren Isomeren Krypto- und Neochlorogensäure (4-CQA und 5-CQA) auf die Darmmotilität durch isometrische Kontraktionsmessungen an Dünndarmpräparaten der Ratte untersucht. Darüber hinaus wurden die Einflüsse der genannten Stoffe auf die Cytokin- (IL-6, TNF-alpha) und Chemokinfreisetzung (MCP-1) aus LPS-stimulierten, humanen Makrophagen (THP-1) mittels ELISA evaluiert. Nimodipin und Budesonid dienten als Positivkontrolle.

API zeigte eine inhibierende Wirkung auf Acetylcholin-induzierte Kontraktionen am Rattendarm, was die spasmolytischen Effekte der Substanz bestätigt ($IC_{50} = 31,1 \mu M$). API, TRI, 3-CQA, 4-CQA und 5-CQA bewirkten eine Inhibition der TNF-alpha Ausschüttung aus aktivierten Makrophagen. Die größten Effekte zeigten 4-CQA ($IC_{50} = 20,7 \mu M$) und API ($IC_{50} = 14,3 \mu M$). Die beiden Substanzen hemmten außerdem die Freisetzung von IL-6 (4-CQA $IC_{50} = 43,3 \mu M$; API $IC_{50} = 12,8 \mu M$) und MCP-1 (4-CQA $IC_{50} = 15,5 \mu M$; API $IC_{50} = 10,4 \mu M$). Die vorliegenden Ergebnisse untermauern den Einsatz von Myrrhinil-intest® in der Therapie entzündlicher Erkrankungen des Darms und identifizieren Apigenin und Kryptochlorogensäure als aktive Inhaltsstoffe, die zur anti-entzündlichen und spasmolytischen Wirkung beitragen.

[1] Langhorst J et al. *Alimentar Pharmacol Ther.* 2013; 38 (5):490 – 500.

[2] Vissinon C et al. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167 (7 – 8):169 – 176.

Zöliakie und Glutenintoleranz

Freitag, 14. September 2018, 10:30 – 12:00, Saal 11

FV14 Validierung eines G12-basierten semiquantitativen Lateral-Flow Immunoassays (LFI) zum Monitoring einer glutenfreien Ernährung

Autoren Farrag K¹, Böcher A², Helmschrodt A², Berger C², Mavrommatakis I¹, Armbruster FP², Stein J¹

Institut 1 DGD Kliniken Sachsenhausen, Gastroenterology and Clinical Nutrition, Frankfurt/Main, Deutschland; 2 Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668625

Einleitung Die konsequente Einhaltung einer glutenfreien Ernährung gilt bis heute als einzige effektive Therapie der Zöliakie. Bis heute fehlen allerdings geeignete Marker zur Kontrolle der Diät-Adhärenz und/oder zur Überprüfung etwaiger Glutenkontaminanten, da die in der serologischen Diagnostik eingesetzten IgA- und IgG-basierten Antikörpertests unter einer glutenfreien Diät einen zu prozessierten Abfall aufweisen (bis 1 Jahr).

Ziel/Methodik Basierend auf einem monoklonalen Antikörper (G12) wurde ein Lateral-Flow Immunoassay (LFI) zum Nachweis der immunogenen Gliadinpeptide (GIP) im Urin validiert. Spezifität und Sensitivität wurde an 16 gesunden Probanden unter glutenfreier Ernährung mit nachfolgender Glutenbelastung (2 Scheiben Weizenbrot) ermittelt.

Ergebnis Die Nachweisgrenze des LFI lag bei 2,2 ng GIP/ml Urin. Im untersuchten Probandenkollektiv zeigte der Nachweis von GIP im Urin eine signifikant positive Korrelation mit der verzehrten Glutenmenge. Die Glutenbelastung war bereits 3 Stunden nach dem einmaligen Verzehr von Gluten im Urin nachweisbar und persistierte mind. 6 bis max. 12 Stunden.

Schlussfolgerung Der vorgestellte LFI ermöglicht somit erstmals ein zeitnahes Monitoring der Einhaltung einer glutenfreien Ernährung bzw. den Nachweis

von etwaigen Glutenkontaminanten innerhalb von 3–6 Stunden nach dem Verzehr von Gluten.

Bilio-pankreatische Erkrankungen – Diagnostik und Therapie

Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:30, Saal 13b

FV15 Programmierte Ballondilatationen bei dominanten Stenosen verbessern das transplantations-freie Überleben von Patienten mit Primär sklerosierender Cholangitis

Autoren Rupp C¹, Hippchen T², Klötters-Plachky P², Schaible A³, Koschny R¹, Stiehl A², Gotthardt D², Sauer P¹

Institut 1 Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin IV/IEZ, Heidelberg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin IV, Heidelberg, Deutschland; 3 Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, Interdisziplinäres Endoskopiezentrum (IEZ), Heidelberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668626

Einleitung Die endoskopische Therapie von dominanten Stenosen (DS) wird für symptomatische Patienten mit Primär sklerosierender Cholangitis (PSC) empfohlen.

Ziele Vergleich eines regelmäßigen endoskopischen Überwachungs- und Therapieprotokoll bei PSC-Patienten im Gegensatz zu Patienten mit endoskopischer Therapie nur bei symptomatischer Cholestase/Cholangitis.

Methodik Prospektive Kohortenstudie über den Zeitraum 1987–2016. Zu Beginn der Studie wurde die PSC bei allen Patienten mittels ERC gesichert. Im Anschluss wurde allen Patienten ein programmiertes endoskopisches Überwachungsprogramm mit jährlichen Kontroll-ERCs empfohlen. Bei Nachweis einer DS erfolgten wiederholte Ballondilatationen bis zur morphologischen Resolution der DS. Patienten, welche sich diesem programmierten Programm nicht anschlossen wurden klinisch, laborchemisch und bildmorphologisch (Ultraschall/MRT) überwacht und erhielten ERCs nur bei symptomatischer Cholestase/Cholangitis.

Ergebnis Insgesamt wurden 286 PSC Patienten eingeschlossen. 133 (46,5%) Patienten folgten dem empfohlenen endoskopischen Überwachungs- und Therapieprotokoll (Gruppe A). Die übrigen 153 (53,5%) Patienten erhielten eine ERC nur bei symptomatischer Cholestase/Cholangitis (Gruppe B). Zu Beginn der Studie gab es keinerlei Unterschied hinsichtlich der klinischen oder laborchemischen Parameter. Am Ende des fast dreißigjährigen Beobachtungszeitraumes zeigte sich ein signifikant längeres transplantations-freies Überleben für Gruppe A verglichen mit Gruppe B (Median: 17,9 vs. 15,2 Jahre; log-rank: $p = 0,008$). In der Subgruppen-Analyse bestand der vorteilhafte Effekt nur bei Patienten mit DS (17,8 vs. 11,1 Jahre; log-rank: $p < 0,001$), nicht jedoch bei Patienten ohne DS (21,0 vs. 18,7 Jahre; log-rank: $p = 0,8$). Die multivariate Regressionsanalyse bestätigt CED ($p = 0,03$), DS ($p = 0,006$), höheren Mayo Risk Score ($p = 0,02$) und Teilnahme an der programmierten Endoskopie ($p = 0,005$) als unabhängige Risikofaktoren für ein längeres transplantations-freies Überleben.

Schlussfolgerung Eine programmierte endoskopische Überwachungs- und Therapiestrategie mit wiederholten Ballondilatationen bis zur morphologischen Resolution einer DS verbessert das transplantations-freie Überleben von Patienten mit PSC.

FV16 Verwendung eines zusätzlichen externen Arbeitskanals (AWC) zur verbesserten endoskopischen Großflächenresektion

Autoren Walter B¹, Schmidbauer S¹, Hann A¹, Meining A¹

Institut 1 Klinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668627

Einleitung Die en-bloc Abtragung flacher Polypen >2 cm oder von Frühkarzinomen ist eine Herausforderung. Die Durchführung einer endoskopischen Mukosaresektion in piece-meal Technik erlaubt in vielen Fällen ein zufriedenstellendes Ergebnis, jedoch bleibt die Vollständigkeit der Abtragung unklar. Eine endoskopische Submukosadisektion ist dagegen zeitaufwändig und mit einem höheren Perforationsrisiko behaftet. Allen Herangehensweisen ist gemein, dass kein bi-manuelles Arbeiten möglich ist. Verfügbare 2-Kanal Endoskope sind nicht in allen Zentren vorhanden und weisen einen nur geringen Abstand zwischen den Arbeitskanälen auf.

Methodik Wir berichten über unsere Erfahrungen in der Verwendung eines neuen zusätzlichen externen Arbeitskanals (additional working channel, AWC) (Ovesco, Tübingen). Es wurden ESD und EMR in einer modifizierten „grasp and snare“ Technik durchgeführt. Der AWC, durch den ein zusätzliches Instrument eingeführt werden kann, wird an der Spitze des Endoskops befestigt und der Abstand zum integrierten Endoskop-Arbeitskanal angepasst.

Ergebnis Es wurde bei 4 Patienten eine EMR und bei 4 Patienten eine ESD mit einer mittleren Untersuchungszeit von 68,5 min durchgeführt (Tab. 1). Komplikationen traten in Form einer akuten arteriellen Blutung direkt nach EMR in zwei Fällen auf. Es traten keine Perforationen oder verzögerte Blutungsereignisse auf.

Tab. 1

Technik	Lokalisation	Größe (max.)	Histologie
EMR	Magen Hinterwand	31 mm	LGIEN, R0
EMR	Colon ascendens	45 mm	LGIEN, 3 Fragmente
EMR	Colon transversum	42 mm	HGIEN, R0
EMR	Colon sigmoideum	45 mm	LGIEN, 2 Fragmente
ESD	Magen, große Kurvatur	17 mm	pT1a, R0, low risk
ESD	Magen, Hinterwand	37 mm	pT1a, R0, low risk
ESD	Rektum	37 mm	pT1, R0, low risk
ESD	Rektum	33 mm	HGIEN, R0

Schlussfolgerung Basierend auf den bisherigen Erfahrungen können wir schlussfolgern, dass ein neuer externer zusätzlicher Arbeitskanal (AWC) die endoskopische en-bloc Resektion von großen Befunden ermöglicht. Die möglichen Vorteile liegen in der Verwendbarkeit sowohl für ESD als auch EMR, in der Möglichkeit eines bi-manuellen Arbeitens ohne die Verwendung eines 2-Kanal-Endoskops und der individuellen Anpassbarkeit des Abstands der Arbeitskanäle zueinander.

Komplikationen in der Endoskopie: Wie vermeiden – wie behandeln?

Freitag, 14. September 2018, 08:30 – 10:00, Saal 13a

FV17 APP – das Amberger Perforations Projekt: Grundlage für die Etablierung eines interdisziplinären Komplikationserfassungs- und Managementprogramms

Autoren Decassian T¹, Dauer M¹

Institut 1 Klinikum St. Marien, Innere Medizin 2, Amberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668628

Einleitung Es ist ein Paradigmenwechsel bei der Therapie der iatrogenen gastrointestinalen Perforation hin zu einer primär endoskopischen Versorgung festzustellen.

Ziele Das APP wurde zur Etablierung des Konzeptes in der eigenen Klinik und zur fortlaufenden Evaluation der Ergebnisse initiiert.

Methodik Sämtliche Perforationen bei allen konsekutiven gastrointestinalen Endoskopien von 1/2014 bis 12/2017 wurden dokumentiert und evaluiert. Hausinterne SOPs wurden erstellt und kommuniziert. Grundsätzlich wurde der primäre endoskopische Perforationsverschluss angestrebt, stets im interdisziplinären Konsens mit der Viszeralchirurgie.

Ergebnis Es kam im Beobachtungszeitraum zu 24 Perforationen bei 18.627 konsekutiven Endoskopien (0,13%).

- ÖGD + Push-Enteroskopie: 0,07%
- Koloskopie diagnostisch: 0,04%
- Polypektomie (mit ESD): 0,25%
- ERCP: 0,59%
- EUS: 0,16%.

Fälle mit bildgebendem Nachweis freier Luft ohne erkennbare Perforation waren gleich häufig wie Perforationen: 12 Post-Polypektomiesyndrome und 12 Ereignisse nach ERCP mit EPT (Grad 4 nach Stapfer-Klassifikation). Die Diagnose erfolgte zu 96% (23/24) innerhalb von 12 h (davon 20/24 sofort bei Eintreten) und in 1 Fall verzögert nach >36 h.

Die Therapiemodalitäten waren:

- primär operativ: 3
- primär konservativ: 3 (1 mit CT-gezielter Drainage)
- keine Therapie: 1 (Fall mit verzögerter Wiedervorstellung)
- primär endoskopisch: 17 (4 x Clips konventionell, 10 x OTSC, 3 x SEMS).

Die Letalität lag bei 4% (1/24) (Fall ohne Therapie bei verzögerter Wiedervorstellung). In 3 Fällen war sekundär ein operatives Vorgehen erforderlich, so dass insgesamt in 25% (6/24) eine chirurgische Therapie erfolgte. Die endoskopische Therapie war primär technisch erfolgreich in 94% (16/17) bei einem klinischen Erfolg von 88% (14/16).

Schlussfolgerung Die endoskopische Therapie iatrogenen Perforationen ist im klinischen Alltag sicher und erfolgreich umsetzbar. Entscheidender Erfolgsfaktor ist die kurze Zeitdauer bis zum Verschluss. Auf Basis der Ergebnisse wurde ein umfassendes Komplikationserfassungs- und Management-System (KEMS) für die Endoskopie ab 2016 in unserer Klinik etabliert (integriert im Befundstellungssystem und im KISS).

Endoskopischer Ultraschall: State of the Art – aktuelle Standards

Freitag, 14. September 2018, 10:30 – 12:00, Saal 13a

FV18 Retrospektive multizentrische Analyse der Erfolgs- und Komplikationsraten selbstexpandierender Metallstents in der endoskopischen Versorgung peripankreatischer Flüssigkeitsverhalte

Autoren Zeissig S¹, Sulk S¹, Brückner S¹, Schmelz R¹, Babatz J¹, Berning M¹, Kirsch C¹, Pannach S¹, Matthes K¹, Hohmann M¹, Arsova M¹, Reichel S², Ellrichmann M³, Arlt A³, Will U², Hampe J¹

Institut 1 Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik I, Dresden, Deutschland; 2 SRH Waldklinikum Gera, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Allgemeine Innere Medizin, Gera, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668629

Einleitung Selbstexpandierende Metallstents (lumen-apposing self-expanding metal stents (LAMS)) werden in zunehmenden Maße für die endoskopische Versorgung von peripankreatischen Flüssigkeitsverhalten (PFCs) genutzt. Aktuelle Daten kleinerer Fallserien zeigten jedoch signifikante Raten schwerer Blutungen nach LAMS-Intervention, wobei Blutungsereignisse teils deutlich verzögert nach endoskopischer Intervention auftraten. Entsprechend stellten diese Daten die Sicherheit von LAMS in der endoskopischen Versorgung von PFCs in Frage.

Ziele Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der endoskopischen und klinischen Erfolgsrate sowie des Komplikationsprofils von LAMS in einer großen, retrospektiven, multizentrischen Analyse.

Methodik Retrospektive Analyse aller LAMS-Interventionen zur Versorgung von PFCs an 3 tertiären Zentren (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Universitätsklinikum Dresden, SRH Waldklinikum Gera) zwischen 2014 und 2017.

Ergebnis Die Analyse umfasste 260 LAMS-Interventionen bei 219 Patienten, von denen 126 Patienten Pseudozysten (PPCs) und 93 Patienten peripankreatische Nekrosen (walled-off necrosis (WON)) aufwiesen. Die technische Erfolgsrate betrug 96% und die klinische Erfolgsrate 93%. Die Erfolgsraten bei PPCs und WONs unterschieden sich nicht. Die Stentliegedauer betrug im Median 71 Tage (Interquartilabstand 32 – 97 Tage). 13% der Patienten (30/219) erhielten mehr als einen LAMS. Endoskopische Nekrosektomien wurden bei 57% der Patienten mit WON (53/93) durchgeführt. Häufige Komplikationen umfassten Stentverschlüsse (10%) und Stent-Migrationen oder -Dislokationen (6%). Blutungen traten bei 3% der Patienten auf (6/219) und es zeigte sich kein gehäuftes Auftreten später Blutungen nach LAMS-Anlage. Vier Patienten (2%) zeigten eine schwere Blutung, definiert als Notwendigkeit einer Erythrozytentransfusion, einer radiologischen Intervention oder einer Überwachung auf Intensivstation. Tödliche Blutungen traten nicht auf.

Schlussfolgerung Die Daten dieser bislang größten retrospektiven Analyse von LAMS-Interventionen bei PFCs belegen die Sicherheit von LAMS in der endoskopischen Versorgung peripankreatischer Flüssigkeitsverhalte.

Stellenwert des Endoskopikers bei funktionellen Erkrankungen am GI-Trakt

Freitag, 14. September 2018, 17:00 – 18:30, Saal 2

FV19 Bei nicht kardialen Thoraxschmerz (NCCP) durch hyperkontraktile Ösophagusmotilitätsstörungen ist die perorale endoskopische Myotomie (POEM) eine effektive Behandlungsoption

Autoren Albers D¹, Frieling T², Dakkak D¹, Kuhlbusch-Zicklam R², Toex U³, Schumacher B¹

Institut 1 Elisabeth-Krankenhaus Essen, Gastroenterologie, Essen, Deutschland; 2 Helios-Klinikum Krefeld, Gastroenterologie, Krefeld, Deutschland; 3 Universitätsklinik Köln, Gastroenterologie, Köln, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668630

Einleitung Der nicht-kardiale Thoraxschmerz (NCCP) ist gekennzeichnet durch rezidivierende, thorakale Schmerzen ohne Nachweis einer koronaren Herzkrankheit. Die hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen bilden hier eine Subgruppe, für die bisher keine zufriedenstellende Behandlungsoption existiert. In den letzten Jahren wurde die perorale endoskopische Myotomie (POEM) in der Behandlung der Achalasie etabliert, es gibt jedoch noch keine ausreichenden Daten zur Effektivität der POEM bei hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen.

Methodik In der prospektiven Studie wurden 18 Patienten (weiblich n=8, Alter 63,2±13,2 Jahre) mit NCCP und hyperkontraktilen Ösophagusmotilitätsstörungen (Achalasie Typ III n=9, Jackhammer-Ösophagus n=9, distaler Ösophagusspasmus n=1) eingeschlossen. Jeder Patient erhielt eine standardisierte Diagnostik mittels Ösophagogastroduodenoskopie, hochauflösender Ösophagusmanometrie, 24-h-pH-Metrie sowohl vor, als auch drei Wochen nach dem Eingriff. Die Symptome der Patienten wurden vor dem Eingriff, drei Wochen nach dem Eingriff und anschließend alle 6 Monate mittels Eckardt-Score erfasst. Die POEM wurde standardisiert mittels Hybridknife (Erbe, Tübingen, Deutschland) in Form der Myotomie des manometrisch identifizierten, hyperkontraktilen Areals im tubulären Ösophagus inklusive des unteren Ösophagussphinkters durchgeführt.

Ergebnis 15 von 18 Patienten (83,3%) zeigten einen klinischen Therapieerfolg definiert als Eckardt-Score ≤ 3 (Eckardt Score präe-POEM 7,9 ± 1,4; nach drei Wochen 1,8 ± 1,8; nach sechs Monaten 2,3 ± 2,9; nach max. follow-up von 10,5 ± 10 Monaten 1,9 ± 2). Wir sahen eine signifikante Reduktion des IRP (prä-POEM 22,8 ± 17,8 mm Hg; post-POEM 12,9 ± 14,7 mm Hg) und des DCI (prä-POEM 4208 ± 3334 mm Hg*s*cm, post-POEM 1133 ± 1017 mm Hg*s*cm. Periinterventionell traten zwei moderate Komplikationen (nach AS-GE lexicon severity grading system) auf, die konservativ beherrscht wurden. Postinterventionell kam es in einem Fall zu einer Refluxösophagitis Stadium B (LA-Klassifikation). Zwei Patienten erhielten aufgrund persistierender hyperkontraktiler Segmente einen Zweiteingriff.

Schlussfolgerung Bei Patienten mit NCCP durch hyperkontraktile Ösophagusmotilitätsstörungen ist POEM eine effektive und sichere Therapieoption.

Diagnostik in der Endoskopie: Neue Möglichkeiten der Magnifikation

Freitag, 14. September 2018, 17:00 – 18:30, Ismar Boas Saal

FV20 Eine computergestützte automatische Polypencharakterisierung im Kolorektum- Ergebnisse der COACH Studie

Autoren Klare P¹, Renner J², Phlipsen H¹, Haller B³, Saint-Hill-Febles Y⁴, Mateus D⁴, Navab N⁴, Poszler A¹, Adelhafez M¹, Schmid RM¹, Delius S von⁵, Ponchon T⁶, Navarro-Avila F⁴

Institut 1 Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Munich, Deutschland; 2 Technische Uni München, Klinik für Innere Medizinische II, Munich, Deutschland; 3 Technische Universität München, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, München, Deutschland; 4 Technische Uni München, Chair for Computer Aided Medical Procedures and Augmented Reality, Munich, Deutschland; 5 RoMed Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Deutschland; 6 Edouard Herriot Hospital Lyon, Department of Endoscopy and Gastroenterology, Pavillon L, Lyon, Frankreich
DOI 10.1055/s-0038-1668631

Einleitung und Ziele Unter optischer Polypencharakterisierung versteht man die Vorhersage von histopathologischen Diagnosen anhand von optisch-endoskopischen Kriterien. Die Treffergenauigkeit (Accuracy) dieser optischen Diagnosen variiert stark zwischen den Anwendern. Eine computergestützte automatische Polypencharakterisierung (CAP) wurde anhand von hochauflösenden endoskopischen Verfahren bereits untersucht. Hochauflösende Endoskope sind in Europa jedoch nur selten verfügbar. Ein CAP Ansatz anhand von standard-auflösenden Endoskopen ist daher wünschenswert. Wir präsentieren hier die Etablierung eines derartigen Programms.

Methodik Bei 250 Patienten wurden insgesamt 788 Polypenbilder angefertigt. In allen Fällen wurden Koloskope der Serie Olympus Evis Exera[®] III verwendet. Der HD-Weißlicht- sowie NBI-Modus wurden zur Polypenfotografie verwendet. Alle Polypen wurden pathologischen Beurteilung versandt und die pathologischen Diagnosen als Goldstandard verwendet. Zur Herstellung des CAP Computerprogramms wurden 602 Bilder für das maschinelle Lernen eingesetzt. Das CAP Programm wurde dann an 186 Bildern von 100 Polypen getestet. Hierfür wurden die CAP basierten Vorhersagen mit den echten Diagnosen verglichen. Zwei Experten fertigten zudem Vorhersagen der Polypendiagnosen von denselben Polypenbilder an. Primärer Endpunkt der Studie war die Accuracy der CAP basierten Diagnosen.

Ergebnis Die Accuracy der CAP-basierten Vorhersagen betrug 78,0%. Die Sensitivität und negative prädiktive Wert (NPV) der Vorhersage „Adenom“ durch das Computerprogramm betragen 92,3% und 88,2%. Im „high-confidence Setting“ zeigte das Computerprogramm einen NPV von 89,7%. Die Accuracy der beiden Experten betragen 84,0% und 77,0%. Die Accuracy des CAP basierten Vorhersagen unterschied sich nicht signifikant gegenüber der Accuracy der Experten (p = 0,307 und p = 1,000).

Schlussfolgerung Wir konnten ein Computerprogramm zur Bestimmung von optischen Polypendiagnosen herstellen. Die CAP-basierte Accuracy von optischen Diagnosen erzielte bereits gute Werte. Verglichen mit Experten schnitt das CAP Programm nicht wesentlich schlechter ab. Das CAP Konzept für standard-auflösende Endoskope ist somit ein vielversprechender Ansatz.

Koloskopie – Intervallkarzinome verhindern

Samstag, 15. September 2018, 10:15 – 11:45, Saal 13b

FV21 Effektivität und Sicherheit des Full-Thickness Resection Device (FTRD) im Kolorektum: Ergebnisse einer gepoolten Analyse bisher veröffentlichter Daten

Autoren [Wannhoff A¹](#), [Meier B¹](#), [Caca K¹](#)

Institut 1 [Klinikum Ludwigsburg, Innere Medizin I, Ludwigsburg, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0038-1668632](#)

Einleitung Das Full-Thickness Resection Device (FTRD) wurde entwickelt zur endoskopische Vollwandresektion im Kolon und Rektum. Typische Indikationen sind anderweitig nur schwierig zu resezierende Adenome (z. B. non-lifting Adenome) und subepitheliale Tumoren.

Ziele Berechnung der Effektivität und Sicherheit des FTRD im Kolorektum basierend auf bisher veröffentlichten Daten.

Methodik Sowohl als Volltext veröffentlichte Arbeiten als auch Kongressbeiträge zum Einsatz des FTRD wurden mittels Literaturrecherche identifiziert. Nur Studien zum Einsatz im Kolon und Rektum wurden eingeschlossen. Basierend auf den Primärdaten dieser Studien wurde eine gepoolte Analyse der Effektivität (definiert als Rate der erreichten Läsionen, der technisch erfolgreich resezierten Befunde, der histologischen Vollwandresektionen und der R0-Resektionen) sowie der Komplikationen durchgeführt.

Ergebnis Die Daten von 9 als Volltext publizierten Studien und von 9 Kongressbeiträgen wurden eingeschlossen. Die Publikationen stammen aus 7 Ländern. Insgesamt wurden Daten zu 532 Patienten publiziert. Die Zielläsion wurde in 522 (98,1%) Fällen erreicht. Die technisch erfolgreiche Resektion gelang in 486 (91,4%) der Fälle. Hauptgrund für ein technisches Versagen waren Probleme mit der Resektionsschlinge in 34 Fällen, wobei in vielen dieser Fälle eine Resektion mittels nachträglich eingeführter, konventioneller Resektionsschlinge gelang. Eine histologische Vollwandresektion wurde in 326 von 401 (81,3%) und eine R0-Resektion in 383 von 494 (77,5%) Fällen erzielt; zu den übrigen Fällen waren entsprechende Informationen nicht verfügbar. Die häufigsten Komplikationen waren das Auftreten eines Postpolypektomie-Syndroms sowie leichte Blutungen in jeweils 14 (2,6%) Fällen. Schwerwiegendere Blutungen traten in lediglich 2 (0,4%) Fällen auf. Zur Perforation kam es in 13 (2,4%) Fällen; eine OP aufgrund einer Komplikation war aber nur bei 9 (1,7%) der Patienten notwendig.

Schlussfolgerung Der Einsatz des FTRD im Kolorektum ist sicher und in der Vielzahl der Fälle kann die Zielläsion erfolgreich reseziert werden. Zu den häufigsten Komplikationen gehören das Auftreten eines Postpolypektomiesyndroms und leichte Blutungen sowie Perforationen. Eine anschließende OP ist aber nur bei wenigen Patienten notwendig.

Endoskopie: Dünndarm im Fokus

Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:30, Ismar Boas Saal

FV22 Komplikationen nach endoskopischer Resektion sporadischer Duodenaladenome

Autoren [Neuhaus L¹](#), [Probst A¹](#), [Messmann H¹](#)

Institut 1 [Klinikum Augsburg, III. Med. Klinik, Augsburg, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0038-1668633](#)

Einleitung Die endoskopische Resektion (ER) von Duodenaladenomen ist mit einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet. Es gibt aktuell nur Studien

mit geringen Fallzahlen bzw. Studien, die die Komplikationen der ER von Duodenaladenomen meist retrospektiv bewerten.

Ziele Prospektive Erfassung der Komplikationen der ER von Duodenaladenomen.

Methodik Prospektive Datenerfassung von November 2015 bis März 2018. Die Abtragung erfolgte mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR) entweder in der piece-meal oder en-bloc Technik. Es wurden duodenale Adenome erfasst, die die Papille in ihrem Wachstum aussparen (NPA) und die Papille mit einbeziehen (PA). Erfasst wurde die Größe der Adenome, die Lokalisation, das zirkumferentielle Wachstum (unterteilt in drei Subgruppen: 0 – 1/3; 1/3 – 2/3, >2/3 der Zirkumferenz) und Komplikationen wie Nachblutungen, Cholangitis, Pankreatitis, Perforation und Striktur-entwicklung.

Ergebnis Bei 71 sporadisch aufgetretenen Duodenaladenomen bezogen 18 die Papille mit ein (25%). Das Alter der Patientin lag im Mittel bei 66 Jahren (SD 12.15). Im Durchschnitt lag die Größe der Adenome bei 22 mm (4 – 60 mm) mit einem medianen zirkumferentiellen Wachstum von 20%. Die Untersuchungsdauer lag im Median bei NPA bei 38 min, bei PA bei 58 min. In 16,9% der Fälle zeigte sich eine Nachblutung (13,2% bei NPA, 27,8% bei PA), es trat 5 mal eine Pankreatitis nach Papillektomie auf (27,7%). Davon hatten vier Patienten einen Pankreasgangstent erhalten. Perforationen konnten in 3 Fällen beobachtet werden (4,2%). Eine Patientin mit einem zirkumferentiell wachsenden Adenom erlitt eine Blutung, Cholangitis und Strikturbildung sowie eine Perforation nach Strikturtherapie.

Die Größe der Läsion korreliert mit der Komplikationsrate. Die Papillektomie ist ein Risikofaktor für Komplikationen.

Die Patienten blieben insgesamt 3,6 Tage bis nach dem Eingriff stationär (NPS 2,9; PA 5,6).

Schlussfolgerung Die endoskopische Abtragung von Duodenaladenomen zeigt ein hohes Komplikationsrisiko. Deutlich gefährdeter hierfür sind Patienten mit Resektion der Papille. Als bedeutendste Komplikation ist die Nachblutung zu nennen.

Viszeralmedizin kontrovers: Chronische Pankreatitis

Donnerstag, 13. September 2018, 13:30 – 15:00, Saal 5

FV23 Digitale *single-operator* pankreatoskopisch (SpyGlass DS) geführte Lithotripsie von okkludierenden Pankreasgangsteinen in Patienten mit chronischer Pankreatitis – retrospektive Analyse der Interventionen von 2015 – 2017

Autoren [Gerges C¹](#), [Pullmann D¹](#), [Schneider M¹](#), [Neuhaus H¹](#), [Siersema PD²](#), [van Geenen E²](#), [Beyna T¹](#)

Institut 1 [EVK Düsseldorf, Medizinische Klinik, Düsseldorf, Deutschland](#);

2 [Radboud University Medical Center, Department of Gastroenterology and Hepatology, Nijmegen, Niederlande](#)

DOI [10.1055/s-0038-1668634](#)

Einleitung Konkremente im Pankreasgang (PD) sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit chronischer Pankreatitis (CP), die wesentlich zur Schmerzentstehung und Schmerzexazerbation beitragen. Die Entfernung von PD Steinen mittels ERCP oder extrakorporaler Stoßwellentherapie (ESWL) ist bislang die Erstlinientherapie. Aufgrund technischer Fortschritte stellt die (digitale) *single-operator* Pankreatoskopie (d-SOP) geführte Lithotripsie jedoch eine Therapieoption dar, welche in der klinischen Umsetzbarkeit bisher nur wenig untersucht wurde.

Ziele Analyse des technischen und klinischen Erfolgs, sowie der Komplikationsraten.

Methodik retrospektive Analyse der Klinikdatenbank. Eingeschlossen wurde alle d-SOP geführten Lithotripsien (n=23) von PD Steinen in CP Patienten (n=20) seit Einführung der neuesten Generation d-SOP (SpyGlass DS) 2015. Erfolgs- und Komplikationsraten wurden aus der Datenbank erhoben, der

klinische Erfolg wurde durch eine systematische Befragung zu Schmerzen und Lebensqualität nach 3, 6 und 12 Monaten bestimmt.

Ergebnis 19/20 Patienten hatten zuvor erfolglose Therapieversuche. Technischer Erfolg, definiert als PD Dekompression durch komplette Lithotripsie (n = 13) oder erstmalig mögliche Platzierung eines PD Stents nach partieller Lithotripsie (n = 6), gelang in 19/20 Fällen (95%). Klinischer Erfolg, definiert als Schmerzreduktion > 50% auf der numerischen Schmerzskala (NRS) gelang in 19/20 Fällen (95%). 19/20 Patienten berichteten eine signifikante Verbesserung ihrer Beschwerden/Lebensqualität. In 9 von 23 Interventionen (39%) wurden Komplikationen beschrieben, im Detail eine PD Leckage mit PEP, eine post-Sphinkterotomie Blutung, sowie 7 milde PEP. Die PEP Rate war in einer Subgruppe von Patienten mit zuvor stattgehabter PEP signifikant höher. Alle Komplikationen konnten konservativ therapiert werden mit kompletter Rekonvaleszenz < 48 h.

Schlussfolgerung Die d-SOP geführte Lithotripsie von PD Steinen in CP Patienten zeigte eine hohe Erfolgsrate, jedoch auch eine relevante Komplikationsrate. Beides in einer selektierten, vortherafierten Patientenpopulation mit hohem PEP Risiko. Insgesamt stellt die Intervention eine vielversprechende Therapieoption dar. Randomisierte kontrollierte Studien in unselektierten Patientenpopulationen sind nötig.

Prävention gastrointestinaler Tumorerkrankungen: Über das Colon hinaus!

Freitag, 14. September 2018, 10:30 – 12:00, Saal 14c

FV24 Chromoendoskopie versus konventionelle Endoskopie im Pouch/Rektum bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (ChroPol-II)

Autoren Hüneburg R^{1,2}, Heling D^{1,2}, Kaczmarek DJ¹, Spier J^{2,3}, van Heteren P^{1,2}, Weismüller T^{1,2}, Fimmers R⁴, Coch C⁵, Kristiansen G^{2,6}, Aretz S^{2,3}, Strassburg CP^{1,2}, Nattermann J^{1,2}

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für erbliche Tumorsyndrome, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik, Bonn, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), Bonn, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Bonn, Studienzentrum Bonn (SZB), Bonn, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Pathologie, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668635

Einleitung Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) haben ein Lebenszeitrisiko von bis zu 100%, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln. Deswegen erfolgt bei den Patienten eine prophylaktische Operation entweder als Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage oder als Kolektomie mit ileorektaler Anastomose. Anschließend besteht für die Patienten ein relevantes Risiko, im verbliebenen Rektum oder Pouch Adenome zu entwickeln. Die International Society for Gastrointestinal Hereditary Cancer (INSIGHT) hat deswegen ein Staging-System entwickelt, um das Risiko abzuschätzen und entsprechende Vorsorgeintervalle zu empfehlen.

Ziele Untersuchung der Detektion an Adenomen und Karzinomen durch Chromoendoskopie im Vergleich zur konventionellen Endoskopie im unteren Gastrointestinaltrakt bei FAP-Patienten.

Methodik 34 Patienten mit pathogener APC-Keimbahn-Mutation wurden untersucht (18 Frauen, 16 Männer; Durchschnittsalter 45 +/- 13 Jahre). Zuerst erfolgte eine flexible Endoskopie des Pouchs/Rektums mit Dokumentation der Größe und Anzahl der detektierten Polypen. Anschließend führte die zum Vorbefund verblindeter Untersucher eine Untersuchung mit vorheriger Applikation von 0,4% Indigokarmin durch. Erneut wurden alle detektierten Polypen dokumentiert und anschließend biopsiert oder abgetragen. Dann erfolgte ein Vergleich der Anzahl und der Größe der gesehenen Polypen als auch ein

Vergleich der INSIGHT-Klassifikation vor und nach Applikation von Indigokarmin.

Ergebnis Nach Applikation des Indigokarmins konnten im Mittel 23 Polypen mehr detektiert werden im Vergleich zur Standarduntersuchung (p < 0,0001). Auch wurde die Polypengröße nach Chromoendoskopie signifikant größer gemessen bei 8/34 Patienten (24%; p = 0,0215). Die Chromoendoskopie führte zu einer Steigerung der InSiGHT-Klassifikation bei 17/34 Patienten (50%; p < 0,0001).

Schlussfolgerung Der Gebrauch der Chromoendoskopie führt zu einer deutlichen Steigerung der Detektion als auch beschriebenen Größe an Polypen im Pouch bzw. Rektum. Dies führt zu einer Steigerung der InSiGHT-Klassifikation, was somit Auswirkungen auf das klinische Management hat. In Zusammenschau sollte eine routinemäßige Anwendung bei diesem Patientenkollektiv erwogen werden.

(EudraCT Nr. 2014 – 003546 – 27).

Abdominelle Sonografie bei entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen

Donnerstag, 13. September 2018, 15:30 – 17:00, Ismar Boas Saal

FV25 Interobserver-Variabilität von Kontrastmittelultraschall-(CEUS-) basierten standardisierten Diagnosealgorithmen des hepatozellulären Karzinoms

Autoren Schellhaas B¹, Pfeifer L¹, Kielisch C¹, Goertz RS¹, Neurath MF¹, Strobel D¹

Institut 1 University Hospital Erlangen, Department of Internal Medicine 1, Erlangen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668636

Einleitung Kontrastmittelultraschall-(CEUS-)basierte standardisierte Befundungsalgorithmen für das hepatozelluläre Karzinom (HCC) sollen die diagnostische Treffsicherheit und Standardisierung in der Befundung HCC-suspekter Leberläsionen verbessern. Diese neuen CEUS-basierten Diagnosealgorithmen sind bislang noch nicht klinisch validiert.

Ziel Ziel der vorliegenden Pilotstudie war die Untersuchung der Interobserver-Variabilität zweier CEUS-basierter HCC-Diagnosealgorithmen im direkten Vergleich (ESCULAP = Erlanger Synopsis of Contrast-enhanced-Ultrasound for Liver lesion Assessment in Patients at Risk; ACR-CEUS-LI-RADS[®].v.2016 = American College of Radiology CEUS-Liver Imaging Reporting and Data System).

Methodik Fokale Leberläsionen bei 55 Risikopatienten wurden unabhängig voneinander von drei verblindeten Untersuchern anhand beider CEUS-Algorithmen (ESCULAP und CEUS-LI-RADS[®].v.2016) klassifiziert. Die Kategorisierung erfolgte nach Größe und Ultraschallkontrastmittelverhalten in arterieller, portalvenöser und Spätphase. Die Interobserver-Variabilität für Kontrastmittelverhalten und Kategorisierung sowie die diagnostische Genauigkeit für die definitive HCC-Diagnose wurden für beide Algorithmen verglichen. Als Referenzstandard dienten Histologie und CE-MRT.

Ergebnis 50/55 Patienten hatten eine Leberzirrhose (90,9%). Histologische Befunde waren für 39 Läsionen verfügbar (70,9%). Der Referenzstandard ergab 48 HCCs, 2 ICCs, und 5 Non-HCC-non-ICC-Läsionen. Die Interobserver-Übereinstimmung war mäßig bis beachtlich für arterielles Hyperenhancement ($\kappa = 0,53 - 0,67$), und ausreichend bis mäßig für Washout ($\kappa = 0,33 - 0,53$). Die Interobserver-Variabilität war beachtlich für die ESCULAP-Kategorie ($\kappa = 0,64 - 0,68$), und ausreichend für die CEUS-LI-RADS[®]-Kategorie ($\kappa = 0,3 - 0,39$). Diskrepanzen resultierten hauptsächlich aus unterschiedlicher Einschätzung des Kontrastmittel-Auswaschens.

Schlussfolgerung Die Interobserver-Übereinstimmung für ESCULAP ist besser als für CEUS-LI-RADS[®] – hauptsächlich, weil die Wahrnehmung des Kontrastmittel-Auswaschens zwischen einzelnen Untersuchern stark variiert. Gute Übereinstimmung findet sich hingegen bei der Beurteilung des arteriellen

Hyperenhancement, des Schlüsselkriteriums für die CEUS-basierte HCC-Diagnose bei Zirrhose-Patienten.

FV26 Interobserver- und Verfahrens-Übereinstimmung für standardisierte Diagnose-Algorithmen für das Heptozelluläre Karzinom bei Hochrisikopatienten – CEUS-LI-RADS versus MRT-LI-RADS

Autoren Schellhaas B¹, Hammon M², Strobel D¹, Pfeifer L¹, Kielisch C¹, Goertz RS¹, Cavallaro A², Janka R², Neurath MF¹, Uder M², Seuss H²
Institut 1 University Hospital Erlangen, Department of Internal Medicine 1, Erlangen, Deutschland; 2 University Hospital Erlangen, Department of Radiology, Erlangen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668637

Einleitung Standardisierte Befundungsalgorithmen wie LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) für CT und MRT sollen die diagnostische Treffsicherheit und Standardisierung in der Befundung HCC-suspekter Leber- und Herdherde verbessern. Neu sind analoge Algorithmen für die Kontrastmittelsonografie (CEUS). Diese CEUS-basierten Diagnosealgorithmen sind bislang noch nicht klinisch validiert.

Ziele Ziel der vorliegenden Pilotstudie war die Untersuchung der Interobserver-Variabilität des neu entwickelten CEUS-basierten Diagnosealgorithmus CEUS-LI-RADS im direkten Vergleich mit dem bereits etablierten MRT-LI-RADS.

Methodik CEUS- und MRT-Befunde fokaler Leberläsionen bei 50 HCC-Risikopatienten (mittleres Alter: 66,2 ± 11,8; 78% männlich) wurden retrospektiv durch jeweils zwei unabhängige, verblindete Observer mittels CEUS-LI-RADS und MRT-LI-RADS befundet. Die Interobserver-Übereinstimmung wurde nach Cohen's Kappa errechnet.

Ergebnis Histologische Befunde waren für 36/50 Läsionen verfügbar (72%). Es fanden sich 43 HCCs, 2 intrahepatische cholangiozelluläre Karzinome (ICCs), und 5 benigne Läsionen. Arteriell Hyperenhancement fand sich bei 37/50/38/50 Läsionen = 74%/78% (Observer 1/Observer 2) für CEUS und 46/50/44/50 Läsionen = 92%/88% (Observer 1/Observer 2) im MRT. Ein Auswaschen fand sich für CEUS seltener als im MRT (34/50/20/50 Läsionen = 68%/40% versus 31/50/31/50 Läsionen = 62%/62%). Das Interobserver-Agreement war mäßig für arterielles Hyperenhancement ($\kappa = 0,511/0,565$ [CEUS/MRI]) und „Auswaschen“ ($\kappa = 0,490/0,582$ [CEUS/MRI]), ausreichend für die CEUS-LI-RADS-Kategorie ($\kappa = 0,309$), und beachtlich für die MRT-LI-RADS-Kategorie ($\kappa = 0,609$). Das Agreement zwischen beiden Verfahren war ausreichend für arterielles Hyperenhancement ($\kappa = 0,329$) und gering bis ausreichend für „Auswaschen“ ($\kappa = 0,202$) und die LI-RADS-Kategorie ($\kappa = 0,218$).

Schlussfolgerung Die Interobserver-Übereinstimmung ist für MRT-LI-RADS besser als für CEUS-LI-RADS. Hauptursache hierfür ist die geringere Übereinstimmung für „Auswaschen“ in CEUS, da HCCs mit alleinigem Hyperenhancement mit CEUS-LI-RADS als LR-4 klassifiziert werden.

Familiärer Darmkrebs – Neues und Bewährtes (mit neuer Leitlinie)

Donnerstag, 13. September 2018, 13:30 – 15:00, Saal 11

FV27 Der Effekt geschlechtsspezifischer Einladungsschreiben auf die Teilnehmerate am Darmkrebsvorsorgeprogramm

Autoren Zhan T^{1,2}, Hielscher T³, Eckardt M², Giese T⁴, Schäfer C⁵, Jürgen R⁶, Ebert MP², Belle S²

Institut 1 Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung Signalwege und funktionelle Genomik, Heidelberg, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mannheim, 2. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 3 Deutsches

Krebsforschungszentrum, Abteilung Biostatistik, Heidelberg, Deutschland; 4 BARMER GEK Hauptverwaltung, 0350 Medizin/Versorgungsforschung, Wuppertal, Deutschland; 5 BARMER GEK Bayern, München, Deutschland; 6 Klinikum Ludwigshafen, Medizinische Klinik C, Ludwigshafen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668638

Einleitung Die Teilnehmerate am Darmkrebsvorsorgeprogramm ist in Deutschland konstant niedrig. Zudem zeigt sich ein deutlicher Geschlechterunterschied, wobei Frauen häufiger Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen als Männer.

Ziel Mittels eines geschlechtsspezifischen Einladungsschreibens soll die Gesamtteilnehmerate am Darmkrebsvorsorgeprogramm, insbesondere von Männern, erhöht werden. Ein derartiges Einladungsschreiben wurde von der BARMER Krankenkasse Bayern ab 2015 eingeführt. Durch eine Beobachtungsstudie soll der Effekt dieser Maßnahme evaluiert werden.

Methodik Die Daten von Versicherten, die zwischen Juli und Dezember 2012 bis 2015 50 bzw. 55 Jahre alt geworden sind, wurden hinsichtlich der Inanspruchnahme von Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen analysiert. Die Teilnehmerate innerhalb von 6 Monaten nach Eintritt ins 50/55. Lebensjahr wurde für die Zeiträume ohne Einladungsschreiben (2012), mit einfachem (2013 und 2014) und geschlechtsspezifischem Einladungsschreiben (2015) verglichen. Patienten, die vor dem 50/55. Lebensjahr eine Koloskopie erhalten haben, wurden ausgeschlossen.

Ergebnis Im untersuchten Zeitraum traten insgesamt 50396 Versicherte in das 50. bzw. 55. Lebensjahr ein. Die Gesamtteilnehmerate am Darmkrebsvorsorgeprogramm im Beobachtungszeitraum betrug zwischen 10,45 – 11,72%. Die Teilnehmerate lag bei Frauen zwischen 13,94 – 15,79% und bei Männern zwischen 5,03 – 6,14%. Die Gesamtteilnehmerate im Zeitraum mit geschlechtsspezifischem Einladungsschreiben war signifikant höher als im Zeitraum ohne Einladungsschreiben (10,45% vs. 11,72%, $p = 0,0028$). Es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied in der Gesamtteilnehmerate zwischen den Kohorten mit einfachem und geschlechtsspezifischem Einladungsschreiben. Jedoch war eine signifikant höhere Inanspruchnahme von Vorsorgekoloskopien in der Kohorte mit geschlechtsspezifischem Einladungsschreiben zu beobachten (3,7% vs. 2,8% (2014) bzw. 2,95% (2013), $p = 0,01$ bzw. $p = 0,03$).

Schlussfolgerung Geschlechtsspezifische Einladungsschreibungen erhöhen nicht die Teilnehmerate von Männern oder die Gesamtteilnehmerate am Darmkrebsvorsorgeprogramm. Die Inanspruchnahme von Vorsorgekoloskopien insgesamt wird jedoch durch ein geschlechtsspezifisches Anschreiben signifikant erhöht.

Kurzvorträge

Ösophagus und Magen

Ösophagus und Magen: Chirurgische Techniken Freitag, 14. September 2018, 16:30 – 17:34, 22a

KV 001 Die chirurgische Therapie des epiphrenischen Divertikels – eine single center Erfahrung über 12 Jahre

Autoren Reholz A¹, Maus M¹, Fuchs H¹, Fuchs C¹, Schröder W¹, Bruns CJ¹, Leers JM¹

Institut 1 Uniklinik Köln, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668639

Einleitung Das epiphrenische Divertikel ist eine seltene Erkrankung des Ösophagus. Auf dem Boden einer Motilitätsstörung im Bereich des gastroösophagealen Überganges kommt es zu der Ausbildung eines Pulsionsdivertikels des distalen Ösophagus mit typischen Symptomen. Hiermit präsentieren wir eine unizentrische Serie von Patienten mit epiphrenischen Divertikeln.

Methoden Im Zeitraum von 2005 bis 2017 wurden 21 Patienten mit einem epiphrenischen Divertikel behandelt. Die Patientenakten wurden hinsichtlich der Symptome, Lebensqualität (GIQLI) und der operativen Daten retrospektiv aufgearbeitet.

Ergebnisse Das mittlere Alter betrug 65 Jahre und 14 Patienten waren männlich. Das postoperative Follow-up betrug 86 Monate. Die präoperativen Symptome waren Dysphagie (92%), Regurgitation (69%) und Reflux (46%). Insgesamt wurden 16 von 21 Patienten operiert, 12 davon erhielten eine Divertikulektomie (75%), eine Divertikulopexie (6%) und 3 wurden ösophagektomiert (19%). Eine zusätzliche Myotomie wurde bei 7 Patienten durchgeführt. Die mediane Operationszeit betrug 182 Minuten (95–393) und der mediane Krankenhausaufenthalt lag bei 15 Tagen (4–174). Die Insuffizienzrate betrug 13% und insgesamt sind 2 Patienten während des Krankenhausaufenthaltes an einer Tachyarrhythmia absoluta und einer Pneumonie verstorben. Postoperativ beklagten nur noch 18% der Patienten Dysphagie.

Zusammenfassung Die Therapie des epiphrenischen Divertikels richtet sich nach der Ausprägung des Divertikels als auch der zugrundeliegenden Motilitätsstörung des Ösophagus. Die Rate von schwerwiegenden Komplikationen ist hoch, daher sollte die Behandlung in erfahrenen Zentren erfolgen.

KV 002 Laparoskopische, transhiatale Resektion eines riesigen Traktionsdivertikels im mittleren Ösophagus kombiniert mit Myotomie nach Heller – Videobeitrag einer seltenen Operation

Autoren Karcz K¹, D’Haese JG¹, Werner J¹

Institut 1 Klinikum der Universität München, Ludwigs-Maximilian-Universität München, Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-, und Transplantationschirurgie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668640

Einleitung Traktionsdivertikel des Ösophagus sind seltene, sogenannte „echte“ Divertikel des mittleren Ösophagus, bei denen die gesamte Wand prolabiert. Klassischerweise treten diese auf Höhe der Trachealbifurkation auf und sind behandlungsbedürftig wenn symptomatisch.

Fallvorstellung Wir präsentieren ein Operationsvideo einer 74-jährigen Patientin mit einem sehr großen Traktionsdivertikel des Ösophagus, welches 2012 mit einer Größe von 6,5×4,8 cm auf Höhe der Trachealbifurkation erstdiagnostiziert worden ist. Auf Wunsch der Patientin erfolgte bei milder Symptomatik primär eine endoskopische Intervention im Sinne einer Schwellenspaltung. Im Verlauf zeigte sich eine Größenprogredienz auf 8,2×8,1 cm mit Ausdehnung bis epiphrenisch und entsprechender Zunahme der Symptomatik. Aufgrund des Alters, der eingeschränkten Lungenfunktion, sowie des geringen BMIs der Patientin von 19 haben wir eine laparoskopische, transhiatale Resektion dieses Traktionsdivertikels durchgeführt, welches wir mit einer Myotomie nach Heller kombiniert haben.

Schlussfolgerung Divertikel des Ösophagus werden im mittleren Drittel in der Regel thorakoskopisch angegangen. Aufgrund des Alters und der Comorbiditäten der Patientin haben wir uns in diesem Fall für ein transhiatales Vorgehen entschieden. Dieses erscheint auch für Divertikel des mittleren Ösophagus ein sicheres Verfahren zu sein und stellt eine Alternative zum thorakoskopischen Zugang dar.

KV 003 Ergebnisse einer einfachen Anlagetechnik der operativ angelegten Katheter-Jejunostomie bei Gastrektomien und Oesophagusresektionen

Autoren Malke S¹, Haag E², Müller J², Koop O², Schulte am Esch J², Köchling C³, Steinert R¹

Institut 1 St.-Josefs-Krankenhaus Salzkotten, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Salzkotten, Deutschland; 2 Evangelisches Krankenhaus

Bielefeld, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bielefeld, Deutschland; 3 Klinikum Halle, Klinik für Allgemeinchirurgie, Halle, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668641

Einleitung Die Anlage einer Katheter-Jejunostomie (= Freka-Jejunostomie; FKJ) gilt noch immer als komplikationsträchtig. Dennoch ist sie im perioperativen Ernährungskonzept nach Eingriffen im oberen GI-Trakt ein wichtiger Baustein. **Methoden** Die Technik der Implantation wurde am Royal Marsden Hospital in London beschrieben, dort vom Autor erlernt und seit 2007 bei Gastrektomien und Oesophagusresektionen in 2 verschiedenen Kliniken angewendet (Bielefeld und Salzkotten). Das technische Vorgehen wird in seinen Details schrittweise dargestellt. Das besondere an der hier vorgestellten Technik ist, das lediglich 2 Tabaksbeutelnähte den Darneintritt des Katheters säumen und keine Tunnelierung entlang der äußeren Wand des Dünndarmes stattfinden muss. Eine Bildserie wird die Implantationsschritte beschreiben.

Ergebnisse In einer ersten Datenauswertung liegen Ergebnisse von 59 Implantationen vor (die Auswertungen dauern noch an). Eine katheterspezifische Morbidität ergab sich lediglich bei 5 Patienten (2x Wundinfekt, 2x Passagestörungen mit fraglichem Bezug zur FKJ, 1 x delirbedingter Katheterselbstausriss mit Darmleceage). Das Ziehen der Drainage ist problemlos nach 6 Wochen möglich ohne Morbidität. Auch länger anhaltende Zusatzernährungen (z. B. begleitend zur Chemotherapie) sind möglich. Die Implantationsdauer verlängert die OP-Zeit um 15–20 Minuten (ist auch zur Ausbildung für Assistenzärzte geeignet). Es erfolgt eine Sondendarstellung am 1. postoperativen Tag und dann der schrittweise enterale Kostaufbau ab dem 2. Tag mit 10 ml/h Sondennahrung unter täglicher Steigerung um 10 ml/h soweit abdominal tolerierbar. Gelegentlich muss bei Beschwerden die Zufuhr reduziert oder pausiert werden. Eine Begleitung durch eine Ernährungsberaterin erscheint sehr sinnvoll. Die Katheter-Entfernung geht nach 8 Wochen problemlos ohne Morbidität.

Schlussfolgerung Die Anlage einer Katheter-Jejunostomie kann bei complian- ten Patienten in einer technisch einfachen Variante mit niedriger Morbidität vorgenommen werden. Sie ergänzt mit großer Sicherheit für die Patienten ohne wesentliche Einschränkungen das perioperative Ernährungskonzept. Die Mitwirkung von Diätassistenten erscheint sinnvoll.

KV 004 Vollständige Beseitigung des Refluxes nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion mit einer neuen doppellumigen offenporigen Foliendrainage (OFD) zur endoskopischen Unterdrucktherapie mit intestinalem Ernährungsschenkel – eine neue einfache endoskopische Methode zur frühen Anastomosenprotektion

Autoren Loske G¹, Schorsch T¹, Schulze W¹, Riefel B¹, Müller CT¹

Institut 1 Kath. Marienkrankenhaus Hamburg gGmbH, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668642

Einleitung Nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion kann der Reflux ein Risikofaktor für die Anastomosenheilung sein.

Ziel Mit einer neuen doppellumigen offenporigen Folien Drainage (OFD) und Unterdruckausübung lässt sich der postoperative Reflux vollständig ausschalten. Gleichzeitig kann über eine integrierte Jejunalsonde enteral ernährt werden. Wir berichten über die ersten Erfahrungen an 10 Patienten.

Material und Methodik Zur Konstruktion der doppellumigen OFD werden die gastralen Öffnungen einer Trilumensonde ((Freka®Trelumina, Fresenius) mit einer dünnen offenporigen doppellagigen Drainagefolie (Suprasorb®CNP, Drainage Film, Lohmann&Rauscher) über eine Strecke von 20–25 cm ummantelt. Die Folie wird mit einer Naht befestigt, der Entlüftungskanal der Sonde verschlossen. Unmittelbar nach Anastomosierung wird die OFD transnasal eingeführt und unter endoskopischer Sicht platziert. Das offenporige Drainageelement liegt im Schlauchmagen, die Ernährungs-sonde im Jejunum.

An die Drainage wird mit einer elektronischen Pumpe ein kontinuierlicher Sog von -125 mm Hg angelegt.

In den ersten postoperativen Tagen erfolgt die endoskopische Kontrolle der Anastomose. Je nach endoskopischem Befund wird über den Fortgang der aktiven Refluxausschaltung entschieden. Bei Zeichen einer lokalen Wundheilungsstörung im Sinne einer Risikoanastomose wird die aktive Drainage bis zur Wundkonsolidierung fortgeführt.

Ergebnisse Bei 10 Patienten mit abdomino-thorakaler Ösophagusresektion und Magenhochzug wurde die doppelumige OFD intraoperativ eingelegt und der Reflux sofort permanent drainiert. Simultan erfolgte die enterale Ernährung entlang der Jejunalsonde. Die Beseitigung des Refluxes erfolgte über eine Dauer von $m = 11$ Tagen (4–21 d). Bei 4/10 Patienten fanden sich in der Kontrolle Risikoanastomosen. Bei einem Patienten fand sich eine circulaire Anastomosennekrose (Drainage für 21 d). Ein Patient zeigte eine anastomosennahe inkomplette Ischämie des Schlauchmagens (Drainage für 19 d). Zwei weitere Patienten wiesen eine Anastomosis auf (Drainage für 10/11 Tage). Alle Anastomosen heilten ohne zusätzliche endoskopische oder operative Therapie.

Fazit Die aktive Drainage des Refluxes nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion ist eine einfache Methode zur Anastomosenprotektion.

KV 005 Untersuchung der Oxygenierung des Schlauchmagens ohne und mit ischämischer Konditionierung mittels intraoperativer Hyperspektralbildgebung

Autoren Köhler H¹, Jansen-Winkeln B², Maktabi M¹, Barberio M^{2,3}, Takoh J², Diana M³, Neumuth T¹, Rabe SM², Chalopin C¹, Melzer A¹, Gockel I²

Institut 1 ICCAS/Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; 2 Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; 3 Institute of Image-Guided Surgery (IHU), IRDAC, Straßburg, Frankreich

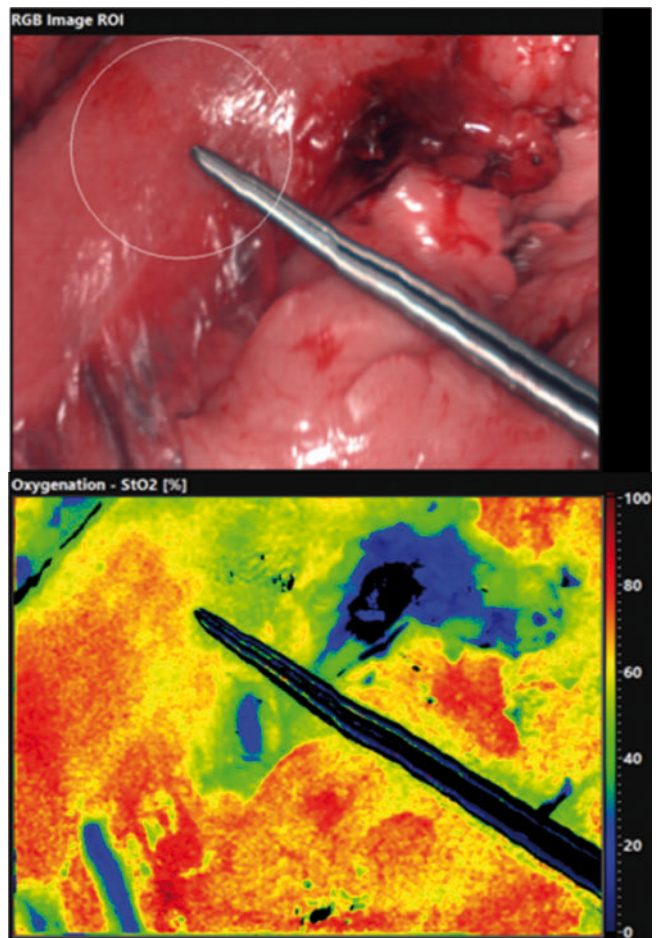
DOI 10.1055/s-0038-1668643

Einleitung Die intrathorakale ösophagogastrale Anastomose nach abdomino-thorakaler Ösophagusresektion ist eine der komplikationsträchtigen Anastomosen im Gastrointestinaltrakt. Die ischämische Konditionierung des Schlauchmagens mit zeitversetztem Hochzug ist ein bekanntes Konzept, um die Vaskularisation des Magenfundus im Bereich der späteren Anastomose zu optimieren und somit die Insuffizienzrate zu reduzieren.

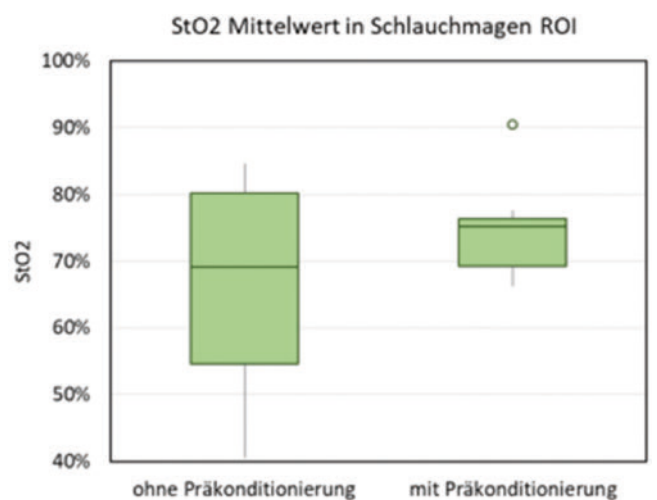
Ziel Analyse des Schlauchmagens mittels Hyperspektralbildgebung (HSI) bei Patienten ohne vs. mit ischämischer Konditionierung.

Methodik Bei $n = 15$ Patienten wurde der Schlauchmagen direkt vor Anastomosierung mit einer HSI-Kamera aufgenommen. Dabei hatten $n = 8$ Pat. keine und $n = 7$ Pat. eine ischämische Präkond. des Schlauchmagens 3–7 Tage vorher. Aus den Aufnahmen mit hoher räumlicher und spektraler Auflösung wurde je ein Falschfarbbild für die Parameter Gewebeexygenierung (StO₂), Organ Haemoglobin- (OHI) und Gewebewasser-Index (TWI) berechnet. Die Lokalisation der späteren Anastomose ist durch eine Pinzette markiert. Die Mittelwerte der Indices im Umkreis von 2,5 cm (ROI) wurden für jeden Patienten ausgewertet.

Ergebnisse Die Gewebeexygenierung im ROI der Pat. ohne Präkond. ($\bar{\text{StO}}_{2\text{ohne}} = 66\%$) war niedriger als bei Pat. mit ischämischer Kond. ($\bar{\text{StO}}_{2\text{mit}} = 75\%$). Der OHI zeigte deutliche Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen ($\bar{\text{OHI}}_{\text{ohne}} = 42\%$; $\bar{\text{OHI}}_{\text{mit}} = 50\%$). Der TWI war niedriger bei Pat. ohne Präkond. als mit ($\bar{\text{TWI}}_{\text{ohne}} = 59\%$; $\bar{\text{TWI}}_{\text{mit}} = 69\%$).



► Abb. 1 RGB-Bild mit ROI an der Stelle der späteren Anastomose (oben) und Falschfarbbild der Oxygenierung.



► Abb. 1 Verteilung der Mittelwerte der StO₂ Indices im ROI der Patienten ohne und mit Präkonditionierung.

Schlussfolgerung HSI als kontaktfreie Bildgebungsmethode eignet sich möglicherweise besser, als die herkömmlichen Methoden, die Effekte der ischämischen Kond. des Schlauchmagens im Rahmen der Ösophagusresektion darzustellen.

KV 006 Das Azygoskontinuitäts-Syndrom – eine seltene Gefäßvariation mit großer Bedeutung in der Ösophaguschirurgie

Autoren Haist T¹, Theodoridou E¹, Pauthner M¹

Institut 1 Sana Klinikum Offenbach, Allgemein-/Visceralchirurgie, Offenbach, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668644

Einleitung Die Häufigkeit einer Gefäß-Anomalie der Vena cava wird zwischen 0,07 – 8,7 Prozent geschätzt. Beschrieben sind bis zu 14 anatomische Varianten unter anderem der linksseitige Verlauf, die gedoppelte Vena cava inferior und die Azygoskontinuität bei Agenesie des suprarenalen Segments. Die Azygoskontinuität ist eine seltene Gefäßanomalie, die mit kongenitalen Herzfehlern, Links-Isomerismus und Polysplenie vergesellschaftet auftritt.

Ziele Anhand eines Falles wird die Bedeutung einer der Anomalien der Vena Cava Inferior, nämlich die Azygoskontinuität demonstriert und die daraus resultierten Konsequenzen erläutert.

Methodik Es wird der klinische Fall eines Patienten mit einem Azygoskontinuitäts-Syndrom, im Rahmen einer Ösophagusresektion demonstriert und eine Literaturrecherche wird vorgenommen.

Ergebnis Obwohl diese anatomische Variante mittlerweile aufgrund der Verbreitung der Querschnittsbildgebung immer wieder auch bei asymptomatischen Patienten diagnostiziert wird, ist es von großer Bedeutung das Vorliegen einer solchen Anomalie vor notwendigen Interventionen oder Operationen wahrzunehmen um unerwünschte Ereignisse zu vermeiden. Während einer Ösophagusresektion wird routinemäßig die Kontinuität der Vena azygos unterbrochen. In unserem Fall konnten die möglichen fatalen Ergebnisse dieser Kontinuitätsunterbrechung, bei Vorliegen einer Azygoskontinuität der Vena Cava, mit einem Probeklemmen, was in einem massiven Kreislauf-Einbruch resultierte, demonstriert werden. Die Operation konnte unter Erhaltung der Vena azygos erfolgreich durchgeführt werden.

Schlussfolgerung Anatomische Varianten von großen Gefäßen sind immer eine Herausforderung für den Chirurgen und benötigen ein kritisches Handeln. Die präoperativ durchgeführte Bildgebung muss routinemässig auch hinsichtlich möglicher Gefäßanomalien sorgfältig studiert werden. Beim Azygos-Kontinuitäts-Syndrom muss der Verlauf der Vene unbedingt geschont werden, um vital bedrohliche Komplikationen zu vermeiden.

KV 007 Laparoskopische Anastomosentechniken bei der minimal-invasivem Gastrektomie und der subtotalen Magenresektion

Autoren Hoepfner J¹

Institut 1 Universität Freiburg, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668645

Einleitung Minimal invasive Gastrektomien und subtotale Magenresektionen werden national und international zunehmend in der Routine der chirurgisch onkologischen Behandlung des Magenkarzinoms eingesetzt. Bei richtiger Indikation verringert der Einsatz minimal-invasiver Operationstechniken die perioperative Morbidität bei gleichwertigen onkologischen Ergebnissen verglichen zur konventionellen offenen Operation. Neben der Resektion und der Lymphadenektomie, ist die Rekonstruktion der Speisepassage essentieller Bestandteil der minimal-invasiven Operation des Magenkarzinoms. Ziel dieses Videobeitrages ist es, verschiedene Techniken der minimal-invasiven Ösophagojejunostomie und Gastrojejunostomie zu präsentieren und zu diskutieren.

Material und Methoden Es werden verschiedene Techniken einer minimal-invasiven Ösophagojejunostomie und Gastrojejunostomie als Videosequenzen dargestellt. Total laparoskopische zirkuläre und lineare Staplernahntechniken werden für beide Anastomosentypen sowie für die Konstruktion von Fußpunktanastomosen demonstriert. Technische Details werden beschrieben und diskutiert.

Ergebnisse/Schlussfolgerung Minimal-invasive Rekonstruktionstechniken mit dem Einsatz linearer und zirkulärer Klammernahntechniken erlauben sichere und funktionell hochwertige Anastomosen bei der Rekonstruktion der Speisepassage im Rahmen von Gastrektomie und subtotaler Magenresektion.

KV 008 Comparing single incision gastrectomy with corresponding multiport surgery in early gastric cancer

Authors Berlth F^{1,2}, Suh YS², Oh SY², Zhu CC², Park SH², Kong SH², Lee HJ², Han-Kwang Y²

Institute 1 Uniklinik Köln, Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland; 2 Seoul National University Hospital, Department of Surgery, Division of Gastrointestinal Surgery, Seoul, Korea, Republik

DOI 10.1055/s-0038-1668646

Background Single port/incision gastrectomy is technically challenging and reliable data regarding oncological outcome and safety is mandatory.

Purpose To evaluate safety and efficacy of pure single incision gastrectomy (SI).

Method SI was performed using 2.5 – 3.0 cm trans-umbilical incision without assistant port. All single institution SI cases including the first case between 03/2014 – 11/2017 were included, analyzed and propensity score matched for BMI, age, sex and the resection types distal/pylorus-preserving (DG/PPG) and total/proximal (TG/PG) with multiport totally laparoscopic (L) surgery in the same period. Postoperative complication data according to Clavien-Dindo (CD) were taken from a prospectively collected database.

Results 764 cases were analyzed, including 90 SI, in which no conversion to multiport or open surgery was needed. Before and after 1: 1 matching, no difference was seen in SIDG/SIPPG in regards of overall complication rate (SIDG/SIPPG n=78, 17.9% vs. LDG/LPPG n=520, 15,8%, p=0.652 before matching and 17.9% vs. 11.5%, p=0.259 after matching). No differences were seen as well for total and proximal gastrectomy (SITG/SIPG n=12, LTG/LPG n=154). No statistical difference was seen for overall lymph node count in both groups before and after matching. Operation time was significantly longer by a mean of 15.4minutes after matching SIDG/SIPPG and LDG/LPPG (p=0.22), whereas no difference was seen for total/proximal gastrectomy (257 m vs. 256 m, p=0.805). Analysis of learning curve showed no tendency towards faster operation time in all SIDG (n=74) over time, but CUSUM analysis using comprehensive complication index suggested a stabilization after 30 cases and a drop after 45 cases showing favorable outcomes after time.

Conclusion This retrospective propensity score matched study shows non-inferiority of pure single incision gastrectomy compared to corresponding multiport surgery in early gastric cancer, when carried out by a specialized surgeon in a high volume center.

Reflux- und eosinophile Ösophagitis Donnerstag, 13. September 2018, 17:30 – 18:18, 21b

KV 009 „Aachen Sings“-Studie: Regelmäßiges Chorsingen mit Atemübungen reduziert Sodbrennen und saures Aufstoßen

Autoren Dietrich C¹, Kottmann T², Labenz J³, Streetz K⁴, Hellebrandt P^{1,5}

Institut 1 Bethlehem-Krankenhaus, Medizinische Klinik, Stolberg/Rhld., Deutschland; 2 Clinical Research Organisation Dr. Kottmann, Hamm/Westfalen, Deutschland; 3 Diakonie Klinikum, Jung-Stilling-Krankenhaus, Innere Medizin, Siegen, Deutschland; 4 UK Aachen, Med. Klinik III, Aachen, Deutschland; 5 Med. Zentrum an der Inde, Eschweiler, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668647

Hintergrund Singaktivitäten und Atemübungen können über eine Kräftigung der Zwerchfellschenkel den unteren Ösophagussphinkter stärken und, wie in einer kleinen Grazer Studie gezeigt, auch Refluxsymptome lindern. Anderer-

seits berichten zahlreiche Fallstudien und eine Kohortenstudie über vermehrten Reflux insbesondere bei professionellen Opernsängern, z. T. in Abhängigkeit von der Intensität und zeitlichen Ausdehnung der Singaktivitäten.

Ziel Vergleich der Prävalenz von Refluxsymptomen in Sängern mit moderater Frequenz von Sing- und Atemübungen und Kontrollpersonen ohne entsprechende Übungen.

Methodik In einer Kohortenstudie befragten wir 434 im Laien-Chor mit Sing- und Atemübungen aktive Personen (Alter 55,1 ± 15 Jahre, 46,7% männlich, BMI 25 ± 3,8) zu Refluxsymptomen, bekannter Refluxkrankheit (GERD) und Diagnostik und Therapie in diesem Zusammenhang. Eine Kontrollkohorte wurde aus 310 nicht-singenden Freunden und Familienangehörigen dieser Sänger gebildet (Alter 48,2 ± 17,7 Jahre, 47,9% männlich, BMI 25,5 ± 6,3).

Ergebnisse Nicht-singende Kontrollpersonen hatten signifikant häufiger Sodbrennen (1,1 ± 4,1 vs. 0,5 ± 1,2 Ereignisse pro Woche) und saures Aufstoßen (0,9 ± 4,1 vs. 0,5 ± 1,3 Ereignisse pro Woche) und hatten häufiger bereits die Diagnose einer Refluxkrankheit erhalten (16,8% vs. 10,4%) als singende Personen. Auch Personen ohne bekannte GERD erfüllten signifikant häufiger die rein klinisch-epidemiologische Definition der Refluxkrankheit in der Kontrollgruppe (14,3% vs. 5,1%). Fast ein Drittel der Personen beider Kohorten wurde schon mindestens einmal gastroskopiert, zahlreiche Personen in beiden Gruppen hatten aus verschiedenen Gründen schon phasenweise Säureblocker eingenommen (20,3% in der Chorgruppe, 29% bei den Nicht-Sängern). In der multivariaten Analyse wurden ein Nikotinabusus, ein BMI > 25 und das Nicht-Singen als unabhängige Determinanten für das Vorliegen von Sodbrennen identifiziert.

Schlussfolgerung Regelmäßiges, nur moderates Chorsingen mit Atemübungen scheint vor Sodbrennen und saurem Aufstoßen und damit vor GERD zu schützen.

KV 010 Bedarfsorientierte Therapie mit einem Alginat als add-on bei Patienten mit chronischer gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) und unzureichendem PPI-Effekt

Autoren Müller M¹, Labenz G², Borkenstein DP¹, Labenz J¹, LOPA-Studiengruppe

Institut 1 Diakonie Klinikum, Jung-Stilling-Krankenhaus, Medizinische Klinik, Siegen, Deutschland; 2 Refluxzentrum Siegerland, Burbach, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668648

Einleitung Jeder 5. Deutsche leidet an Refluxbeschwerden. Bis zu 45% der Patienten erreichen unter der Standardtherapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) nicht das leitliniengerechte Therapieziel der ausreichenden Symptomkontrolle und 20% sind mit der Therapie sehr unzufrieden. Dies führt zu einer eingeschränkten Lebensqualität. Studien haben gezeigt, dass die viermal tägliche Gabe eines Alginats die Symptomkontrolle unter PPI verbessern kann. Der Stellenwert einer Bedarfstherapie ist unklar.

Ziel Testung der Hypothese, dass eine add-on Bedarfstherapie mit einem Alginat bei Pat. mit chronischer GERD und PPI-Dauertherapie die Therapiezufriedenheit verbessert.

Methodik In eine prospektiven Observationsstudie in 13 hausärztlichen Praxen sowie im Refluxzentrum Siegerland wurden Pat. eingeschlossen mit einer seit mindestens einem Jahr bestehender GERD und PPI-Dauertherapie, die mit ihrer Therapie unzufrieden waren. Die bedarfsweise Therapie erfolgte mit einem Alginat (bis zu 4 × 2 Sachets a 10 ml mit 500 mg Alginat pro Tag) über 14 Tage. Vor und nach der add-on-Therapie gaben die Pat. ihre globale Therapiezufriedenheit auf einer 5-stufigen Likert-Skala an. Zudem wurden der validierte GerdQ-Score vor und nach Therapie bestimmt und während der Beobachtungsphase ein Tagebuch geführt.

Ergebnisse 155 Pat. nahmen an der Studie teil, 6 mussten wegen fehlender Dokumentation der Studienmedikation und fehlender Abschlussbewertung der Therapiezufriedenheit ausgeschlossen werden. Die Studienteilnehmer waren im Median 57 (18–85) Jahre alt, zu 53% weiblich, litten seit 8 (1–50

Jahren an einer GERD und nahmen seit 6 Jahren PPI ein. Im Median nahmen die Pat. 3 Beutel des Alginats pro Tag ein. 107 der 149 Pat. mit Abschlussbeurteilung (72%) gaben eine Verbesserung der Therapiezufriedenheit um mindestens eine Stufe auf der 5-stufigen Likertskala bei der Abschlussvisite an (1 Stufe n = 45, 2 Stufen n = 41, 3 Stufen n = 16, 4 Stufen n = 5). Pat. mit einem GerdQ > 8 hatten mit 81% eine höhere Ansprechrate. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. Es besserten sich alle typischen Refluxsymptome.

Schlussfolgerung Die Bedarfstherapie mit einem Alginat als add-on zu einer PPI-Therapie mit unzureichender Symptomkontrolle ist eine neue wirksame Option, die Therapiezufriedenheit zu verbessern.

KV 011 Progression der GERD – spezialisierte intestinale Metaplasie (SIM) der Cardia ein Risikomarker?

Autoren Labenz J¹

Institut 1 Diakonie Klinikum, Jung-Stilling-Krankenhaus, Innere Medizin, Siegen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668649

Einleitung Das Adenokarzinom des Ösophagus nimmt trotz Verbesserung der Therapie der GERD seit Jahrzehnten an Häufigkeit zu. Der Barrett-Ösophagus ist die einzige bekannte Vorläuferläsion. Populationsstudien zeigen, dass auch Patienten mit Refluxösophagitis oder Refluxbeschwerden ohne bekannte Barrett-Metaplasie ein erhöhtes Karzinomrisiko haben.

Ziele Testung der Hypothese, dass eine spezialisierte intestinale Metaplasie (SIM) der endoskopisch unauffälligen Cardia (Z-Linie) das fehlende Bindeglied ist.

Methodik Patienten mit nicht-erosiver oder erosiver GERD wurden endoskopisch untersucht mit Entnahme von Biopsien aus der endoskopisch unauffälligen Z-Linie. Nach initialer Therapie mit Esomeprazol für 2–8 Wochen erfolgten die hausärztliche Behandlung sowie jährliche Befragungen und endoskopischen Kontroll-Untersuchungen nach 2 und 5 Jahren. Weiterhin wurde eine systematische Literaturrecherche zur Häufigkeit einer SIM an der Z-Linie, zur Entwicklung über die Zeit und zum Einfluss medikamentöser und operativer Antirefluxtherapie durchgeführt.

Ergebnis 10–20% unselektierter Endoskopie-Patienten weisen histologisch eine SIM bei gerader oder irregulärer Z-Linie auf. In der ProGERD-Studie hatten 171 Patienten ohne sichtbaren Barrett eine SIM, von denen 128 nach 2 und/oder 5 Jahren kontrolliert werden konnten. 33 (25,8%) entwickelten einen endoskopisch sichtbaren Barrett-Ösophagus. Die Entwicklung eines Barrett-Ösophagus im Rahmen der ProGERD-Studie betrug insgesamt 6%. Das Risiko war bei SIM zu Beginn der Studie mehr als 10-fach höher als bei Patienten ohne SIM. Diese Daten wurden in drei weiteren Studien mit endoskopischen Verlaufskontrollen aus Deutschland, Skandinavien und Israel bestätigt. PPI verhindern die Entstehung und Progression der SIM nicht. Dagegen finden sich Hinweise, dass sich eine SIM nach einer Antireflux-Operation zurückbildet.

Schlussfolgerung Eine SIM im Bereich einer endoskopisch unauffälligen Z-Linie ist eine Vorläuferläsion des Barrett-Ösophagus. Die Progression der SIM zum Barrett wird durch eine Routinetherapie der GERD nicht verhindert. Zukünftige Studien sollten klären, ob die SIM auch ein geeigneter Marker für die Karzinomentwicklung ist und ob durch effektive Antirefluxtherapie die Progression der SIM verhindert werden kann.

KV 012 Häufigkeit und diagnostisches Management der eosinophilen Ösophagitis – eine Umfrage unter niedergelassenen Gastroenterologen in Deutschland (bng)

Autoren Miehke S¹, Arnim U von², Loibl R³, Schlag C⁴, Mainz D⁵, Labenz J⁶

Institut 1 Magen-Darm-Zentrum, Facharztzentrum Eppendorf, Hamburg, Deutschland; 2 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; 3 bng-Verbandsmanagement, Straubing, Deutschland; 4 II. Medizinische Klinik,

Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität, München, Deutschland; 5 Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Saarlouis, Deutschland; 6 Innere Medizin, Diakonie Klinikum, Jung-Stilling-Krankenhaus, Siegen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668650

Hintergrund Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine allergen-/immun-vermittelte, chronisch-entzündliche Erkrankung der Speiseröhre. Ziel dieser Umfrage war es, das diagnostische Management der EoE unter niedergelassenen Gastroenterologen in Abwesenheit nationaler Leitlinien zu untersuchen.

Methodik Zwischen 11/2017 und 1/2018 wurde eine online-Umfrage unter bng-Mitgliedern (n = 1126) durchgeführt. Der Fragebogen enthielt insgesamt 22 Fragen zu allgemeinen, diagnostischen und therapeutischen Aspekten der EoE. Die Daten wurden elektronisch mittels SurveyMonkey erfasst und ausgewertet.

Ergebnisse Die Responderrate betrug 28% (n = 316). Die Mehrzahl sah eine Zunahme der EoE-Patienten in der Praxis (deutlich 54%, geringfügig 36%). Die Häufigkeit der Patienten pro Monat wurde von 58% mit < 1, von 38% mit 1 – 5 und von 4% mit > 5 angegeben. 27% gaben an, auch Jugendliche zu behandeln. Die endoskopische Klassifikation der EoE (EREFS) war 51% der Responder unbekannt. 47% gaben an, den EREFS-Score zu kennen, aber nicht routinemäßig zu verwenden. Bei Verdacht auf EoE entnehmen 40% 3 – 4 und 57% mehr als 4 Ösophagusbiopsien. Die Mehrzahl entnimmt bei Dysphagie und unauffälligem Endoskopiebefund Ösophagusbiopsien (immer 78%, manchmal 20%). Bei PPI-refraktärem Sodbrennen und unauffälligem Endoskopiebefund entnehmen 46% immer und 48% manchmal Ösophagusbiopsien. Eine allergologische Diagnostik wird von 25% immer, von 48% manchmal und von 27% nie veranlasst. Eine Funktionsdiagnostik wird von 49% nie und von 47% manchmal veranlasst. 84% der Responder wünschen sich eine DGVS-Leitlinie zur EoE.

Schlussfolgerung Die EoE wird zunehmend häufig in gastroenterologischen Praxen gesehen. Das Biopsieverhalten entspricht im wesentlichen den Empfehlungen der europäischen Leitlinie. Bei anderen Aspekten der Diagnostik (z. B. EREFS-Score) gibt es Verbesserungspotential. Eine nationale Leitlinie wäre sinnvoll.

KV 013 Therapeutisches Management der eosinophilen Ösophagitis – eine Umfrage unter niedergelassenen Gastroenterologen in Deutschland (bng)

Autoren Miehke S¹, Schlag C², Loibl R³, Arnim U von⁴, Mainz D⁵, Labenz J⁶
Institut 1 Magen-Darm-Zentrum, Facharztzentrum Eppendorf, Hamburg, Deutschland; 2 II. Medizinische Klinik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität, München, Deutschland; 3 bng-Verbandsmanagement, Straubing, Deutschland; 4 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; 5 Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Saarlouis, Deutschland; 6 Innere Medizin, Diakonie Klinikum, Jung-Stilling-Krankenhaus, Siegen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668651

Hintergrund Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine allergen-/immun-vermittelte, chronisch-entzündliche Erkrankung der Speiseröhre. Ziel dieser Umfrage war es, das therapeutische Management der EoE unter niedergelassenen Gastroenterologen in Abwesenheit nationaler Leitlinien zu untersuchen.

Methodik Zwischen 11/2017 und 1/2018 wurde eine online-Umfrage unter bng-Mitgliedern (n = 1126) durchgeführt. Der Fragebogen enthielt insgesamt 22 Fragen zu allgemeinen, diagnostischen und therapeutischen Aspekten der EoE. Die Daten wurden elektronisch mittels SurveyMonkey erfasst und ausgewertet.

Ergebnisse Die Responderrate betrug 28% (n = 316). Die Mehrzahl behandelt und überwacht die Patienten selbst (85%). Als primäre Therapie bei neu diagnostizierter EoE wurden genannt: PPI 37%, topische Steroide 34%, Eliminationsdiät 4%, Kombinationstherapien 25%. Das PPI-Regime war heterogen: 1x täglich 4 Wochen (20%) oder 8 Wochen (31%), 2x täglich 4 Wochen (29%)

oder 8 Wochen (20%). Budesonid war das bevorzugte Steroid (63%), mehrheitlich als Vernebler geschluckt (45%) oder als flüssige Suspension (40%). Als Eliminationsdiät (ED) wurde am häufigsten die 6-Food-ED genannt (54%), gefolgt von der Allergietest-gesteuerten ED (17%), der 2-Food-ED (14%) und der 4-Food-ED (11%). Die endoskopische Dilatation führen nur 9% der Responder selber durch. Die Mehrzahl überprüft den Therapieerfolg nach 12 Wochen (42%) oder nach 8 Wochen (23%). 47% bzw. 23% gaben an, dass 25 – 50% bzw. > 50% der Patienten eine Langzeittherapie benötigen. 84% der Responder wünschen sich eine DGVS-Leitlinie zur EoE.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse zeigen eine erhebliche Heterogenität im therapeutischen Management der EoE und unterstreichen die Notwendigkeit einer nationalen Leitlinie.

KV 014 Eosinophile Ösophagitis: bronchiale Hyperreagibilität und allergisches Asthma bronchiale gibt es einen Zusammenhang?

Autoren Arnim U von¹, Franz M², Canbay A¹, Malferteiner P¹, Schreiber J³
Institut 1 Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Magdeburg, Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Pneumologie, Magdeburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668652

Hintergrund Die Eosinophile Ösophagitis (EoE) stellt eine chronische-antigen vermittelte Erkrankung des Ösophagus dar. EoE Pat. weisen in ca. 75% koexistierende atopische Erkrankungen auf. Die Immunpathogenese der EoE weist Ähnlichkeiten zu allergischer Erkrankungen auf.

Ziel Prospektive Untersuchung von EoE Pat. bezüglich des Zusammenhangs koexistierender atopischer Erkrankungen und Asthma bronchiale.

Methoden Von EoE Pat wurden demografische Daten, die allergische, gastrointestinale und pulmonale Anamnese wurde erhoben. Laborparameter: Differenzialblutbild, Immunglobulin E (IgE), Tryptase (TR), Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST). Jeder Pat. unterzog sich einer Spirometrie, Body-Plethysmografie, kapillären Blutgasanalyse, einem Metacholin Provokationstest (MPT), Skin-Prick-Test (SPT) und einem NIOX[®] Test. Eine diagnostische Bronchoskopie mit bronchoalveoläre Lavage (BAL) und einer Biopsie zur mikrobiologischen und histologischen Aufarbeitung wurde durchgeführt.

Ergebnisse 23 (16 männlich, 7 weiblich) Pat. mit EoE, mittleres Alter 41,9 Jahre (Bereich 20 – 68). 5 (22%) Pat. berichteten über ein bereits bestätigtes Asthma bronchiale. De novo diagnostizierten wir 10 (43%) Pat. mit bronchialer Hyperreagibilität, Zeichen bronchialer Obstruktion und Symptomen eines klinisch manifesten Asthma bronchiales. 2/23 (9%) zeigten eine unspezifische Hyperreagibilität im MPT ohne klinische Symptomatik. Bei 4 (17%) Pat. konnten wir unspezifische Zeichen einer bronchialen Obstruktion im Lungenfunktionstest finden. Im SPT und RAST zeigten sich pathologische Resultate bei 22 (96%) Pat. 13 (57%) Pat. unterzogen sich einer Bronchoskopie und 12 Biopsien konnten histologisch analysiert werden. Bei 11 Pat. (85%) wurden histologische Zeichen einer chronischen Entzündung gesehen und in 5 (22%) Biopsien zeigte sich eine eosinophile Infiltration der bronchialen Mukosa.

Schlussfolgerung Koexistierende atopische Erkrankungen sind bei EoE Pat. sehr häufig. Die hohe Rate an de novo Diagnosen von subklinischer bronchialer Hyperreagibilität und allergischem Asthma bronchiale bei EoE Pat. zeigt die Notwendigkeit einer interdisziplinären Betreuung dieser Pat. auf.

Intestinale Inflammation und Barriere: Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikrobiom

Freitag, 14. September 2018, 08:15 – 09:27, 21b

KV 015 Hexokinase 2-Regulator von Wirt-Mikroben-Interaktionen?

Autoren Hamm J¹, Sommer N¹, Wottawa F¹, Kakavand N¹, Rosenstiel P¹, Sommer F¹

Institut 1 Institut für Klinische Molekularbiologie/CAU Kiel, Kiel, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668653

Einleitung Hexokinasen sind eine Gruppe aus fünf Isoenzymen, die den ersten Schritt der Glykolyse katalysieren und damit die Geschwindigkeit der Glykolyse limitieren. Zusätzlich zu seiner metabolischen Funktion wurde Hexokinase 2 vor Kurzem als Pattern Recognition Receptor identifiziert, welcher eine bakterielle Zellwandkomponente erkennt und eine Entzündungsreaktion induziert. Des Weiteren ist die Expression von *Hk2* stark durch das Mikrobiom reguliert. Glykolyse-Aktivität ist erforderlich für die Aktivierung von Immunzellen und in Tumoren stark erhöht (Warburg-Effekt).

Ziele Wir wollen die Funktion von HK2 bei Wirt-Mikroben-Interaktionen im Darm und in der intestinalen Physiologie des Wirtes beleuchten.

Methodik Hierfür haben wir Mäuse generiert, denen *Hk2* in den intestinalen Epithelzellen fehlt (*Hk2*-delta-IEC) sowie ihren basalen Phänotyp charakterisiert und ihre Empfindlichkeit gegenüber Entzündung und Krebsentstehung getestet.

Ergebnis Unter normalen Zuchtbedingungen zeigen *Hk2*-dIEC Mäuse keinen offensichtlichen Phänotyp. In einem akuten Colitis-Modell jedoch zeigte sich das Fehlen von *Hk2* im intestinalen Epithel als protektiver Faktor bei Gabe von hohen Dosen an Dextran-Natrium-Sulfat (DSS). Im Kontrast hierzu waren *Hk2*-dIEC Mäuse hoch anfällig gegenüber wiederholter Gabe niedriger Dosen von DSS, was chronische Entzündungsbedingungen simuliert. Zusätzlich konnten wir durch Monokolonisierung keimfreier Mäuse eine einzelne Bakterienart identifizieren, die spezifisch die *Hk2* Expression induziert.

Schlussfolgerung Unsere Daten zeigen, wie das intestinale Mikrobiom über *Hk2* in die Glykolyse eingreift und so die intestinale Wirtsphysiologie beeinflusst.

Stichwörter Hexokinase 2/Glykolyse/Mikrobiom/Entzündung/Metabolismus.
Gefördert von DFG CRC 1182 Projekt C2 und Exzellenzcluster „Inflammation at Interfaces“.

KV 016 Mutationen im Gen des X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) führen zu Suszeptibilität gegenüber Mikrobiota-induzierter intestinaler Entzündung

Autoren Gopalakrishnan S^{1,2,3}, Zeissig Y^{2,3}, Strigali A^{1,2}, Basic M⁴, Hartwig Y³, Wang J⁵, Muders M², Barreton G², Baines JF⁵, Bleich A⁴, Hampe J², Zeissig S^{1,2,3}

Institut 1 Center for Regenerative Therapies Dresden, Dresden, Deutschland; 2 Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland; 3 UKSH Kiel, Kiel, Deutschland; 4 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 5 Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie, Kiel, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668654

Einleitung und Ziele Mutationen im Gen des X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) bilden die Grundlage für eine der häufigsten monogenen Formen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Die Mechanismen der Pathogenese von CED in Patienten mit *XIAP*-Mutationen sind jedoch nur unzureichend verstanden. Die inkomplette Penetranz intestinaler Entzündung in diesen Patienten sowie ihre Suszeptibilität gegenüber viral induzierter Lymphoproliferation deuten auf einen möglichen mikrobiellen Ursprung intes-

tinaler Entzündung hin. Dies sollte in der vorliegenden Arbeit anhand von Mäusen mit *Xiap*-Defizienz untersucht wurde.

Methodik *Xiap*^{-/-} Mäuse und Wildtyp (WT)-Tiere aus gleichen Würfen wurden unter konstitutiven Bedingungen sowie nach Exposition mit *Helicobacter hepaticus* untersucht.

Ergebnisse *Xiap*^{-/-} Mäuse wiesen eine Reduktion von Paneth-Zellen im Dünndarm auf, wobei der Verlust von Paneth-Zellen in Einklang mit der Rolle von XIAP als Inhibitor von Effektor-Caspasen apoptotischer Natur war. Einhergehend mit dem Verlust von Paneth-Zellen zeigten *Xiap*^{-/-} Mäuse eine Störung der mikrobiellen Kompartimentalisierung mit Infiltration von Darmkrypten durch kommensale Bakterien, einer erhöhten Zahl Mukosa-adhärenter Bakterien sowie Veränderungen in der Komposition der intestinalen Mikrobiota. *Ex vivo*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine Reduktion der bakteriziden Wirkung von Darmkrypten-Extrakten von *Xiap*^{-/-} Mäusen im Vergleich zu WT-Tieren. Während diese Veränderungen bei Pathogen-freier Tierhaltung (SPF) nicht mit einer spontanen intestinalen Entzündung verbunden waren, entwickelten *Xiap*^{-/-} Mäuse, aber nicht WT-Tiere, nach Kolonisierung mit dem Pathobionten *Helicobacter hepaticus* eine granulomatöse Ileitis.

Schlussfolgerung XIAP-Defekte sind mit einem Verlust von Paneth-Zellen verbunden, was zur Störung der Kompartimentalisierung und Komposition der intestinalen Mikrobiota sowie zur Suszeptibilität gegenüber Mikrobiota-induzierter intestinaler Entzündung beiträgt. Diese Daten zeigen wie CED-assoziierte genetische Mutationen zu gestörter mikrobieller Kontrolle und Mikrobiota-induzierter intestinaler Entzündung führen können und sind von zentraler Bedeutung für Patienten mit XIAP-Mutationen und CED.

KV 017 Humane gastrointestinale Proteasen generieren aus humanen beta-Defensin 1 eine mögliche therapeutische Alternative gegen Candidose

Autoren Wendler J¹, Schroeder BO², Ehmann D¹, Braunsdorf C³, Leibundgut-Landmann S³, Malek NP¹, Wehkamp J¹

Institut 1 Uniklinik Tübingen, Innere Medizin 1, Tübingen, Deutschland; 2 Universität Göteborg, Göteborg, Schweden; 3 Universität Zürich, Virologisches Institut, Zürich, Schweiz
DOI 10.1055/s-0038-1668655

Einleitung Die steigenden Zahlen der multi-resistenten Mikroorganismen stellen weltweit ein immer größeres Problem dar. Daher ist es dringend notwendig neue effektive Substanzen zu entwickeln. Antimikrobielle Peptide (AMPs) sind kleine endogene Peptide, welche ubiquitär als Bestandteile zu dem angeborenen Immunsystem gehören. Eine der wichtigsten Untergruppe sind die Defensine. Diese Effektormoleküle weisen eine hohe Wirksamkeit gegenüber Bakterien und Viren auf und stellen so potentiell Kandidaten für neue antimikrobiell aktive Substanzen dar. Der Fokus lag hier auf dem humanen beta Defensin 1 (hBD 1), welches im Vergleich zu anderen Defensinen von allen Epithelzellen kontinuierlich exprimiert wird.

Ziel Entwicklung neuer therapeutischer Alternativen gegen mikrobielle Infektionen aus natürlich vorkommenden Peptidantibiotika.

Methodik HBD 1 wurde mittels humanem Duodenalsekret und intestinalen Proteasen proteolytisch verdaut und anschließend die antimikrobielle Aktivität des entstandenen Fragments gegen verschiedenen Bakterien, wie *E. coli*, *P. aeruginosa* oder gegen Pilze getestet.

Ergebnisse HBD 1 kann durch intestinale Proteasen und humanem Duodenalsekret zu einem acht-aminosäure langem Peptid abgebaut werden. Um einen unspezifischen Verdau zu verhindern wurde das Oktapeptid chemisch modifiziert, was zu einer stärkeren antibiotischen Eigenschaft gegenüber pathogenen Mikroorganismen und multiresistenten Bakterien führte. Um zytotoxische Nebeneffekte auszuschließen wurde der Einfluss der Oktapeptide auf unterschiedliche humane Zelllinien getestet. Zusätzlich zeigte sich in einem infizierten *in-vitro* Mundschleimhautmodell eine effektive Verbesserung einer *C. albicans* Infektion nach Vorbehandlungen mittels Oktapeptiden.

Schlussfolgerung Wir identifizierten ein acht-aminosäure langes Defensin-Fragment, welches durch einen proteolytischen Verdau mittels gastrointestinalen Proteasen von hBD1 entstanden ist. Der bisher noch unbekannte Peptidabbau durch humane Proteasen erweitert die natürlichen Abwehrstrategien im intestinalen Gastrointestinaltrakts. Dabei scheint das identifizierte Okta-peptid ein geeigneter Kandidat für die Entwicklung neuer innovativer Peptidantibiotika gegen Infektionen mit multiresistenten Bakterien und Pilzen wie *C. albicans* zu sein.

KV 018 Gerinnungsfaktor IX-Defizienz schützt vor DSS induzierter Colitis im Mausmodell

Autoren Kittner JM¹, Khandagale A², Kollar B², Reinhardt C²

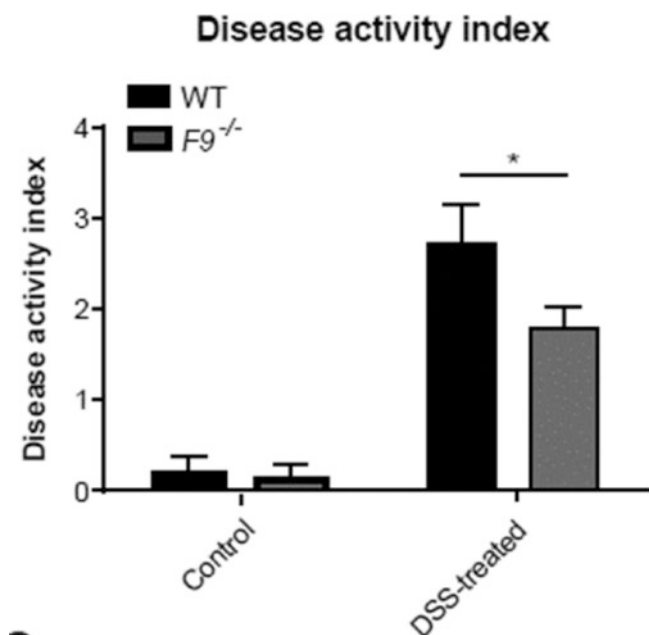
Institut 1 Klinikum Darmstadt GmbH, Medizinische Klinik II, Darmstadt, Deutschland; 2 Zentrum für Thrombose und Hämostase, Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668656

Einleitung Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind mit einer Thromboseneigung assoziiert. Zusätzlicher Gerinnungsfaktor IX wird möglicherweise ektop gebildet. Patienten mit Hämophilie scheinen überzufällig selten an einer CED zu leiden.

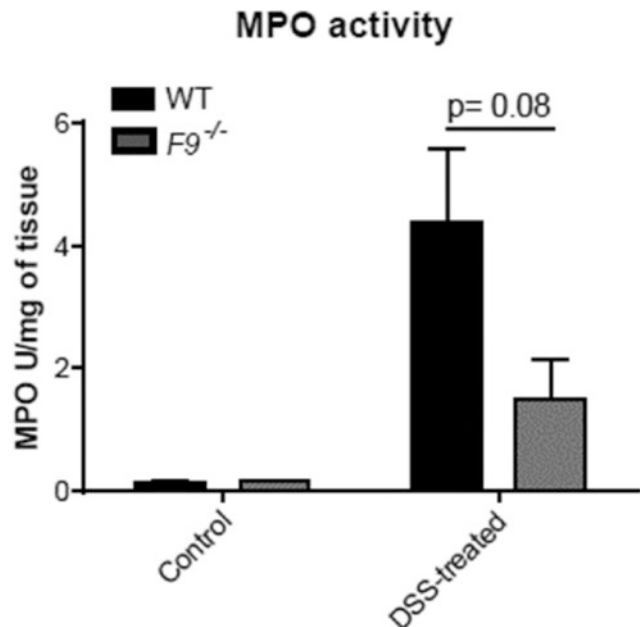
Ziel Klärung der Bedeutung von Faktor IX in der Genese von CED.

Methodik Faktor-IX defiziente Mäuse wurden mit 3,5% Dextran Sodium Sulfat (DSS) zur Induktion einer Colitis behandelt im Vergleich zu Kontrollgruppe. Die Krankheitsaktivität wurde mittels DAI (Gewichtsverlust, Blutabgang, Stuhlkonsistenz) bestimmt. Aktivität der Myeloperoxidase (MPO) sowie Konzentration des Chemokins CXCL-1 wurden post mortem im Gewebe bzw. Serum gemessen. In vitro erfolgte die Stimulation der murinen MODE-K Enterozyten-Zellkultur mit LPS, Macrophagen-aktivierendem Lipopeptid-2 (MALP), oder dem TLR-1/2 Aktivator Pam3CSK4 versus Kontrolle.

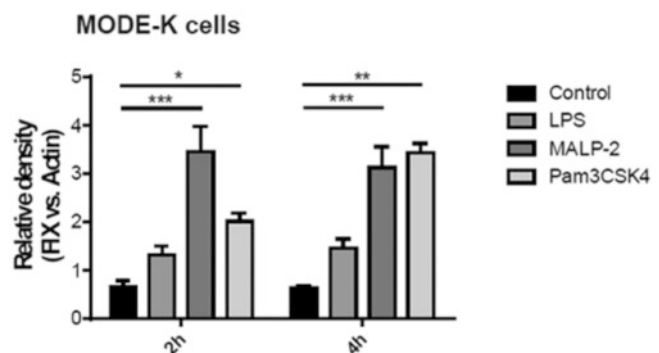
Ergebnisse Faktor-IX defiziente Mäuse wiesen eine geringe Krankheitsaktivität auf (Abb. 1). In den Organen konnten eine geringe MPO-Aktivität (Abb. 2) sowie eine geringere CXCL-1-Konzentration gemessen werden. Die Enterozyten-Zelllinie produzierte als Folge der Stimulation mit Aktivatoren des innatens Immunsystems Faktor IX (Abb. 3).



► Abb. 1



► Abb. 2



► Abb. 3

Schlussfolgerung Faktor IX als Bestandteil des Xase-Komplexes trägt möglicherweise zur Pathogenese der CED bei. Dies kann vor allem durch die ektope, intestinale Produktion bedingt sein.

KV 019 Targeting inflammation in ulcerative colitis by inhibition of glucose uptake

Authors Jodeleit H¹, Al-amodi O², Caesar J², Villarroel Aguilera C², Holdt L³, Gropp R², Beigel F⁴, Siebeck M²

Institute 1 Klinikum der Universität München, LMU München, Allgemeine-, Visceral- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 2 Klinikum der Universität München, Allgemeine-, Visceral- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 3 Klinikum der Universität München, Institut für Laboratoriumsmedizin, München, Deutschland; 4 Klinikum der Universität München, Medizinische Poliklinik II, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668657

Background The energy supply of inflammatory cells relies on three sources: Glucose, lipids and amino acids (AS). In homeostasis, when the major task of inflammatory cells is the maintenance of tolerance, lipids are the preferred source as lipid oxidation is the most efficient albeit slowest pathway to generate ATP. The response to an assault, however, requires the immediate activation, proliferation, differentiation of inflammatory cells, their migration to sites of inflammation and expression of cytokines, growth factors and chemo-

kines. These processes demand prompt energy supply which is met by a metabolic switch from lipid oxidation to glycolysis which ensures swift ATP generation and the synthesis of biosynthetic intermediates albeit at the expense of efficiency. The uptake of glucose into the cell is ensured by a family of glucose transporters (GLUT). As ritonavir coincidentally inhibits GLUT1 and 4 we tested ritonavir as a potential therapeutic for the treatment of ulcerative colitis.

Methods Ritonavir was tested in a mouse model of UC which is based on immune compromised NOD/ScidIL-2Rg^{null} mice reconstituted with peripheral blood mononuclear cells (PBMC) derived from UC patients (NSG-UC). Read out was the clinical- and histological score, frequencies of human leukocytes isolated from spleen and colon and levels of amino acids in sera of mice. To further examine the impact of ritonavir on the activation of T cells PBMC were challenged in vitro with anti CD3 and anti CD28 antibodies in the presence and absence of ritonavir and subjected to flow cytometric analysis.

Results Mice benefited from treatment with ritonavir as indicated by significantly decreased clinical ($p=0.05$) and histological ($p=7e-0.5$) scores, frequencies of M2 monocytes CD14+ CD163+ CD206+ ($p=0.01$) and glutamate levels ($p=0.02$). Principal component analysis revealed no discrimination between the control group and the ritonavir treated groups. In vitro, ritonavir inhibited the activation of CD4+ T cells and effected frequencies of M1 (CD14 + CD64+, CD14+ CCR2+) and M2 CD14+ monocytes.

Conclusion The FDA approved ritonavir might be a promising drug to support conventional treatment of UC patients in times of relapses.

KV 020 Die desmosomalen Cadherine Desmoglein-2 and Desmocollin-2 regulieren die intestinale Barrierefunktion und die mukosale Wundheilung

Autoren Flemming S¹, Kusters D², Luissint AC², Yulis M², Hilgarth R², Parkos CA², Nusrat A²

Institut 1 Universitätsklinik Würzburg, Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gefäß- und Kinderchirurgie, Würzburg, Deutschland;

2 University of Michigan, Department of Pathology, Ann Arbor, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0038-1668658

Einleitung Die einschichtige intestinale Epithelschicht stellt eine physiologische Trennschicht zwischen dem intestinalen Lumen und dem darunterliegenden Gewebe dar und ist somit ein Schlüsselfaktor in der Regulation der intestinalen Homöostase. Verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Epithelbarriere sind interzelluläre Junctionsproteine, die aus dem apikalen Junctionskomplex und den basalen Desmosomen bestehen. In einer Vielzahl von Erkrankungen, z.B. chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, kommt es zu einer epithelialen Verletzung einhergehend mit einer gestörten Barrierefunktion. Daher ist eine intakte intestinale Wundheilung essenziell zur Re-Etablierung der mukosalen Homöostase und zur Verhinderung einer chronischen Inflammation.

Ziele Studienziel war es die Rolle der intestinal exprimierten desmosomalen Cadherine Desmoglein-2 (Dsg2) und Desmocollin-2 (Dsc2) in der Regulation der intestinalen Homöostase und epithelialen Wundheilung zu evaluieren.

Methodik Im ersten Schritt generierten wir Mäuse mit einem induzierbaren intestinal spezifischen (VillinCre-ER^{T2}) Knockout für Dsg2 bzw. Dsc2. Um die intestinale Wundheilung in vivo zu evaluieren, induzierten wir in den Tieren eine akute Colitis mittels Dextran Sodium Sulfat (DSS) mit anschließender „Recovery“ Phase und in einem zweiten Ansatz Biopsie-induzierte Wunden im Rahmen einer Koloskopie. Die intestinale Barrierefunktion wurde mittels FITC-Dextran Assay im Ileal Loop Model getestet. Neben den in vivo Versuchen führten wir in vitro Versuche in intestinalen Zellmonolayern durch um mögliche Mechanismen zu evaluieren.

Ergebnis Der akute Verlust von Dsg2 bzw. Dsc2 in intestinalen Epithelzellen verursachte eine erhöhte parazelluläre Permeabilität unter basalen Konditionen als Ausdruck für eine kompromittierte Barrierefunktion. Unter inflamma-

torischen Bedingungen zeigten die knockout Tiere eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber der DSS-induzierten Colitis mit einer signifikanten intestinalen Wundheilungsstörung. In vitro konnten wir zeigen, dass der desmosomale Verlust zu einer Beeinträchtigung der Zelladhäsion und Migration führt.

Schlussfolgerung Unsere Studie zeigt erstmalig in vivo, dass Dsg2 und Dsc2 kritisch in der Regulation der intestinalen Homöostase und Wundheilung involviert sind.

KV 021 Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) als experimenteller Therapieansatz zur Stabilisierung der Darmbarriere bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren Meir M¹, Burkard N¹, Kannapin F¹, Flemming S¹, Germer CT¹, Schlegel N¹

Institut 1 Universitätsklinik Würzburg, Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Würzburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668659

Einleitung Die Störung der intestinalen Barrierefunktion leistet einen wichtigen Beitrag zur Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Vorarbeiten zeigen, dass der neurotrophe Faktor Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), der von enterischen Gliazellen und von glatter Muskulatur der Darmwand sezerniert wird, einen direkten Einfluss auf die Differenzierung der intestinalen Epithelbarriere und der mukosalen Wundheilung aufweist. Ebenso spielt die Veränderung der desmosomalen Integrität durch den Verlust von Desmoglein2 (Dsg2) eine wichtige Rolle bei Barrierestörungen in CED Patienten. Hier wurde die Hypothese untersucht, ob GDNF in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen könnte.

Methodik Histologische und biochemische Analysen aus Vollwandresektaten von Patienten mit M. Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU), in vitro Untersuchungen an Caco2 Zellen und Enteroiden, Untersuchungen im Mausmodell der akuten DSS-induzierten Colitis.

Ergebnisse In Vollwandresektaten aus Patienten mit MC und CU waren sowohl GDNF als auch das desmosomale Kontaktprotein Dsg2 in entzündeten Arealen reduziert. In vitro Experimente mithilfe von CRISPR/CAS-induziertem knockout von Dsg2 zeigten, dass GDNF spezifisch über Dsg2 die Darmbarriere stabilisiert und entzündungsinduzierte Permeabilitäts erhöhungen verhindert. Ebenso war die intraperitoneale Applikation von GDNF im Mausmodell der akuten DSS-induzierten Colitis effektiv, den entzündungsinduzierten Anstieg der intestinalen Permeabilität, den Verlust von Dsg2 im Epithel und die Entzündungsaktivität in der Darmwand zu hemmen. Mechanistisch war in vitro, in vivo und in den Patientenproben zu beobachten, dass der entzündungsinduzierten Erhöhung der epithelialen Permeabilität eine Aktivierung der p38MAPK mit Phosphorylierung von CK8 und 18 an Ser52 und Ser 74 und nachfolgendem Verlust von Dsg2 an den Zellgrenzen zu Grunde lag. In vitro und in vivo wurden all diese Effekte durch die Applikation von GDNF gehemmt.

Schlussfolgerung Der Verlust von GDNF spielt in der Pathophysiologie der intestinalen Barrierestörung bei CED eine wichtige Rolle. Die Stabilisierung der Darmbarriere und Reduktion der entzündlichen Aktivität durch GDNF im Modell der akuten DSS-colitis könnte Grundlage für einen neuen Therapieansatz sein.

KV 022 TNF-alpha unterstützt die mukosale Wundheilung durch Verstärkung Platelet Activating Factor Receptor vermittelter Signalwege

Autoren Birkel D¹, Quiros M², García-Hernández V², Zhou D³, Brazil JC², Hilgarth R², Keeney J², Yulis M², Bruewer M¹, Garcia AJ^{3,4}, O'Leary MN², Parkos CA², Nusrat A²

Institut 1 St. Franziskus-Hospital Münster, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Kinderchirurgie, Münster, Deutschland; 2 University of Michigan, Department of Pathology, Ann Arbor, MI, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Georgia

Institute of Technology, George W. Woodruff School of Mechanical Engineering, Atlanta, GA, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 Georgia Institute of Technology, Parker H. Petit Institute for Bioengineering and Biosciences, Atlanta, GA, Vereinigte Staaten von Amerika
DOI 10.1055/s-0038-1668660

Einleitung Chronisch entzündliche Darmerkrankungen führen zu Ulzerationen und Zerstörung der intestinalen epithelialen Barriere. Das klinische Ausmaß hängt mit der pathologischen Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren wie Platelet Activating Factor (PAF) und Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) zusammen. TNF- α neutralisierende Antikörper werden zur erfolgreichen Remissionsinduktion angewendet, wobei es jedoch bei einer signifikanten Patientenzahl zum Therapieversagen kommt, potentiell durch Inhibition pro-reparativer Funktionen von TNF- α und PAF.

Ziele Untersuchung der Rolle von TNF- α und PAF bzw. des korrespondierenden G-Protein-gekoppelten Rezeptors PAFR in der mukosalen Wundheilung.

Methodik Die Analyse der Wundheilung in vivo erfolgte an Biopsie-induzierten mukosalen Wunden des Kolons in C57BL/6 und *Pafr*^{-/-} Mäusen sowie nach intraperitonealer Injektion eines monoklonalen anti-TNF- α Antikörpers (mAb; clone MP6-XT3). Die Heilungsrate wurde durch Videoanalyse bestimmt und isolierte Wunden wurden mittels qPCR oder In-situ-Hybridisierung analysiert. Komplementäre in vitro und ex vivo Experimente erfolgten an humanen intestinalen Epithelzellen (SK-CO15) und humanen Enteroids. Untersuchungen zellulärer Mechanismen erfolgten u. a. mittels Western Blotting, Immunfluoreszenz und Adhäsionsstärkemessungen.

Ergebnis TNF- α fördert die Wundheilung durch Hochregulation des PAFR auf dem Epithel. PAF war während der frühen Phase der Wundheilung signifikant erhöht und die Bindung von PAF an den epithelialen PAFR führte zu einer ADAM10 vermittelten Aktivierung von EGFR Signalwegen in vitro. Mittels Phosphorylierung von Src und Aktivierung von Rac1 und ROS kam es zur gesteigerten Aktivierung fokaler Adhäsionsproteine, Zell-Matrix Adhäsion und Zellmigration. Der pro-reparative Effekt von PAF wurde durch Applikation von TNF- α und Steigerung der epithelialen PAFR Expression verstärkt. In vivo zeigte sich eine verzögerte Wundheilung des Kolons in PAFR defizienten Mäusen sowie nach Applikation eines TNF- α neutralisierenden Antikörpers.

Schlussfolgerung Das pro-inflammatorische Milieu mit TNF- α und PAF in mukosalen Wunden schafft die Voraussetzung für eine verbesserte Heilung durch Initialisierung von Reparaturmechanismen wie die Hochregulation des epithelialen PAFR.

KV 023 Die Adipozytenfunktion im mesenterialen Fettgewebe hängt vom angeborenem Immunsystem ab

Autoren Schmidt F¹, Freise I¹, Glauben R¹, Letizia M¹, Weidinger C¹, Siegmund B¹

Institut 1 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668661

Einleitung Bei Morbus Crohn (MC) hypertrophiert das mesenteriale Fett (MF) im Bereich des entzündeten Darms. Es ist bekannt, dass Adipozyten funktionale Rezeptoren des angeborenen Immunsystems aufweisen.

Ziele Um zu klären, ob translokalisierende Bakterien als Trigger für das Auftreten des charakteristischen Merkmals „Creeping Fat“ bei MC verantwortlich sind, wurden *MyD88*^{-/-} und Adipozyten-spezifische *MyD88*-Knockout (*MyD88*^{AdipoqCre})-Mäuse untersucht.

Methodik Durch die Gabe von Natrium-Dextransulfat (DSS) wurde eine Kolitis induziert. Die Immunzellzusammensetzung von MF wurde mittels Durchflusszytometrie untersucht. T-Zell- und Monozyten-Transmigrationsassays wurden zur Analyse der chemotaktischen Funktion von MF durchgeführt. In vitro generierte Makrophagen wurden hinsichtlich ihres Phänotyps nach Stimulation mit MF analysiert.

Ergebnis *MyD88*^{-/-} aber nicht *MyD88*^{AdipoqCre}-Mäuse wiesen eine erhöhte Mortalität gegenüber einer DSS-Behandlung auf. Die Effektorantwort im MF war reduziert und wurde durch eine erhöhte bakterielle Translokation begleitet. *MyD88*^{AdipoqCre}-Mäuse reagierten mit einer geringergradigen Schwere der Entzündung, was sich in reduzierten Konzentrationen von IL-6 und TNF im Kolon und einer erhöhten Expression von IL-10 im MF zeigte.

Das „Creeping Fat“ ist durch eine starke Zellinfiltration gekennzeichnet. Um die phänotypischen und funktionellen Unterschiede des MF der beiden Mausstämmen zu bestimmen, wurde die zelluläre Zusammensetzung, sowie die chemotaktische Funktion untersucht. Im MF wurden keine Unterschiede in Bezug auf Makrophagen und T-Zellen beobachtet. Um die chemotaktische Funktion zu analysieren, wurden Transmigrationsassays durchgeführt. LPS-stimuliertes Fett von Wildtyp und *MyD88*^{AdipoqCre}, aber nicht von *MyD88*^{-/-} Mäusen ließen mehr CD4⁺ T-Zellen migrieren. Jedoch, lockte Fett von *MyD88*^{-/-} und *MyD88*^{AdipoqCre}-Mäusen weniger Monozyten als Wildtyp Fett an. Interessanterweise, verschob sich der Phänotyp von in vitro-generierten Makrophagen zum antiinflammatorischen, wenn diese mit Wildtyp oder *MyD88*^{AdipoqCre}-Fett kultiviert wurden.

Schlussfolgerung Diese Daten geben Hinweise darauf, dass Adipozyten zum Milieu im MF in Bezug auf zelluläre Infiltration und lokale Mediatoren beitragen und vom angeborenen Immunsystem abhängen.

Modulatoren der intestinalen Inflammation Donnerstag, 13. September 2018, 09:35 – 10:47, 21b

KV 024 Mutationen im NOD2-Gen bei M. Crohn Patienten sind mit niedrigeren anti-TNF-alpha Talspiegeln assoziiert

Autoren Geiss D¹, Gittel N¹, Huth A¹, Jaster R¹, Lamprecht G¹, Schäffler H¹
Institut 1 Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Gastroenterologie, Rostock, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668662

Einleitung Mutationen im *NOD2* Gen gelten als wichtigster genetischer Risikofaktor für die Entstehung eines M. Crohn (MC). Ein Therapieansatz bei MC ist die Gabe eines TNF-alpha-Antikörpers (z. B. Infliximab, IFX; Adalimumab, ADA). Bei primärem oder sekundärem therapeutischen Versagen dieser Medikamentenklasse spielt die Durchführung eines Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) mit Bestimmung der Talspiegel und „Anti-Drug Antibodies“ im klinischen Alltag eine wichtige Rolle.

Ziel Eine retrospektive Analyse des Stellenwertes von TDM im klinischen Alltag bei MC in Beziehung zum *NOD2*-Mutationsstatus.

Material und Methoden MC Patienten wurden eingeschlossen, die im Zeitraum von 09/2012 bis 12/2016 mit IFX bzw. ADA therapiert wurden und mindestens einmalig TDM erhalten haben. Es erfolgte eine klinische Charakterisierung (Krankheitsaktivität, Begleitmedikation, Krankheitsverlauf nach Reaktion auf TDM). Mutationen im *NOD2*-Gen (SNP8, 12 und 13) wurden mittels Sequenzierung bestimmt. Das TDM erfolgte mittels Immuno-Assay.

Ergebnisse 37 Patienten mit insgesamt 69 TDM wurden eingeschlossen, hierofolgte ein TDM bei 39 (56,5%) unter IFX und bei 30 (43,5%) unter ADA. Das TDM wurde in 6 Fällen (8,7%) bei v. a. primärem Therapieversagen durchgeführt, bei 40 (58,0%) bei v. a. sekundärem Therapieversagen und bei 23 (33,3%) zur Verifikation des Ansprechens der Therapieanpassung. Eine Begleitmedikation mit Azathioprin (Aza) führte zu keiner signifikanten Änderung der Talspiegel ($p=0,523$). Höhere CRP-Werte korrelierten signifikant mit niedrigeren Talspiegeln. 29 Patienten wurden *NOD2*-genotypisiert, 21 (72,4%) waren *NOD2*-Wildtyp (WT), 8 (27,6%) waren *NOD2* mutiert. Bei Patienten mit Mutation im *NOD2*-Gen waren die Talspiegel signifikant häufiger im subtherapeutischen Bereich (IFX < 3 $\mu\text{g/ml}$; ADA < 4,9 $\mu\text{g/ml}$; $p=0,016$). Dies zeigte sich auch in den absoluten Spiegelkonzentrationen, sowohl bei IFX ($p=0,038$) als auch bei ADA ($p=0,033$) und war unabhängig von den „Anti-

Drug Antibodies“, der Krankheitsaktivität (CDAI) und der Begleitmedikation (Aza).

Schlussfolgerung MC Patienten mit Mutationen im *NOD2*-Gen zeigen signifikant häufiger subtherapeutische Talspiegel von TNF-alpha Antikörpern, eine verstärkte Immunogenität könnte hierfür eine entscheidende Rolle spielen.

KV 025 *NOD2* – und krankheitsspezifische Genexpressionsprofile aus PBMC's von M. Crohn Patienten

Autoren Schäffler H¹, Rohde M¹, Rohde S¹, Huth A¹, Elleisy N¹, Gittel N¹, Hollborn H¹, Koczan D², Glass Ä³, Lamprecht G¹, Jaster R¹

Institut 1 Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Gastroenterologie, Rostock, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Rostock, Institut für Immunologie, Rostock, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Rostock, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung, Rostock, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668664

Einleitung Mutationen im *NOD2*-Gen gelten als wichtigster genetischer Risikofaktor für die Entstehung eines M. Crohn (MC). Umweltfaktoren, wie z.B. ein Vitamin D-Mangel, spielen in der Entstehung und dem klinischen Verlauf von MC eine wichtige Rolle. Mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut (PBMCs) bilden ein geeignetes Modell, um Änderungen der Genexpression zu untersuchen.

Ziele Ziel der Arbeit war es, krankheitsspezifische Genexpressionsprofile aus PBMCs von MC-Patienten in klinischer Remission bzw. leichter Krankheitsaktivität im Vergleich zu gesunden Probanden zu untersuchen.

Methodik MC-Patienten in klinischer Remission bzw. leichter Aktivität wurden bezüglich des Vorliegens von *NOD2*-Mutationen genotypisiert. Dabei erfolgte ein Vergleich mit gesunden Probanden. Die PBMCs wurden im Anschluss mit Vitamin D, Peptidoglykan und Lipopolysaccharid stimuliert und die mRNA-Expressionsprofile mittels Microarray-Analyse (Clariom S Assay) charakterisiert. Ausgewählte Transkripte wurden weiterführend in einer größeren Kohorte mittels Realtime-PCR detektiert. Es erfolgte die Analyse von *NOD2*- und krankheitsspezifischen Genexpressionsprofilen.

Ergebnisse Bei MC-Patienten wurden 267 Gene identifiziert, die im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikante Änderung ihrer Expression zeigten. Im Anschluss wurden Gene dieser Gruppe, die bekanntermaßen einen Einfluss auf Inflammationspfade und das intestinale Immunsystem haben, konsekutiv mittels RT-PCR in einer größeren Patienten- und Kontrollkohorte untersucht. Es wurden höhere Transkriptspiegel in Vitamin D-vorbehandelten PBMCs aus Patienten in den folgenden 3 Genen beobachtet: *CLEC5A* ($p < 0,030$), *Lysozym* ($p < 0,047$) und *TREM1* ($p < 0,023$). Sechs Gene wurden *NOD2*-spezifisch exprimiert (*CD101*, $p < 0,002$; *CLEC5A*, $p < 0,020$; *CXCL5*, $p < 0,009$; *IL-24*, $p < 0,044$; *ITGB2*, $p < 0,041$; *Lysozym*, $p < 0,042$). Darüber hinaus erfolgte die Erfassung der Mutationsfrequenz für *CLEC5A* und *CLEC7A* in einer Kohorte von 164 MC Patienten und eine Korrelation zum Krankheitsphänotyp.

Schlussfolgerung Unsere Daten identifizieren *CLEC5A* und *Lysozym* als MC und *NOD2*-assoziierte Gene in PBMCs und favorisieren weiterführende Studien bezüglich ihrer pathomechanistischen Rolle in der Entstehung und dem klinischen Verlauf von MC.

KV 026 Humanes beta Defensin-2 führt zur reversiblen Zunahme der mikrobiellen Diversität und verbessert die Symptomatik bei experimentell induzierter Colitis

Autoren Koeninger L¹, Armbruster NS¹, Nordkild P², Stange EF¹, Malek NP¹, Jensen BA³, Wehkamp J¹

Institut 1 Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin 1, Tübingen, Deutschland; 2 Defensin Therapeutics, Kopenhagen, Dänemark; 3 Universität Laval, Quebec, Kanada

DOI 10.1055/s-0038-1668664

Einleitung Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden heute über verschiedene Schwachstellen der mukosalen Barriere charakterisiert. Ein wichtiger Bestandteil dieser Barriere sind antimikrobielle Peptide. Diese Peptidantibiotika schützen die Darmschleimhaut und regulieren die intestinalen Mikroorganismen hin zur Homöostase. Kommt es zur Störung dieses Gleichgewichts wird von einer „Dysbiose“ gesprochen, die Ursachen und daraus resultierende Konsequenzen sind unklar. Unabhängig von dieser Debatte ist die Abnahme der Komplexität und der Diversität ein charakteristisches Merkmal bei CED.

Ziele Ziel dieser Studie war es, einen therapeutischen Ansatz für diese Veränderungen zu entwickeln. Hierfür wurde das humane beta Defensin-2 (hBD-2) hinsichtlich seiner mikrobiom-modulatorischen Eigenschaften und therapeutischer Wirkung im murinen DSS-Colitis-Modell untersucht.

Methoden Es wurden Mäuse oral mit einer Dosis von 1,2 mg/kg hBD-2 pro Tag für eine Woche behandelt. Anschließend wurden Veränderungen des Mikrobioms an Tag 0, Tag 7 und Tag 14 mittels *Next-Generation Sequencing* (NGS) analysiert. In einem zweiten Experiment wurde der therapeutische Effekt von hBD-2, mit der oben genannten Dosis, im murinen DSS-Colitis-Modell im direkten Vergleich zu Prednisolon getestet.

Ergebnisse Durch die Analyse des Mikrobioms konnte eine Zunahme der Diversität während der Gabe von hBD-2 beobachtet werden. Mit Behandlungstopp endet dieser Effekt und die bakterielle Zusammensetzung nimmt ihre Ausgangsform an. Im DSS-Colitis-Modell führte die orale Applikation zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome. Neben einem geringeren Gewichtsverlust ($p < 0,05$) und einer geringeren Schädigung der Mukosa ($p < 0,001$), führte die orale Gabe zu einem deutlich verbesserten *Disease Activity Index* ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung Diese Ergebnisse zeigen den möglichen Einfluss von hBD-2 auf die intestinale Mikrobiota und dessen Beitrag zur Homöostase. Zusätzlich zeigt hBD-2 eine vielversprechende Wirkung im DSS-Colitis-Modell. Der gute therapeutische Effekt unterstützt den Einsatz als zukünftiges Medikament bei CED. Des Weiteren besteht die Möglichkeit hBD-2 alleine oder in Kombination mit anti-inflammatorischen Substanzen bei mikrobiom-assoziierten Erkrankungen einzusetzen.

KV 027 Regulation der intestinalen Barrierefunktion und Induktion von Zellzyklus-Arrest durch gram-negative Bakterien: ein *in-vitro* Modell zur bakteriellen Translokation

Autoren Wächter L¹, Haderer M¹, Aschenbrenner E¹, Pollinger K¹, Schlosser S¹, Kunst C¹, Müller-Schilling M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668665

Einleitung Die spontan Bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine Komplikation der Leberzirrhose und entsteht durch Translokation von Bakterien aus dem Darm in die Bauchhöhle und mesenterialen Lymphknoten. Oft finden sich dabei Erreger aus dem gram-negativen Spektrum, wie *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae*. Typische Veränderungen, die im Rahmen der Leberzirrhose auftreten, wie eine geschwächte epitheliale Barriere, Veränderungen im Mikro-

biom oder eine Immunsuppression begünstigen die bakterielle Translokation (BT). Unsere Vorarbeiten zeigten bereits, dass *E. coli* in der Lage ist, Zell-Zell-Kontakte zu destabilisieren.

Ziele Charakterisierung molekularer Mechanismen, die die Passage gram-negativer Bakterien durch das Epithel ermöglichen.

Methodik Humane Darmepithelzellen (Caco-2) wurden für 6–15 Tage kultiviert und anschließend mit *E. coli* oder *K. pneumoniae* (MOI 0–10) für 4 Stunden stimuliert. Hitzeinaktivierte Bakterien und LPS dienen als Kontrolle. Proteasomale Prozesse wurden mithilfe des Inhibitors clasto-Lactacystin β -lactone blockiert. Die Analyse der Zell-Zell-Kontakte (E-Cadherin, Occludin, Claudine) erfolgte durch Western Blot und Immunfluoreszenz. Effekte auf den Zellzyklus wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt.

Ergebnis Bakterielle Koinkubation mit *K. pneumoniae* führte zu reduzierten Proteinspiegeln von Occludin, Claudin-1 und Claudin-4 in Caco-2 Zellen. In Anwesenheit von *E. coli* waren die Mengen an Occludin und E-Cadherin vermindert. Dieser Effekt war nach Stimulation mit hitzeinaktivierten Bakterien oder LPS nicht zu beobachten. Eine Blockierung des Proteasoms hatte ebenfalls keine Auswirkung auf die Proteinspiegel von Occludin oder E-Cadherin. Darüber hinaus führte die bakterielle Stimulation im Vergleich zu der unbehandelten Kontrolle zu einem G1 Arrest mit bis zu 11% mehr Zellen in der G0/G1 Phase.

Schlussfolgerung Gram-negative Bakterien wie *E. coli* oder *K. pneumoniae* sind in der Lage Zell-Zell-Kontakt-Proteine zu regulieren und somit die Integrität des Darmepithels zu destabilisieren. Die Regulation beruht möglicherweise auf einer posttranslationalen Modifikation und setzt die Anwesenheit lebender Bakterien voraus. Der destabilisierende Effekt könnte in Kombination mit der Induktion des Zellzyklus-Arrests die BT begünstigen.

KV 028 Die Rolle von HDAC 7 in intestinalen Epithelzellen und CED

Autoren [Gerbeth L¹](#), [Friedrich M²](#), [Ganther J²](#), [Breiderhoff T³](#), [Glauben R¹](#), [Siegmond B¹](#)

Institut 1 Charité Benjamin Franklin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Deutschland; 2 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 3 Charité Campus Virchow-Klinikum (CVK), Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668666

Einleitung Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) ist ein Überbegriff für chronisch wiederkehrende Entzündungen des Gastrointestinaltraktes, die mit einem erhöhten Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln einhergehen und für die es noch keine tatsächliche Heilungsmethode gibt. HDAC-Inhibitoren kamen als potenzielle Therapeutika für CED auf, als gezeigt werden konnte, dass sich im Mausmodell eine Behandlung positiv auf das Krankheitsbild auswirkt. Die gemachten Beobachtungen betrafen jedoch nur die Inhibierung der gesamten HDAC Proteinfamilie, während die präzise Rolle einzelner HDACs in verschiedenen Zelltypen immer noch größtenteils unbekannt ist.

Ziele Basierend auf ersten Genexpressionsdaten und einer in der Literatur bereits nachgewiesenen Implikation in Zellproliferation und Karzinogenese, soll in dieser Studie die Funktion von HDAC 7 im Darmepithel charakterisiert werden.

Methodik Mittels der CRISPR/Cas9-Technologie wurden HDAC7-Knockoutmutanten der murinen kolorektalen Krebszelllinie CMT93 generiert. Diese Mutanten wurden hinsichtlich ihrer Migrations- und Proliferationseigenschaften untersucht und das Transkriptom wurde mithilfe von RNA-Sequenzierung analysiert. Durch subkutane Injektion in Mäuse wurden die tumorbildenden Eigenschaften der Mutanten mit dem Wildtyp verglichen. Aus Mäusen mit einem konditionalen HDAC7-Knockout im Darmepithel wurden intestinale Organoide isoliert und hinsichtlich ihres Wachstums untersucht.

Ergebnis Die RNA-Sequenzierung zeigte in Knockoutmutanten eine differenzielle Regulierung vieler Proteine, die für die Zellmigration und -adhäsion eine

wichtige Rolle spielen. Dies wurde durch die Beobachtung eines eingeschränkten Migrations- und Proliferationsverhaltens der Mutanten bestätigt. Auch in ersten *in vivo*-Versuchen, schienen Zellen mit funktionsgestörtem HDAC7 langsamer Tumore zu bilden als der Wildtyp. Organoide mit einem Knockout im *Hdac7*-Gen zeigten Defizite im Proliferationsverhalten.

Schlussfolgerung Es konnte eine Rolle von HDAC7 in Zellmotilität *in vitro* und im Tumorwachstum *in vivo* gezeigt werden. Dies deutet auf eine wichtige Funktion von HDAC7 in der Tumorgenese aber auch im Wundheilungspotenzial von intestinalen Epithelzellen hin, zwei essenziellen Vorgängen in der Pathogenese von CED.

KV 029 Die Rolle von Interleukin 34 in der Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Autoren [Böttcher M¹](#), [Pelczar P¹](#), [Gagliani N^{2,3}](#), [Huber S¹](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik; AG Huber, Hamburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Operative Medizin Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668667

Einleitung Interleukin 34 (IL-34) wurde als zweiter Ligand des Colony-Stimulating-Factor-1-Rezeptors (CSF-1-R) charakterisiert. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung von Makrophagen, Mikroglia und Langerhans-Zellen. Seine Rolle bei intestinalen Entzündungen ist bislang weitestgehend unerforscht, wobei sich eine erhöhte Expression in der Mukosa von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) findet.

Ziele Ziel dieser Arbeit war es die Funktion von IL-34 in der Pathogenese von CED zu charakterisieren und somit einen möglichen therapeutischen Ansatzpunkt für die Behandlung von CED zu finden.

Methodik Die Expression von IL-34 wurde in intestinalen Biopsien von Patienten mit CED mittels Immunhistochemie, FACS-Analyse und qPCR untersucht. Eine funktionelle Untersuchung von IL-34 erfolgte mittels DSS-induzierter Kolitis in *Il34^{-/-}*-Mäusen. Die Schwere der Entzündung wurde mittels Endoskopie, Histologie und klinischem Verlauf evaluiert. Um einen Mechanismus zu identifizieren erfolgte eine RNA-Sequenzierung aus dem isolierten Kolon der Wildtyp- und *Il34^{-/-}*-Mäuse.

Ergebnisse Bei der Untersuchung der humanen Biopsien zeigte sich eine erhöhte Expression von IL-34 in der Mukosa von Patienten mit CED ($p = 0,0418$). IL-34 defiziente Mäuse zeigten einen milderen Verlauf in der DSS-induzierten Kolitis ($p = 0,0107$), während IL-34 und seine Rezeptoren signifikant überexprimiert waren ($p = 0,0084$).

Der unterschiedliche klinische Verlauf der Kolitis zeigte sich speziell in der Regenerationsphase. Eine Expression von IL-34 erfolgt sowohl durch Epithelzellen als auch durch hämatopoetische Zellen.

Schlussfolgerung IL-34 scheint eine wichtige Rolle in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zu spielen und seine Modulation stellt einen möglichen therapeutischen Angriffspunkt dar. Unsere vorläufigen Ergebnisse legen nahe, dass sein Einfluss besonders während der Regenerationsphase der Erkrankung zum Tragen kommt.

KV 030 Vitamin D beeinflusst bei CED-Patienten Profil und Funktion von T-Lymphozyten

Autoren [Schardey J¹](#), [Globig AM^{1,2}](#), [Janssen C¹](#), [Hofmann M¹](#), [Manegold P³](#), [Thimme R¹](#), [Hasselblatt P¹](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland; 2 Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Berta-Ottenstein-

Programm, Freiburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668668

Einleitung Die Dysregulation von T-Zellen ist wesentlicher Bestandteil der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED; Morbus Crohn [MC] und Colitis ulcerosa [CU]). Vitamin D (VitD)-Defizienz gilt als Risikofaktor für einen komplizierten Krankheitsverlauf.

Ziele Etablierung von Prävalenz und Risikofaktoren für VitD-Defizienz bei CED Patienten und Charakterisierung des Einflusses von VitD auf T-Zellen im Blut (PBMCs) und Darm.

Methodik T-Zellen aus PBMCs und Darmbiopsien wurden mit VitD inkubiert und durchflusszytometrisch analysiert. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse wurde in einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 201 CED Patienten untersucht, bei denen zu zwei Zeitpunkten klinische und laborchemische Parameter erfasst und bei VitD-Defizienz eine Substitution verordnet wurde. Zudem erfolgte eine T-Zellphänotypisierung aus PBMCs.

Ergebnisse Inkubation von T-Zellen aus Blut und Darm mit 1,25 (OH)₂-VitD führte zu einer konzentrationsabhängigen Suppression der Zytokine IFN- γ , IL-17, IL-22, IL-9 und TNF sowie reduzierten Frequenzen pathogener TH17 Zellen. In der prospektiven Studie betrug die Prävalenz einer VitD-Defizienz (<20 ng/ml) bei MC 39% und bei CU 25%. Mehrere etablierte Risikofaktoren für VitD-Defizienz konnten bestätigt werden (saisonale Variation, fehlende Substitution, Krankheitsaktivität). Die Immunphänotypisierung von nach Geschlecht und Alter angeglichenen MC und CU Patienten mit bzw. ohne VitD-Defizienz *ex vivo* zeigte bei CU- und nichtrauchenden MC-Patienten mit VitD-Defizienz reduzierte Frequenzen regulatorischer T-Zellen (Tregs) im Vergleich zu Patienten mit suffizientem VitD-Status. Die VitD-Substitution führte bei primär defizienten, nichtrauchenden MC Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Treg Frequenzen im peripheren Blut. Überdies hatten MC Patienten mit VitD-Defizienz erhöhte TH17 Frequenzen gegenüber VitD suffizienten Patienten.

Schlussfolgerung VitD hat *in vitro* potente Effekte auf die Funktionalität von T-Zellen aus dem Blut und Darm von CED Patienten. Bei CED Patienten korreliert zudem die VitD-Konzentration bei einigen Subgruppen mit den Frequenzen von Tregs bzw. TH17 Zellen im Blut. Diese potenziell immunmodulierende Funktion von VitD sollte in prospektiven Therapiestudien weiter untersucht werden.

KV 031 Endoskopie und Fluoreszenz-medierte Tomografie (FMT) zur Darstellung und Quantifizierung der Neutrophileninfiltration im experimentellen Kolitismodell

Autoren Nowacki T^{1,2}, Lenz P³, Bettenworth D², Brückner M², Tepasse PR², Becker A⁴, Wildgruber M⁴, Eisenblätter M⁴

Institut 1 Josephs-Hospital Warendorf, Warendorf, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Münster, Palliativmedizin, Münster, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Münster, Translational Research Imaging Center, Institut für Klinische Radiologie, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668669

Einleitung/Ziel Rekrutierung, Infiltration und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten sind Schlüsselprozesse in der Pathogenese (chronisch) entzündlicher Darmerkrankungen. Ziel dieser Studie ist die quantitative Darstellung dieser Prozesse in einem experimentellen Kolitis-Modell.

Methodik C57BL/6 Mäuse erhielten zur Kolitisinduktion 3% Dextran-Natriumsulfat (DSS) für 5 Tage. Der Verlauf der Entzündung wurde über 10 Tage anhand des relativen Gewichtsverlustes sowie des Hämo-cult Tests verfolgt. Vor und während (Tag 5) der Kolitisinduktion sowie zum Versuchsende wurde die intestinale Neutrophileninfiltration mittels Fluoreszenz-mediierter Tomografie (FMT) nach Injektion eines neutrophilenspezifischen fluoreszenzmar-

kiernten (Cyanine7) rat-anti-mouse Gr1 Antikörpers evaluiert. Kontrolliere erhielten eine Isotypen-Kontrolle. Zugleich erfolgte eine Weißlicht und Fluoreszenz-Endoskopie. Post mortem wurde die intestinalen Neutrophileninfiltration immunhistologisch (anti-mouse Gr1 FITC) korreliert.

Ergebnisse DSS Gabe führte zu einem relevanten Gewichtsverlust (4,7 g \pm 1,22) und einer Hämatochezie. In der FMT zeigte sich eine signifikant erhöhte intestinale Tracer-Aufnahme gegenüber dem Ausgangsbefund vor Versuchsbeginn ($p < 0,001$). Dabei kam es bereits früh (Tag 5) vor Einsetzen des Gewichtsverlustes und endoskopisch detektierbarer mukosaler Entzündung zu einer signifikanten Signalsteigerung in der FMT (110 vs. 700 vs. 1166 pmol Tracer; $p < 0,001$). Zum Versuchsende zeigte sich endoskopisch eine deutliche mukosale Entzündung mit korrelierender Signalsteigerung sowohl in der FMT wie auch der Fluoreszenz-Endoskopie. Entsprechend ließ sich immunhistochemisch eine vermehrte Infiltration von Gr1 positiven Neutrophilen nachweisen.

Schlussfolgerung Die Gr1-gerichtete FMT kann die Neutrophileninfiltration früh im Verlauf einer Kolitis noch vor dem Auftreten von klinischen Symptomen oder endoskopischen Mukosa-Veränderungen visualisieren und quantifizieren. In vivo-FMT und -Fluoreszenz-Endoskopie ermöglicht daher eine sensitive Darstellung der inflammatorischen Aktivität und Kinetik bei einer experimentellen Kolitis.

KV 032 Thirty-eight-negative-kinase-1 is a major mediator of trauma-induced intestinal injury and multi-organ failure

Autoren Armacki M¹, Trugenberger AK¹, Ellwanger A¹, Eiseler T¹, Bettac L¹, Azoitei N¹, Langgartner D², Schneider MR³, Wolf E⁴, Fahrner T¹, Wiegner R⁵, Walter B¹, Tannapfel A⁶, Radermacher P⁷, Reber SO², Zeißig S⁸, Barth T⁹, Huber-Lang M⁵, Klegler A¹, Seufferlein T¹

Institute 1 Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Ulm, Clinic for Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Ulm, Deutschland; 3 Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Deutschland; 4 LMU München, Gen Zentrum, Animal Breeding and Biotechnology, München, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Ulm, Institute of Clinical and Experimental Trauma Immunology, Ulm, Deutschland; 6 Ruhr-University Bochum, Institute of Pathology, Bochum, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Ulm, Institute of Anesthesiological Pathophysiology and Process Engineering, Ulm, Deutschland; 8 TU Dresden, Dresden, Deutschland; 9 Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668670

Einleitung Dysregulated intestinal epithelial apoptosis initiates gut injury, alters the intestinal barrier and can facilitate bacterial translocation leading to a systemic inflammatory response (SIRS) and/or multi-organ dysfunction syndromes (MODS). A variety of gastrointestinal disorders including inflammatory bowel disease has been linked to intestinal apoptosis. Similarly, intestinal hyperpermeability and gut failure occur in critically ill patients putting the gut at the centre of SIRS pathology. Regulation of apoptosis and immunomodulatory functions have been ascribed to Thirty-eight-negative-kinase-1 (TNK1) kinase whose activity is regulated merely by expression.

Ziele und Methodik We investigated the effect of TNK1 on intestinal integrity and its role in MODS using experimental mouse models.

Ergebnis TNK1 expression induced crypt-specific apoptosis leading to bacterial translocation, subsequent septic shock and early death. Mechanistically, TNK1 expression *in vivo* resulted in STAT3 phosphorylation, nuclear translocation of RelA, and release of IL-6 and TNF- α . A TNF- α neutralising antibody, partially blocked development of intestinal damage. Vice-versa, gut-specific deletion of TNK1 protected the intestinal mucosa from colitis related injury and prevented cytokine release in the gut. Finally, TNK1 was found to be upregulated in the gut in a murine and porcine trauma models, and human inflammatory bowel disease.

Schlussfolgerung Targeting TNK1 in the intestinal epithelium may be a promising therapeutic approach in situations when the intestinal homeostasis is disturbed.

CED: Aktivitätsbeurteilung und therapeutische Interventionen

Donnerstag, 13. September 2018, 15:40 – 16:44, 22b

KV 033 Fäkales Lactoferrin, Calprotectin PMN-Elastase, S100 A12 und EDN im Vergleich mit MaRIA und Clermont Score in der Diagnostik der inflammatorischen Aktivität von Patienten mit Morbus Crohn

Autoren Langhorst J^{1,2}, Koch AK^{1,2}, Boone J³, Ruffer A⁴, Herrmann K⁵, Dobos GJ², Umutlu L⁶, Li Y⁶

Institut 1 Kliniken Essen-Mitte, Integrative Gastroenterologie, Essen, Deutschland; 2 Kliniken Essen-Mitte, Naturheilkunde und Integrative Medizin, Essen, Deutschland; 3 TechLab Inc, Blacksburg, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 Labor L+S AG/Enterosan, Bad Bocklet-Großenbrach, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin, Essen, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668671

Einleitung Zur Diagnose und Überwachung von Morbus Crohn (MC) ist die Magnetresonanztomografie (MRT) mit dem Magnetresonanz-Aktivitätsindex (MaRIA) und dem Clermont-Score der diagnostische Standard vor allem bei Dünndambefall. Auch fäkale Biomarker werden zunehmend zum Monitoring der Entzündungsaktivität eingesetzt.

Ziel Evaluation fäkaler Biomarker im Vergleich zum MaRIA und Clermont-Score.

Methodik Bei Patienten mit MC wurde zur Bestimmung des MaRIA und Clermont-Scores eine MRT durchgeführt. Innerhalb von 72 h wurden Stuhlproben gesammelt, um Lactoferrin (LF), Calprotectin (CAL), PMN-Elastase (PMN-e), S100 Calcium-bindendes Protein A12 (S100A12) und Eosinophil-abgeleitetes Neurotoxin (EDN) zu bestimmen.

Ergebnis N= 50 Patienten wurden evaluiert (s. Tab 1). Laut MaRIA-Score wiesen 41 und laut Clermont-Score 42 Patienten Zeichen einer aktiven Entzündung auf. Die mittleren Werte für Patienten mit aktiver/inaktiver Entzündung betragen 12,43/1,90 (ug/g) für LF, 224,86/151,17 (ug/g) für CAL, 0,17/0,09 (ug/g) für PMN-e, 64,91/79,09 (ug/g) für S100A12 und 1,4/0,47 (ug/g) für EDN. LF, CAL und EDN korrelierten signifikant mit dem Clermont-Score, nur LF korrelierte signifikant mit dem MaRIA-Score. Mit optimierten Cut-Offs differenzierten EDN, LF und CAL zwischen aktiver und inaktiver CD (s. Tab. 2).

Tab. 1 Soziodemografie und klinische Merkmale der 50 Morbus Crohn Patienten (MW ± SD)

Alter (Jahre)	43,1 ± 13,42 (20 – 67)
Weiblich n (%)	32 (64)
Männlich n (%)	18 (36)
Klassifizierung (Montreal) n (%)	
L1 (terminales Ileum)	32 (64)
L2 (Kolon)	3 (6)
L3 (Ileokolon)	14 (28)
Fehlend	1 (2)
Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)	13,80 ± 11,53 (2 – 46)
Raucher n (%)	6 (12)

Tab. 2 Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit unter Verwendung optimierter Cut-Offs mit MaRIA oder Clermont-Score als Referenz

	MaRIA				Clermont			
	AUC (p)	Optimierter Cut-Off	Sensitivität	Spezifität	AUC (p)	Optimierter Cut-Off	Sensitivität	Spezifität
EDN	76 (n.s.)	-	-	-	81 (0,043)	0,27	78,6	75
LF	83 (0,16)	5,49	58,5	1	82 (0,035)	5,49	59,5	1
PMN-e	70 (n.s.)	-	-	-	71 (n.s.)	-	-	-
S100A12	43 (n.s.)	-	-	-	53 (n.s.)	-	-	-
CAL	71 (n.s.)	-	-	-	86 (0,017)	0,017	79,4	1

Schlussfolgerung Die Ergebnisse unterstützen den Nutzen fäkaler Biomarker zum Nachweis aktiver Entzündungen bei MC.

KV 034 Quantifizierende Kontrastmittelsonografie (DCE-US) zur frühen Beurteilung des Therapienprechens bei Patienten mit Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED) unter Therapie mit Infliximab (IFX)

Autoren Wildner D¹, Neubauer P¹, Strobel D¹, Hundorfean G¹, Neurath MF¹, Atreya R¹, Görtz RS¹

Institut 1 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Deutschland

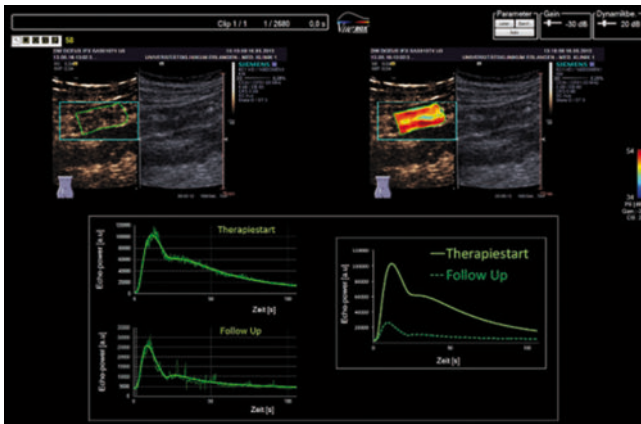
DOI 10.1055/s-0038-1668672

Einleitung Die Einleitung einer IFX-Therapie ist ein gut etablierter Standard bei der Behandlung von CED-Patienten. Die genaue Abschätzung der Wirksamkeit kann jedoch im Einzelfall schwierig sein.

Ziele Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob mit den Parametern aus Grauwert-, Farbdoppler-Sonografie und DCE-US, Perfusionsänderungen der Darmwand von CED-Patienten unter IFX-Therapie zu erkennen sind. Zudem sollte untersucht werden, ob Patienten mit Ansprechen (RE: Responder) auf die Behandlung von Patienten ohne Ansprechen (NRE: Non-Responder) frühzeitig unterschieden werden können.

Methodik Prospektive Evaluation von Patienten mit gesichertem M. Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) von Erstgabe einer IFX-Therapie bis zum Therapieabbruch (NRE) oder Kontrollkoloskopie (RE) nach mindestens 4 IFX-Infusionen. Erfasst wurden klinische Daten, Darmwanddicke, Farbdoppler-Score, CED-Scores, Endoskopie-Score, der Histologiebefund und der DCE-US-Parameter (Peak Enhancement (PE), jeweils am Tag der IFX-Infusion [Therapiewoche (TW): 0, 2, 6, alle 8 Wochen] und zusätzlich zu TW4.

Ergebnis Es wurden 54 CED-Patienten eingeschlossen [35 MC; 19 CU. 28 Männer; 26 Frauen. Median Alter: 44 Jahre (19 – 69)]. Es gab nach klinischer Beurteilung der behandelnden Ärzte insgesamt n=45 RE und 9 NRE. Die größten Unterschiede zwischen RE und NRE zeigte sich zu TW6 [Δ TW0 – TW6] in den Parametern: Darmwanddicke (mm) [RE 1,84 vs. NRE 0,42], Vaskularisation im Farbdoppler [RE-50% vs. NRE-14%], PE (a.u.) [RE -26% vs. NRE -9%]. Dabei waren die Unterschiede [Δ TW0-TW6] in der RE-Gruppe und statistisch signifikant [Darmwanddicke p=0,001; Vaskularisation: p=0,001; PE: p=0,039.], in der NRE-Gruppe nicht.



► Abb. 1 Quantifizierende KM-Sono (DCE-US) bei CED vor und nach IF-Gabe

Schlussfolgerung Der DCE-US-Parameter PE zeigt den größten Unterschied zwischen RE und NRE zu TW6. Dadurch können RE und NRE bereits frühzeitig nicht-invasiv differenziert werden. Es zeigt sich jedoch, dass bereits die B-Bild Parameter Darmwanddicke und Vaskularisation im Farbdoppler vergleichbare Beurteilungen erlauben.

KV 035 Im MRT des Dünndarmes dargestelltes Creeping Fat gibt Hinweise für den Verlauf des M. Crohn

Autoren Althoff P¹, Schmiegel W^{1,2}, Lang G³, Nicolas V⁴, Brechmann T¹
Institut 1 Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH, Gastroenterologie und Hepatologie, Bochum, Deutschland; 2 Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum, Deutschland; 3 Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Orthopädie und Unfallchirurgie, Freiburg, Deutschland; 4 Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Bochum, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0038-1668673

Einleitung Morbus Crohn führt bei einem Teil der Betroffenen zu Komplikationen wie strukturellen Darmschäden und der Notwendigkeit abdominaler Operationen. Die frühzeitige und intensive Immunsuppression kann die Verläufe abmildern, geht aber mit erheblichen Kosten und therapieassoziierten Risiken einher. Um Übertherapien zu vermeiden, macht es daher Sinn, eine prognostische Abschätzung des mutmaßlichen Verlaufes vorzunehmen. Die Palette sinnvoller prognosenzeigender Werkzeuge ist allerdings begrenzt.

Ziele Das Ziel der Studie war, den prognostischen Wert des Nachweises von Creeping Fat, das bereits früh in chirurgischen Literatur beschrieben worden war und eine zweiseitige Entzündung zu unterhalten scheint, im MRT des Dünndarmes zu bestimmen.

Methodik Patienten, bei denen zwischen Januar 2003 und März 2015 eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Dünndarmes durchgeführt worden war, wurden in eine Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die jeweiligen Verläufe hinsichtlich komplikativer Verläufe, struktureller Darmschäden und abdominaler Operation wurden sorgfältig dokumentiert und mit den Befunden des MRTs abgeglichen. Mittels logistischer Regression wurde eine Risikofaktoranalyse für die jeweiligen Endpunkte nach zwei Jahren sowie im Langzeitverlauf durchgeführt.

Ergebnis Neunzig Patienten (49% weiblich, mediane Nachbeobachtungszeit 93 Monate) wurden eingeschlossen. Creeping Fat lag bei 21,1% der Patienten vor. Von diesen entwickelten 68% vs. 35% nach zwei Jahren bzw. 79% vs. 49% in der Langzeitbeobachtung einen komplikationellen Verlauf ($p < 0,05$); 42% vs. 16% bzw. 63% vs. 37% unterliefen eine Darmresektion. Die univariate Analyse zeigte, dass Creeping Fat (Odds Ratio (OR) 4,0), multisegmentaler Dün-

ndarmbefall bowel (OR 4,5 bzw. 3,8) sowie Entzündung proximal des terminalen Ileums (OR 5,0) mit ungünstigeren Verläufen assoziiert sind ($p < 0,05$). In der multivariaten Analyse ist Creeping Fat ein unabhängiger Prädiktor für alle untersuchten Endpunkte (OR 3,5, $p < 0,05$).

Schlussfolgerung Im MRT des Dünndarmes nachgewiesenes Creeping Fat ist mit komplikationellen Verläufen, der Entwicklung struktureller Darmschäden und der Notwendigkeit abdominaler Operationen assoziiert. Das MRT des Dünndarmes bietet somit die Möglichkeit der Risikoabschätzung.

KV 036 Simultane PET/MRI-Enterografie (18f-fdg) zur Evaluation der Entzündungsaktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa – Ist die Darmreinigung verzichtbar? Eine prospektive randomisiert kontrollierte Studie

Autoren Langhorst J^{1,2}, Li Y³, Koch AK^{1,2}, Dechêne A⁴, Herrmann K⁵, Dobos GJ², Beiderwellen K³, Lauenstein T⁶, Umutlu L³
Institut 1 Kliniken Essen-Mitte, Integrative Gastroenterologie, Essen, Deutschland; 2 Kliniken Essen-Mitte, Naturheilkunde und Integrative Medizin, Essen, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Essen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Essen, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin, Essen, Deutschland; 6 Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Radiologische Klinik, Düsseldorf, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0038-1668674

Einleitung Beim Goldstandard Ileokoloskopie zur Beurteilung der Entzündungsaktivität von Colitis ulcerosa (CU) ist neben dem Risiko der Perforation vor allem die Darmreinigung belastend. Die Kombination von Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit Magnetresonanztomografie (MRT) als integrierte PET/MRI stellt eine vielversprechende nicht-invasive Alternative dar. Ziele Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit des PET/MRT mit und ohne Darmreinigung im Vergleich zur Ileokoloskopie bei Patienten mit CU.

Methodik CU-Patienten wurden randomisiert zu PET/MRI mit oder ohne Darmreinigung 24 h vor Ileokoloskopie. Für jedes Darmsegment wurde das maximale standardisierte Aufnahmeverhältnis Darm/Leber (SUVQuot), ein MRI- und ein Endoskopie-Index (EI) bestimmt.

Ergebnis Von N=53 Patienten wurden n=40 randomisiert zur Gruppe mit Darmreinigung (n=19; 42,4 ± 11,71 Jahre; 57,9% weiblich) oder ohne Darmreinigung (n=21; 43,2 ± 12,7 Jahre; 66,7% weiblich). In der Gruppe mit Darmreinigung konnten n=131, in der ohne Darmreinigung n=147 Segmente ausgewertet werden. Tab. 1 zeigt die Ergebnisse des PET/MRI mit und ohne Darmreinigung. Bei Patienten ohne Darmreinigung korrelierten SUVQuot und EI ($r = 0,53$, $p = 0,015$), bei Patienten mit Darmreinigung nicht ($r = 0,46$, n. s.). ROC-Analysen zeigen eine genauere Diagnostik der PET ohne Darmreinigung (Tab. 2).

Tab. 1 Gesamte Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und Genauigkeit mit Ileokoloskopie als Referenzstandard

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPW (%)	NPW (%)	Akkuratesse (%)
PET mit Darmreinigung (n = 131 evaluierte Segmente bei 19 Patienten)	87,70	59,46	62,50	86,27	71,76
PET ohne Darmreinigung (n = 147 evaluierte Segmente bei 21 Patienten)	81,03	89,89	83,93	87,91	86,39
MRT mit Darmreinigung (n = 131 evaluierte Segmente bei 19 Patienten)	87,72	87,84	84,75	90,28	87,79
MRT ohne Darmreinigung (n = 147 evaluierte Segmente bei 21 Patienten)	89,67	82,00	76,47	92,41	85,03

Tab. 2 Diagnostische Genauigkeit von PET für jedes Darmsegment mit Ileokoloskopie als Referenzstandard

	Mit Darmreinigung (n = 19)				Ohne Darmreinigung (n = 21)			
	AUC (p)	Optimierter Cut-off	Sensitivität	Spezifität	AUC (p)	Optimierter Cut-off	Sensitivität	Spezifität
Rektum	90 (0,03)	1,86	0,81	1	87 (0,03)	1,99	0,71	1
Colon sigmoideum	76 (n.s.)	-	-	-	91 (<0,01)	1,83	0,85	1
Colon descendens	74 (n.s.)	-	-	-	93 (<0,01)	1,23	0,88	1
Colon transversum	82 (0,02)	1,02	0,75	0,82	1 (<0,001)	0,97	1	1
Colon ascendens	63 (n.s.)	-	-	-	85 (<0,01)	1,01	0,56	1
Caecum	47 (n.s.)	-	-	-	77 (n.s.)	0,79/1	-	-

Schlussfolgerung Bei vergleichbarer Performance für das MRT macht PET ohne Darmreinigung eine zusätzliche Quantifizierung der Entzündungsaktivität möglich. PET/MRT stellt eine vielversprechende Ergänzung des Spektrums nicht-invasiver diagnostischer Verfahren bei Patienten mit CU dar.

KV 037 Low Haemoglobin Density (LHD%) als neuer Biomarker zum Nachweis von Eisenmangel bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren Farrag K^{1,2}, Ademaj K^{1,2}, Mavrommatakis I¹, Aksan A^{2,3}, Leventi E^{1,2}, Stein J^{1,2}

Institut 1 DGD Kliniken Sachsenhausen, Lehrkrankenhaus der Goethe Universität, Gastroenterology and Clinical Nutrition, Frankfurt/Main, Deutschland; 2 Interdisziplinäres Crohn-Colitis Centrum Rhein-Main, Frankfurt/Main, Deutschland; 3 Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Nutrition and Dietetics, Ankara, Türkei
DOI 10.1055/s-0038-1668675

Einleitung Da ein einzelner, nicht-invasiver Goldstandard für die Diagnostik einer Eisenmangelanämie im Kontext von entzündlichen (Darm)erkrankungen nicht zur Verfügung steht, erfolgt die Bestimmung in Abhängigkeit von CRP, Serumferritin (SF) und Transferrinsättigung (TSAT). Mit der Berechnung der erniedrigten prozentualen Hämoglobindichte (LHD%) nach Sigmoidtransformation $LHD\% = 100 \times \sqrt{1 - 1 / (1 + e^{(1.8 \cdot (30 - MCHC))})}$ ermöglichen moderne Blutbildanalysatoren erstmals eine kostenneutrale Bestimmung eines Eisenmangels [1]. Ziel der vorliegenden Studie war die diagnostische Aussagekraft von LHD% zur Beurteilung des Eisenstatus bei CED-Patienten mit und ohne entzündliche Aktivität zu überprüfen.

Methode Von Okt. 2014 bis Sep. 2016 wurden 88 CED-Patienten (Durchschnittsalter 39,09 ± 13,12 J., 78,4% w.) eingeschlossen. Als Kontrollen dienten 49 gesunde Erwachsene sowie 38 CED-Patienten in Remission mit normalem Fe- und Hb-Status. Die Klassifikation der Eisenmangelanämie erfolgte anhand der Bestimmung von TSAT, SF und CRP². Patienten wurden klassifiziert als „Eisenmangelanämie“ wenn keine aktive Entzündung (CRP < 5 mg/l) vorlag, TSAT < 20% und SF < 30 µg/l waren; als „Anämie der chronischen Entzündung“, wenn eine aktive Entzündung vorlag (CRP ≥ 5 mg/l), TSAT < 20% und SF ≥ 100 µg/l waren; als „gemischte Anämie“, wenn sich eine aktive Entzündung zeigte, TSAT < 20% und SF > 100 µg/l waren [2]. Sensitivität und Spezifität wurden anhand von ROC-Kurven erstellt.

Ergebnisse Bei einem ermittelten Cut-off von 3,7% waren die LHD% -Werte bei Eisenmangelpatienten mit und ohne Entzündung im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen (2,28 (0,41 – 8,77); 1,91 (0,54 – 6,71)) hoch signifikant erhöht. Während sich zwischen den 3 Eisenmangelgruppen (17,80 (2,73 – 96,20); 12,52 (2,09 – 57,22); 23,55 (4,28 – 73,82)) keine signifikanten Unterschiede fanden. Bei der ROC-Analyse (AUC 0,927) für LHD% und einem Cut-off von 3,7% lag die Sensitivität bei 86%, die Spezifität 85% unabhängig vom Vorliegen einer Entzündung.

Schlussfolgerung Die vorgestellten Daten zeigen, dass LHD% unabhängig von dem Vorliegen einer Entzündung ein zuverlässiger Biomarker für den Nachweis von Eisenmangel bei CED-Patienten mit und ohne Anämie ist.

[1] Urrechaga et al. Int J Lab Hematol. 2012;34:47

[2] Weis et al. NEJM 2005;352:1011 – 23

KV 038 Beurteilung der histologischen Aktivität bei Colitis ulcerosa – Korrelation von fäkalen Biomarkern mit dem Riley Score und dem Nancy Index

Autoren Langhorst J^{1,2}, Schröder D^{1,2}, Koch A^{1,2}, Dobos G², Boone J³, Ruffer A⁴, Jütte H⁵, Tannapfel A⁵

Institut 1 Kliniken Essen-Mitte, Integrative Gastroenterologie, Essen, Deutschland; 2 Kliniken Essen-Mitte, Naturheilkunde und Integrative Medizin, Essen, Deutschland; 3 TechLab Inc, Blacksburg, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 Labor L+S AG/Enterosan, Bad Bocklet-Großenbrach, Deutschland; 5 Ruhr-Universität Bochum, Institut für Pathologie, Bochum, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668676

Einleitung Die histologische Beurteilung der Schleimhautheilung hat eine hohe prognostische Aussagekraft bei Colitis ulcerosa (CU), erfordert aber eine invasive Endoskopie mit Biopsien. Fäkale Biomarker könnten eine nicht-invasive Alternative zur Beurteilung der Schleimhautheilung sein, die Risiken und Kosten senkt.

Ziel Wie ist die Performance fäkaler Biomarker im Vergleich zum Riley-Score und Nancy-Index bei Patienten mit CU?

Methodik Bei den eingeschlossenen Patienten wurde eine Ileokoloskopie durchgeführt und eine Stuhlprobe entnommen. Anhand der Biopsien wurden der Riley-Score und der Nancy-Index bestimmt und mit den fäkalen Biomarkern Lactoferrin (LF), Calprotectin (CALPREST-CalP), PMN-Elastase (PMN-e), S100 Calcium-bindendes Protein A12 (S100A12) und Eosinophil-abgeleitetes Neurotoxin (EDN) verglichen.

Ergebnis 50 Patienten (32 Frauen) mit diagnostizierter CU, Alter 42,9 ± 12,3 Jahre, wurden in die Studie eingeschlossen. Der Riley-Score/Nancy-Index korrelierten signifikant mit EDN (r (49) = 0,561; p = 0,001/r (49) = 0,445; p = 0,001), S100A12 (r (49) = 0,327; p = 0,022/r (49) = 0,346; p = 0,015), PMN-e (r (49) = 0,314; p = 0,028/r (49) = 0,289; p = 0,044) und LF (r (49) = 0,452; p = 0,001/r (49) = 0,345; p = 0,015), aber nicht mit CalP. Unterschiede der Marker entsprechend der Graduierung des Nancy-Index zeigt Tab. 1. Post-hoc-Tests zeigten, dass sich LF zwischen den Graden 2 und 3 (z = -3,125, p = 0,011), EDN zwischen den Graden 2 und 4 (z = -3,006, p = 0,016) und S100A12 zwischen den Graden 2 und 3 (z = -3,968, p = 0,000) und 2 und 4 (z = -3,067, p = 0,013) diskriminiert.

Tab. 1 Mediane (Bereich) der fäkalen Marker PMN-e, LF, EDN, CalP und S100A12 nach den 5 Graden des Nancy-Index

	0/1 (n = 2)	2 (n = 9)	3 (n = 19)	4 (n = 19)	p
PMN-e (µg/g)	0,075 (0,06 – 0,09)	0,06 (0,03 – 0,54)	0,27 (0,04 – 10,28)	0,21 (0,05 – 0,45)	0,051
LF (µg/g)	1,21 (0,10 – 2,21)	2,32 (0,38 – 47,67)	51,90 (1,47 – 462,82)	32,97 (1,91 – 465,72)	0,002
EDN (µg/g)	0,97 (0,31 – 1,63)	0,47 (0,09 – 4,69)	1,74 (0,14 – 5,28)	3,18 (0,47 – 6,32)	0,016
CalP (µg/g)	246,29 (101,07 – 391,50)	430,10 (86,51 – 727,01)	712,81 (197,93 – 551,45)	389,10 (251,63 – 745,31)	0,076
S100A12 (µg/g)	18,82 (15,02 – 22,62)	5,62 (1,41 – 63,52)	91,32 (6,82 – 233,87)	87,77 (2,47 – 164,67)	0,001

Schlussfolgerung Die fäkalen Biomarker LF, EDN, S100A12 und PMN-e korrelieren signifikant mit dem Riley- und Nancy-Index. LF, EDN und S100A12-Level unterscheiden sich signifikant entsprechend der Graduierung des Nancy-Index. Die Ergebnisse unterstützen die Nützlichkeit von fäkalen Biomarkern zum Nachweis der histologischen Entzündungsaktivität bei Patienten mit CU.

KV 039 Dilatationstherapie von Morbus Crohn-bedingten Stenosen des Dünndarms mittels Ballonenteroskopie – eine kombinierte Analyse von 773 endoskopischen Ballondilatationen

Autoren Bettenworth D¹, Bokemeyer A¹, Lopez R², Rieder F^{3,4}

Institut 1 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland; 2 Cleveland Clinic Foundation, Department of Quantitative Health Sciences, Cleveland, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Cleveland Clinic Foundation, Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Digestive Diseases and Surgery, Cleveland, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 Cleveland Clinic Foundation,

Department of Pathobiology, Lerner Research Institute, Cleveland, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0038-1668677

Hintergrund Stenosen sind eine häufige Komplikation beim M. Crohn (MC) und können alle Segmente des Gastrointestinaltraktes betreffen. Die Effektivität einer endoskopischen Ballondilatation (EBD) von ileozökalen Crohn-Stenosen im Rahmen einer Koloskopie ist gut dokumentiert. Im Gegensatz dazu ist die verfügbare Evidenz für die Effektivität und Sicherheit der Ballonenteroskopie zur Dilatation von MC-Stenosen des Dünndarms begrenzt. Daher haben wir eine kombinierte Analyse aller bis dato publizierten Studien zum Einsatz einer Ballonenteroskopie (BE) für Dünndarmstenosen durchgeführt.

Methoden Mittels systematischer Literaturrecherche wurden die Datenbanken Medline, EMBASE und Cochrane hinsichtlich der BE als Dilatationsmethode für Crohn-Stenosen des Dünndarms untersucht. Zudem wurden Kongressabstracts der Digestive Disease Week (2010 – 2017), European Crohn's and Colitis Foundation (2011 – 2017), United European Gastroenterology Week (2013 – 2016), Advances in IBD (2015 – 2017), American College of Gastroenterology (2016 – 2017) und der Kongresse Viszeralmedizin (2013 – 2017) evaluiert. Verfügbare Daten zur technischen Durchführung und klinischen Wirksamkeit wurden für eine deskriptive gepoolte Analyse extrahiert. Gewichtete Mittelwerte für die Effektivität wurden für verschiedene Subgruppen bestimmt.

Ergebnisse 18 Publikationen mit insgesamt 445 MC Patienten und 773 Dilatationen wurden in die Analyse eingeschlossen. 19,3% waren Anastomosenstenosen. Die technische Erfolgsrate war 88,1%, die klinische Erfolgsrate 78%. Schwere Komplikationen wie Perforationen, Blutungen oder Dilatationsbedingte Operationen traten bei 3,7% aller Prozeduren auf. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten, entwickelten 45,7% der Patienten ein symptomatisches Rezidiv, 38,1% bedurften einer Re-Dilatation und 27,5% wurden operiert.

Schlussfolgerung Die Ballonenteroskopie zur Dilatationstherapie von MC-bedingten Stenosen des Dünndarms hat hohe kurzfristige technische und klinische Erfolgsraten und kann eine Alternative zur operativen Therapie darstellen. Die Komplikationsraten erscheinen vergleichbar mit denen für eine Dilatationstherapie von ileozökalen Stenosen.

KV 040 Effektivität, Sicherheit und Langzeitergebnis endoskopischer Ballondilatationen von Morbus Crohn-bedingten Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes – eine internationale Multicenter Kohortenstudie mit 99 Patienten und 165 Dilatationen

Autoren Bettenworth D¹, Mücke MM², Singh A³, Lopez R⁴, Götz M⁵, Matsui T⁶, Karstensen JG⁷, Ding NS⁸, Qiu TB⁸, Hampe J⁹, Matthes K⁹, Valli PV¹⁰, Guo F¹¹, Zhu W¹², Rogler G¹⁰, Rieder F^{13,14}

Institut 1 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt a.M., Deutschland;

3 Cleveland Clinic Foundation, Department of Hospital Medicine, Medicine Institute, Cleveland, Vereinigte Staaten von Amerika;

4 Cleveland Clinic Foundation, Department of Quantitative Health Sciences, Cleveland, Vereinigte Staaten von Amerika;

5 Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik 1, Tübingen, Deutschland;

6 Fukuoka University, Department of Gastroenterology, Chikushino, Japan;

7 Copenhagen University Hospital, Gastro Unit, Division of Endoscopy, Herlev, Dänemark;

8 St. Vincent Hospital, Department of Gastroenterology, Melbourne, Australien;

9 Universitätsklinikum Dresden, Technische Universität Dresden, Medizinische Klinik 1, Dresden, Deutschland;

10 Universitätsspital Zürich, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Zürich, Schweiz;

11 Jinling Hospital, School of Medicine Nanjing University, Department of General Surgery, Nanjing, China;

12 Jinling Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Department of General Surgery, Nanjing, China;

13 Cleveland Clinic

Foundation, Department of Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Digestive Diseases and Surgery Institute, Cleveland, Vereinigte Staaten von Amerika;

14 Cleveland Clinic Foundation, Department of Pathobiology, Lerner Research Institute, Cleveland, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0038-1668678

Hintergrund Im Gegensatz zur endoskopischen Ballondilatation (EBD) von ileozökalen Stenosen ist die Datenlage bei MC-bedingten Stenosen des oberen GI-Traktes sehr limitiert. Daher haben wir eine internationale Multicenter-Studie zur Evaluation der Effektivität und Sicherheit der EBD von Stenosen des oberen GI-Traktes durchgeführt.

Methoden Patienten mit Stenosen des Magens und Duodenums (bis zum Treitz'schen Band) wurden eingeschlossen. Der technische und klinische Erfolg der EBD wurden erfasst. Mittels Ereigniszeit-Analysen, Kaplan-Meier Schätzer und multivariater Regressionsanalyse wurden das symptomatische Rezidiv, die Notwendigkeit zur Re-Dilatation oder Operation evaluiert.

Ergebnisse Insgesamt wurden 99 MC Patienten bzw. 165 Dilatationen analysiert. Die Stenose Lokalisation war: Duodenum n = 116, Magen n = 45, Beteiligung von Magen und Duodenum n = 4. 75% aller Stenosen waren kürzer als 5 cm. Ein technischer Erfolg konnte bei 98,8%, ein klinischer Erfolg bei 86,3% der Patienten erzielt werden. Schwere Komplikationen wie Perforationen, Blutungen oder Dilatationsbedingte Operationen traten in 3,2% aller Prozeduren auf. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten erlitten 64,9% der Patienten ein symptomatisches Rezidiv, 62,3% benötigten eine Re-Dilatation während 32,3% einer Operation bedurften.

Eine ileozökale Krankheitsaktivität sowie eine prä-stenotische Dilatation waren mit einer reduzierten klinischen Effektivität der EBD assoziiert. Die multivariate Analyse ergab, dass Patienten mit einer Dünndarmmanifestation sowie einer Thiopurin-Therapie ein höheres Risiko für ein symptomatisches Rezidiv hatten. Das Risiko für eine Re-Dilatation war bei asiatischer Abstammung, Dünndarmmanifestation und 5-ASA-Therapie erhöht. Als Risikofaktoren für eine frühe Operation wurden eine prästenotische Dilatation sowie eine 5-ASA und Thiopurin-Therapie identifiziert.

Schlussfolgerung Die bislang größte Multicenter Studie zur endoskopischen Ballondilatation von MC-bedingten Stenosen des oberen GI-Traktes zeigt hohe technische und klinische Erfolgsraten bei moderater Langzeiteffektivität und akzeptablen Komplikationsraten. Die EBD stellt bei sorgfältig ausgewählten Patienten auch im oberen GI-Trakt eine wertvolle Alternative zur Operation dar.

CED: Lebensqualität, OP-Ergebnisse und Kosten der Therapie

Donnerstag, 13. September 2018, 16:50 – 18:02, 22b

KV 041 Kosteneffektivitätsanalyse einer engmaschigen Krankheitskontrolle bei Morbus Crohn Patienten mit einer Adalimumab-basierten Therapie: Auswertung der CALM-Daten aus deutscher Perspektive

Autoren Schreiber S¹, Colombel JF², Haens GD³, Maurer P⁴, Kolterer S⁴, Lee WJ⁵, Panaccione R⁶

Institut 1 Klinik für Innere Medizin I, UKSH Kiel, Kiel, Deutschland;

2 Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, Vereinigte Staaten von Amerika;

3 IBD Unit, Academic Medical Center, Amsterdam, Niederlande;

4 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland;

5 AbbVie Inc., North Chicago, Vereinigte Staaten von Amerika;

6 University of Calgary, Calgary, Kanada

DOI 10.1055/s-0038-1668679

Einleitung Die CALM-Studie zeigte, dass eine engmaschige Verlaufskontrolle (T2T) basierend auf Biomarkern (CRP und fäkales Calprotectin) dem konventionellen Management (KM; basierend auf CDAI und steroidfreier Remission) u.a. in Bezug auf den Anteil an Patienten mit Mukosaheilung überlegen ist [1].

Ein ökonomisches Modell, welches die Patientendaten aus CALM in dem Kontext der Gesundheitskosten in Großbritannien analysiert, konnte zeigen, dass der T2T-Ansatz kosteneffektiv im Vergleich zum konventionellen Management ist [2].

Ziele Ökonomische Bewertung des T2T-Ansatzes mit Daten des deutschen Gesundheitssystems auf Basis des bereits veröffentlichten Modells im Rahmen der CALM-Studie.

Methodik Der CDAI-Wert (Studienergebnisse der CALM-Studie) wurde genutzt, um die Patienten über den gesamten Zeitraum der Studie wöchentlich in 4 Gruppen zu unterteilen und den korrespondierenden Kosten zuzuordnen (in Remission: CDAI < 150, mild-moderat: CDAI >= 150 bis 300, aktiv: CDAI >= 300 bis < 450, sehr aktiv: CDAI >= 450) [3]. Zur Analyse der vergleichenden Kosten eines T2T- bzw. KM-Ansatzes aus deutscher Perspektive wurde das ökonomische Modell aus Großbritannien auf die CALM-Daten angewendet.

Ergebnis Über den Verlauf von 48-Wochen präsentierten sich die Patienten der T2T-Gruppe mit einer höheren Anzahl an Wochen in Remission (27,9 vs. 22,5 Wochen), und einer höheren Anzahl an ADA-Injektionen (27,6 vs. 21,8) im Vergleich zur KM-Gruppe (siehe Tabelle). Die Gesamtkosten des in der CALM-Studie verwendeten T2T-Therapiealgorithmus belaufen sich dabei auf 17.595 € im Vergleich zu 15.987 € für Patienten in der KM-Gruppe (Differenz von 1.608 €; 95%-Konfidenzintervall [-2.766 € – 7.186 €] über 48 Wochen). Mit einer Verlängerung der Remission von 5,5 Wochen ergeben sich hieraus wöchentliche Gesamtmehrkosten von 292 € für den T2T-Therapieansatz.

Schlussfolgerung Obwohl die Therapie intensiviert wurde, waren die Gesamtkosten des T2T-Ansatzes aus der CALM-Studie aus der Perspektive des deutschen Gesundheitssystems nur leicht erhöht im Vergleich zum konventionellen Management.

KV 042 Eine retrospektive Routinedatenanalyse gesetzlicher Krankenversicherungen (GKV) zeigt eine geringe Prävalenz, aber hohe Rate von Biologika-Verordnungen und stationären Fistel-Operationen bei Morbus Crohn Patienten mit perianalen Fisteln

Autoren Fanter L¹, Brandes A¹, Ratsch B¹, Georgiadou E², Friedel H², Dignaß A³

Institut 1 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG, Market Access, Berlin, Deutschland; 2 Team Gesundheit GmbH, Essen, Deutschland; 3 Agaplesion Markus Krankenhaus, Medizinische Klinik I, Frankfurt/Main, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668680

Einleitung Belastbare Daten zur Epidemiologie und Versorgungssituation von Patienten mit perianalen Fisteln (PF) bei Morbus Crohn (MC) in Deutschland sind nicht vorhanden.

Ziel Schätzung einer repräsentativen Prävalenz von PF bei MC sowie Analyse stationärer/ambulanter Fistel-Operationen (OP) und ambulanter Arzneimittelverordnungen (VO) im deutschen GKV-System.

Methodik Die retrospektive Querschnittsanalyse umfasst BKK-Abrechnungsdaten ärztlicher Leistungen (ambulant/stationär), VO und Stammdaten. Repräsentativität für die GKV-Population hinsichtlich Alter, Geschlecht und Region ist gegeben. Eingeschlossen wurden durchgehend Versicherte (≥ 18 Jahre) mit MC-Diagnose (ICD-10 K50; M2Q-validiert) in 2015. Die Studienpopulationen sind sequentiell definiert: 1) Alle MC-Patienten, 2) MC-Patienten mit PF-Diagnose (ICD-10-GM K60.3/4/5) und 3) MC-PF-Patienten mit Fadendrainage (OPS 5 – 491.2), als Indikator für eine komplizierte PF (KPF). Die Analyse der PF- und KPF-Population erfolgte hinsichtlich VO (Indikation nicht auf PF/KPF beschränkt) und Fistel-OP; PF-Patienten mit und ohne Biologika-VO wurden separat untersucht.

Ergebnis Von 4.464.538 Versicherten hatten 13.346 eine MC-Diagnose (~299/100.000), davon hatten 451 PF (3,4%) und davon 58 Patienten eine Fadendrainage (KPF, 12,9%). Eine alters- und geschlechtsbereinigte Hochrechnung auf die GKV-Population ergab 210.797 MC- und 7.103 MC-PF-Fälle in

2015. MC-Patienten mit PF und KPF erhielten zu relevanten Anteilen Biologika und Fistel-OP, s. Tabelle 1. PF-Patienten mit Biologika waren jünger als Patienten ohne Biologika.

Tab. 1 Ergebnisse für PF- und KPF-Patienten

	MC-PF (N = 451)	MC-KPF (N = 58)
Patienten mit Biologika-VO	150 (33,3%)	26 (44,8%)
Patienten mit konventioneller Therapie*	226 (50,1%)	24 (41,4%)
Stationäre Fistel-OP	141 (31,3%)	58 (100,0%)
Ambulante Fistel-OP	20 (4,4%)	2 (3,4%)
Fistelverschluss-OP	17 (3,8%)	4 (6,9%)
- davon wiederholt operiert in 2015	3 (17,6%)	1 (25,0%)

*Konventionelle Therapie definiert als nicht-biologische Immunsuppressiva, Antibiotika und/oder Steroide, aber keine Biologika
Abkürzungen:
KPF: Komplizierte perianale Fistel. MC: Morbus Crohn. OP: Operation. PF: Perianale Fistel. VO: Verordnung

Fazit Das ist die erste repräsentative GKV-Datenanalyse zu MC-PF-Patienten. Berichtete MC-Fallzahlen korrespondieren gut mit früheren Publikationen, während im Querschnitt die PF-Prävalenz mit 3,4% deutlich geringer ist als in publizierten Längsschnittdaten. Ca. 1/3 der PF-Patienten erhielt Biologika oder Fistel-OP; bei KPF-Patienten erhielt fast die Hälfte Biologika und alle wurden stationär operiert.

KV 043 Neuer Score zur Risikostratifizierung einer CMV Kolitis bei Patienten mit Colitis ulcerosa

Autoren Nowacki T^{1,2}, Bettenworth D², Meister T³, Heidemann J⁴, Lenze F², Schmidt HH², Heinzow HS²

Institut 1 Josephs-Hospital Warendorf, Medizinische Klinik I, Warendorf, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland; 3 HELIOS Albert-Schweitzer Klinik, Klinik für Gastroenterologie, Northeim, Deutschland; 4 Klinikum Bielefeld Mitte, Klinik für Gastroenterologie, Bielefeld, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668681

Einleitung Infektionen mit Cytomegalieviren (CMV) können zu einer Exazerbation oder einem therapierefraktären Schub einer Colitis ulcerosa (CU) führen, besonders bei immunsupprimierten Patienten.

Ziele Ziel dieser Studie war die Identifikation von Risikofaktoren für die Manifestation einer CMV Kolitis bei CU-Patienten und die Entwicklung eines statistischen Modells zur Risikoabschätzung bei Colitis ulcerosa Patienten im Schub.
Methodik In einer retrospektiven Kohortenstudie von 239 UC Patienten wurden mittels univariater und multivariater Regressionsanalyse mehrere unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer CMV Kolitis analysiert. Aus diesen Faktoren wurde eine prädiktive Risikoberechnung mittels Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Analyse) etabliert und als internet-basierter Algorithmus zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse Eine CMV Kolitis führt zu einer erhöhten Morbidität (erhöhter partieller Mayo Score und längere Krankenhausverweildauer $p < 0,0001$) bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Aktivität, Dauer und Befallsmuster der zugrunde liegenden Colitis ulcerosa stellen neben einer immunsuppressiven Behandlung mit Steroiden und TNF-alpha Inhibitoren wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten einer CMV Kolitis dar (jeweils $p < 0,05$). Anhand dieser fünf Risikofaktoren wurde ein internet-basierter Algorithmus zur prädiktiven Risikoabschätzung entwickelt. In der ROC-Analyse zeigte sich eine signifikante Korrelation der berechneten und tatsächlichen Raten für eine CMV Kolitis (AUC: 0,855; 95% CI 0,79 – 0,92; $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung Eine CMV Kolitis ist eine häufige Komplikation bei CU-Patienten. Bis dato ist jedoch kein verlässlicher diagnostischer Algorithmus verfügbar. Der hier neu entwickelte prädiktive Risiko-Score kann helfen, das individuelle Risiko für eine CMV Kolitis im klinischen Alltag abzuschätzen, insbesondere wenn eine rasche Therapieentscheidung erforderlich ist.

KV 044 Analyse postoperativer Komplikationen nach Proktokolektomie mit Pouchanlage bei Colitis ulcerosa in Abhängigkeit von Erhalt oder Resektion der Arteria ileocolica

Autoren Altmayer N¹, Tzatzarakis E¹, Wilhelm T¹, Kienle P², Sandra-Petrescu F¹

Institut 1 Universitätsklinikum Mannheim, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 Theresienkrankenhaus und St. Hedwig-Klinik GmbH, Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668682

Einleitung Bei der restaurativen Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage wird bei onkologischer Indikation oder um zusätzlich Länge zu gewinnen die Arteria ileocolica durchtrennt. Unklar ist, ob ein Erhalt oder eine Durchtrennung der A. ileocolica Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate hat. Bei der Sigmaresektion liegen Daten vor, die bei Erhalt der A. mesenterica und nur Durchtrennung von darmnahen Gefäßen eine verbesserte Anastomosenheilung suggerieren. Möglicherweise führt der Erhalt eines weiteren zentralen Gefäßes (A. ileocolica) auch bei der Pouchanlage zu einer geringeren Insuffizienzrate.

Ziel Analyse der Komplikationsrate in Korrelation zum Absetzen oder Erhalt der Arteria ileocolica bei der restaurativen Proktokolektomie auf der Basis einer prospektiven Datenbank zu Colitis ulcerosa.

Methodik Es wurden von 2010 bis 2016 130 Colitis ulcerosa-Patienten mit Proktokolektomie und ileoanaler J-Pouch-Anlage in eine unizentrische Datenbank eingegeben. Folgende Komplikationen wurden erfasst und entsprechend intraoperativem Erhalt oder Absetzen der A. ileocolica stratifiziert ausgewertet: Anastomoseninsuffizienz der ileoanal Anastomose, Abszesse im kleinen Becken, perianale Fisteln, Pouchstenosen und Pouchitis. Der exakte Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um Unterschiede in den zwei Gruppen auf Signifikanz zu untersuchen.

Ergebnis Bei 37,69% der Patienten konnte die A. ileocolica erhalten werden, bei 62,31% wurde sie abgesetzt (Tab. 1).

Tab. 1 Komplikationen nach restaurativer Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa in Abhängigkeit vom Erhalt oder Absetzen der A. ileocolica

Total (N = 130)	Erhalt (N = 49)	Resektion (N = 81)	Signifikanz
Pouchstenose	12,24%	6,17%	p = 0,33
perianale Fisteln	8,16%	3,70%	p = 0,42
Anastomoseninsuffizienz	4,08%	7,41%	p = 0,71
Abszesse	2,04%	3,70%	p = 1
leichte Pouchitis (therapiert mit probiotischen Substanzen, lokaler Kortikosteroidtherapie oder 5-ASA)	27%	13,58%	p = 0,10
schwere Pouchitis (therapiert mit Immunsuppressiva, einer Langzeitantibiose oder der Anlage eines Stomas)	18,37%	27,16%	p = 0,29

Schlussfolgerung Bei den Patienten mit Resektion der A. ileocolica treten im Trend häufiger Abszesse und Anastomoseninsuffizienzen auf, was möglicherweise auf eine schlechtere Durchblutung des Gewebes nach Gefäßabsetzung zurückgeführt werden könnte. Größere Studien sind notwendig, um diese Korrelation zu bestätigen oder auszuschließen.

KV 045 Kock-Pouch: die Renaissance eines bewährten Verfahrens

Autoren Pantea R¹, Doerner J¹, Ambe P¹, Develing L¹, Ecker KW², Möslein G²

Institut 1 Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten-Herdecke, Wuppertal, Deutschland; 2 Zentrum für Hereditäre Tumorerkrankungen, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668683

Einleitung Der kontinente Kock-Pouch stellt für Patienten mit einer Proktokolektomie eine valide kontinente Alternative zu einem dysfunktionalen ileoanalen Pouch oder zu einer terminalen Ileostomie bei individualisierter Indikationsstellung dar.

Ziele Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Machbarkeit sowie die Ergebnisse bei Patienten, die eine kontinente Ileostomie erhielten, zu ermitteln. **Methodik** Unser Kollektiv bestand aus 12 konsekutiven Patienten (2015 – 2018) mit der Situation einer bereits bestehenden oder noch erforderlichen Proktokolektomie, die eine kontinente Ileostomie erhielten. Es handelte sich um 8 Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP), 2 Patienten mit einer Colitis ulcerosa (CU), eine Patientin mit einer Slow Transit Constipation und eine Patientin mit einem M. Crohn (MC) des Kolorektrums als Grunderkrankung.

Ergebnis Bei allen 12 vorgesehenen Patienten konnte der Kock-Pouch (KP) formiert werden. 2 FAP-Patienten wiesen intraoperativ bei IPAA mit einem vorgeschalteten doppelläufigen Stoma eine mesenteriale Desmoiderkrankung auf – hier war der Pouch nicht zu erhalten. Bei 2 Patienten wurde der ileoanale Pouch (IAP) aus onkologischen Gründen nicht erhalten, bei 5 Patienten erfolgte eine Umwandlung des IAP zu einem KP. Bei der MC-Patientin erfolgte die Umwandlung eines terminalen Stomas in einen KP und ein CU-Patient erhielt primär einen KP. Bei einem Patient konnte der KP aufgrund einer Slippage und einer erheblichen Dilatation des KP nicht sinnvoll erhalten werden. An Komplikationen traten eine frühpostoperative Insuffizienz des KP auf, ansonsten erfolgten bislang keine weiteren Operationen bei dem Patientenkollektiv.

Schlussfolgerung Die komplexe Technik eines kontinenten Ventils durch eine fixierte Dünndarmintussuszeption kann zu Komplikationen führen. Vor allem Patienten mit einer endständigen Ileostomie, die mir ihrer Lebenssituation (Hautprobleme, hohe Wasserverluste, schlechte Stomaversorgung) nicht zufrieden sind, sollten auf diese Option, die eine exzellente Lebensqualität liefert, informiert werden. Unser kleines Patientenkollektiv hat in allen Fällen die Zufriedenheit mit der neuen Situation, die ihnen Autonomie der Stuhlentleerung ermöglicht, bestätigt.

KV 046 Therapieziele bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) – Was wollen Patienten?

Autoren Stallmach A¹, Pansa C¹, Rüdell J¹, Weber M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668684

Hintergrund In der Betreuung von Patienten mit CED hat sich in den letzten Jahren eine partizipative Entscheidungsfindung („shared-decision making“) zur Festlegung der Therapie etabliert. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, spezifische Therapieziele von Patienten zu kennen und die entsprechenden Behandlungskonzepte gemeinsam daran auszurichten.

Methodik 143 Patienten mit einer CED (med. Alter: 42 Jahre (17 – 72 Jahre), 41% Frauen; 61% M. Crohn; 39% C. ulcerosa, 52% Vorbehandlung mit Biologika) wurden monozentrisch nach ihren Therapiezielen befragt. Dazu wurden zwei standardisierte Fragebögen, die aus Interviews mit Patienten (n = 5) entwickelt wurden, eingesetzt. Im ersten Fragebogen gaben die Patienten auf einer Skala von „0 – 10“ wie wichtig, ihnen ein Therapieziel ist. Im zweiten Fragebogen wurden kompetitiv 10 Punkte auf verschiedene Therapieziele verteilt. Die Krankheitsaktivität wurde parallel durch den HBI bzw. den partiellen MAYO-Score erfasst.

Ergebnisse Aus dem 1. Fragebogen ergab sich, dass „normale Lebensqualität“ (9,4/10), „keine Operation“ (9,3/10), „rasche Beschwerdefreiheit“ (9,1/10) und ein „reduziertes Krebsrisiko“ (9,05/10) die wichtigsten Ziele sind. Etwas weniger wichtig wurden „normale Endoskopie“ (8,6/10), „normale Blutwerte“ (8,2/10) und „keine Medikamentennebenwirkungen“ (7,8/10) bewertet. Möglichst „wenige Medikamente“ (6,1/10) und „keine Spritzen/Infusionen“ (4,5/10) waren von untergeordneter Bedeutung.

Durch Verteilung der insgesamt 10 Punkte, konnte im zweiten Fragebogen eine bessere Diskriminierung erreicht werden. Als besonders wichtig wurden von unseren Patienten eine „normale Lebensqualität“ (med.: 3,0 (min-max: 0 – 7)), das Vermeiden von Operationen (2,0 (0 – 6)) und eine „langanhaltende Remission“ (2,0 (0 – 4)) sowie „reduziertes Krebsrisiko“ (1,0 (0 – 4)) und „keine

Nebenwirkungen“ (1,0 (0–1)) eingeschätzt. Die Erkrankungsaktivität (HBI und pMayo-Score) ergab keinen Einfluss in unserer Stichprobe.

Diskussion Vor dem Hintergrund der chronischen und komplexen Verläufe erscheint es plausibel, dass das Ziel „rasche Beschwerdefreiheit“ für Patienten an unserem Zentrum von untergeordneter Bedeutung ist. Die Art der Medikamentenapplikation („Infusion vs. Spritze vs. Tablette“) besitzt ebenfalls keinen Stellenwert.

KV 047 Lebensqualität ist bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mit Wearable-basierter körperlicher Aktivität assoziiert: Ergebnisse einer prospektiven, beobachtenden Querschnittsstudie

Autoren Wiestler M¹, Kockelmann F¹, Kück M², Tegtbur U², Manns MP¹, Attaran-Bandarabadi M¹, Bachmann O¹

Institut 1 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland; 2 Medizinische Hochschule Hannover, Sportmedizin, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668685

Einleitung Patientenzentrierte Kriterien wie die Lebensqualität gewinnen in der Beurteilung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zunehmend an Bedeutung. Der Zusammenhang zwischen gemessener körperlicher Aktivität und Lebensqualität ist bei Patienten mit CED bisher wenig untersucht.

Ziel Untersuchung der Assoziation von erkrankungsbezogener Lebensqualität mit körperlicher Aktivität und erkrankungsspezifischen Parametern bei CED-Patienten.

Methoden 91 CED-Patienten wurden in 4 Gruppen stratifiziert (M. Crohn – MC und C. ulcerosa – CU, jeweils in Remission und mit moderat-schwerer Aktivität) und im Hinblick auf erkrankungsbezogene Lebensqualität (IBDQ), körperliche Aktivität (Akzelerometrie), Körperzusammensetzung (Bioelektrische Impedanzanalyse, BIA), sowie klinische (HBI, SCCAI) und biochemische (CRP, Calprotectin) Parameter der Krankheitsaktivität evaluiert.

Ergebnisse Bei CED-Patienten mit moderat-schwerer Krankheitsaktivität war der IBDQ signifikant niedriger als bei Patienten in Remission (Mann-Whitney-U Test bzw. Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,001$). Der Leistungsumsatz (Physical Activity Level, PAL) war in Remission höher als bei aktiver Erkrankung (Mann-Whitney-U Test, $p < 0,05$). Die Lebensqualität korrelierte signifikant (Rangkorrelationsanalyse nach Spearman) mit Leistungsdaten wie Dauer der anstrengenden Belastung pro Tag ($p = 0,029178$, $r = 0,235$), mit Faktoren der Körperzusammensetzung wie prozentualer Skelettmuskelmasse ($p = 0,033829$, $r = 0,229$), und mit Biomarkern der Entzündungsaktivität wie CRP ($p < 0,005$, $r = -0,335$) und Calprotectin ($p < 0,005$, $r = -0,385$).

Zusammenfassung Die erkrankungsbezogene Lebensqualität ist bei Patienten mit CED in dieser prospektiven Querschnittsstudie eng mit der akzelerometrisch gemessenen körperlichen Aktivität und der Krankheitsaktivität assoziiert. Dies könnte auf eine wechselseitige Beeinflussung dieser Faktoren hinweisen.

KV 048 Einfluss von körperlichem Training in Form von Ganzkörper-Elektromuskeltstimulation (WB-EMS) und individueller Ernährungstherapie auf Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung: Ausblick einer kontrolliert randomisierten Pilotstudie

Autoren Orlemann T¹, Sperber K¹, Reljic D¹, Herrmann HJ¹, Meyer J¹, Atreya R¹, Neurath MF¹, Zopf Y¹

Institut 1 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668686

Einleitung Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) leiden, neben den klinischen Beschwerden, oftmals unter einer deutlichen

Reduktion des emotionalen Wohlbefindens und der Lebensqualität. Insbesondere die Verbesserung funktioneller und extrasomatischer Aspekte sollte fester Bestandteil in der ganzheitlichen Behandlung und Therapie sein. Die Entwicklung von Trainingsformen zur Verbesserung von Kraft und Ausdauer, unter besonderer Berücksichtigung CED-spezifischer Einschränkungen, wurde zuletzt vermehrt gefordert, um unter anderem ein erhöhtes Exazerbationsrisiko durch die sportliche Betätigung auszuschließen.

Ziele Verbesserung der Körperzusammensetzung, funktioneller Kraftparameter, Lebensqualität und psychosozialer Aspekte sowie Krankheitsaktivität und Laborparameter bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Methodik Über die Studiendauer von drei Monaten erhalten die Patienten eine eiweißreiche Ernährung und ein Sporttraining mittels WB-EMS 2x/Woche für jeweils 20 Minuten. Untersucht wird der Einfluss auf Muskelstatus, Funktionalität und Muskelkraft. Ferner werden CED-spezifische Lebensqualitätsbögen erfasst. Insgesamt wurden bisher 29 Probanden in die Studie eingeschlossen und in eine Kontrollgruppe ($n = 16$), sowie eine Trainingsgruppe ($n = 13$) randomisiert.

Ergebnis Durch beide Interventionen kann die Skelettmuskel- und Fettmasse, sowie der BMI erhöht werden. Die subjektive, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) zeigt sich in beiden Gruppen bisher deutlich verbessert. Die Krankheitsaktivität, erfasst durch den Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und den Harvey Bradshaw-Index (HBI), präsentiert sich aktuell in der WB-EMS Gruppe signifikant verbessert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung Insgesamt zeigen sich bisher deutliche Verbesserungen vor allem in den lebensqualitätsbezogenen und psychosozialen Aspekten sowie der entzündlichen Aktivität. Eine endgültige Aussage bezüglich der Effekte auf die Körperzusammensetzung und funktionelle Kraftgrößen wird nach Abschluss der Studie möglich sein. Insgesamt kann das WB-EMS-Training für CED-Patienten bei richtiger Anwendung bereits jetzt als sicher und praktikabel angesehen werden.

KV 049 Patients' perceptions on fecal microbiota transfer in inflammatory bowel disease.

Authors Schäfer A¹, Rauschek L¹, Steding K¹, Berthold J¹, Klaus J¹

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

DOI 10.1055/s-0038-1668687

Background FMT as an emerging therapeutic approach in inflammatory bowel disease (IBD) is a hot topic for both, patients and doctors. Few controlled studies suggest a benefit for FMT at least in patients with ulcerative colitis (UC). We wanted to explore our patients' view on this option to better understand their knowledge, willingness and preferences to undergo FMT.

Methods We obtained data from 302 consecutive IBD patients visiting a tertiary outpatient clinic in the south of Germany (Ulm, University Hospital, Germany) using an anonymous questionnaire.

Results 302 patients filled in the questionnaire, 190 (63%) Crohn's disease and 112 (37%) UC patients. The HBI-Index in CD was 5,6 and CAI-Index was 5,4 in UC. 84 (44%) of CD and 49 (44%) of UC patients reported to be in remission and 61 (32%)/35 (18%)/5 (3%) to have mild/moderate/severe CD and 34 (30%)/20 (18%)/5 (4%) to have mild/moderate/severe UC activity, respectively. 154 (51%) had some knowledge of FMT in IBD, 136 (45%) not, with no difference between CD or UC. 141 (47%) reported FMT a treatment option, 84 (44%) of CD and 57 (51%) of UC patients but 132 (44%) (89 (47%) CD and 43 (38%) UC) were not sure if FMT is their treatment of choice but only 27 (9%) rejected an FMT upfront. Severity of symptoms (scale 1–5) before FMT reported by CD/UC patients was 3,74, with a chance to be in remission of >64%. Most patients reported FMT to be a therapeutic option instead of surgery (138 (46%)), and only 43 (14%) and 42 (14%) reported FMT to be a therapeutic alternative to immunosuppressant's or biologicals, respectively. Therefore, only 86 (28%) optioned FMT as next therapeutic approach, 49 (26%) of CD and 37 (33%) of UC patients. Preferred method of FMT

delivery was colonoscopy (94 (34%)) but only once to twice in a year or capsule (139 (44%)) with 74 (39%) and 27 (14%) willing to repeat this procedure weekly or monthly, respectively.

Conclusions IBD patients know about FMT and only few reject FMT as a treatment option from the beginning but more information and education is needed to option FMT not only as a last line therapy just before surgery with symptoms of active disease high and the most convenient method of FMT delivery to IBD patients has still to be determined.

CED: Wirksamkeit der Therapie mit Biologika und Biosimilars

Freitag, 14. September 2018, 15:10 – 16:22, 22b

KV 050 Golimumab verbessert die vom Patienten berichtete Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa: 1 Jahresdaten einer nicht-interventionellen Studie in Deutschland

Autoren Teich N¹, Grümmer H², Jörgensen E³, Liceni T⁴, Holtkamp-Endemann F⁵, Cornillie F⁶, Hohenberger S⁷, Fischer T⁷

Institut 1 Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Leipzig und Schkeuditz, Leipzig, Deutschland;

2 Praxis Grümmer, Potsdam, Deutschland; 3 Magen Darm Zentrum Remscheid, Remscheid, Deutschland; 4 MVZ für Gastroenterologie am Bayerischen Platz, Berlin, Deutschland; 5 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis am Germania-Campus, Münster, Deutschland; 6 MSD International GmbH, Kriens, Schweiz; 7 MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668688

Einleitung Für Deutschland liegen keine prospektiven Daten (>3 Monate) zur Beurteilung der Arbeitsproduktivität und der alltäglichen Aktivitäten bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (CU) vor, die mit Golimumab (GLM) behandelt werden.

Ziel Ziel dieser Studie ist, die Änderungen der Arbeitsproduktivität, Fähigkeit zu alltäglichen Aktivitäten sowie Lebensqualität nach einem Jahr GLM Behandlung bei CU-Patienten in Deutschland darzustellen.

Methodik Zur Analyse des primären Endpunktes wurde der validierte WPAI-Fragebogen (Work Productivity Activity Impairment Questionnaire) verwendet. Die Veränderungen der Arbeitsproduktivität bzw. der Fähigkeit zu alltäglichen Aktivitäten in Monat 3 (V1) bzw. Monat 12 (V4) gegenüber der Baseline-Visite (V0) wurden evaluiert.

Alle 4 Subscores des WPAI wurden bestimmt: krankheitsbedingte Abwesenheit vom Arbeitsplatz (Absentismus), geminderte Leistungsfähigkeit aufgrund gesundheitlicher Probleme (Präsentismus), Gesamtbeeinträchtigung der Arbeitsproduktivität (TWPI) und Alltagsaktivität; TWPI primärer Endpunkt. Beurteilung der krankheitsspezifischen Lebensqualität erfolgte durch den IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Ergebnis 287 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Zu Studienbeginn hatten 61% der Patienten eine mittelschwere bzw. 18% eine schwere CU. 75% der Patienten arbeiteten in Voll- bzw. Teilzeit. Von 269 Patienten lagen WPAI Daten vor, der primäre Endpunkt wurde für 203 Patienten ermittelt, da diese bei Studienbeginn erwerbstätig waren. 12 Monate nach Behandlungsbeginn zeigten alle WPAI Subscores signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline, ähnlich signifikante Verbesserungen konnten im IBDQ beobachtet werden (s. Tabelle).

Schlussfolgerung GLM führt zu einer signifikanten Verbesserung der Arbeitsproduktivität, der Alltagsaktivität sowie der Lebensqualität der Patienten über 12 Monate.

	Change from BL Mo 3 (%)	Change from BL Mo 12 (%)
WPAI		
TWPI [mean ± SD]	-16,6 ± 32,1 (N = 99) *	-20,2 ± 29,2 (N = 53) *
Absentismus [mean ± SD]	-14,9 ± 38,6 (N = 132) *	-20,1 ± 41,4 (N = 77) *
Präsentismus [mean ± SD]	-14,1 ± 28,6 (N = 100) *	-19,3 ± 28,2 (N = 56) *
Beeinträchtigung Alltagsaktivitäten [mean ± SD]	-13,5 ± 28,2 (N = 149) *	-25,9 ± 29,5 (N = 92) *
	Change from BL Mo 3	Change from BL Mo 12
IBDQ	26,0 ± 35,7 (N = 191) *	41,2 ± 38,7 (N = 121) *

*Vergleich vs. baseline: p < 0,001

KV 051 Biologika-Therapie bei Colitis ulcerosa im prospektiven „Real World Setting“ (BioColitis-Register): Klinische Wirksamkeit bei Biologika-naiven vs. nicht-naiven CU-Patienten

Autoren Bokemeyer B^{1,2}, Schweitzer A³, Atreya R⁴, Büning J⁵, Maaser C⁶, Krummener A⁷, Lügering A⁸, Jessen P⁹, Schmidt K¹⁰, Hartmann P¹¹, Wiebe B¹⁰, Schreiber S¹²

Institut 1 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis, Minden, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Deutschland; 3 Gastroenterologische Praxis am Germania-Campus, Münster, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland; 6 Klinikum Lüneburg, CED-Ambulanz, Lüneburg, Deutschland; 7 Krankenhaus Martha Maria Halle, Klinik für Innere Medizin III – Studienambulanz, Halle, Deutschland; 8 MVZ Portal 10 Münster, Münster, Deutschland; 9 Gastroenterologische Fachpraxis, Kiel-Altenholz, Deutschland; 10 Kompetenznetz Darmerkrankungen, Kiel, Deutschland; 11 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden, Minden, Deutschland; 12 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Medizinische Klinik I, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668689

Einleitung Das BioColitis-Register ist eine prospektive Studie in einem „Real-World-Setting“ bei Colitis ulcerosa (CU) Patienten entweder mit neu initiiertem Biologika-Therapie oder einem frühen Krankheitsverlauf <2 Jahren. Diese Subanalyse untersucht das Erreichen einer steroidfreien klinischen Remission nach 6 Monaten mit einer neu begonnenen Biologika-Therapie bei Biologika-naiven vs. Biologika-erfahrenen CU-Patienten.

Ziel und Methoden Im Rahmen dieser fünfjährigen, prospektiven Studie (NIS) mit CU-Patienten in Deutschland wurden bis 12/2016 885 CU-Patienten konsekutiv von 52 CED-erfahrenen Studienzentren aus Praxis und Klinik rekrutiert. Die folgende Zwischenanalyse dieser BioColitis Patienten untersucht die klinische Effektivität einer neu initiierten Biologika Therapie mittels Erreichen einer steroidfreien Remission (pMayo <2) als primären Endpunkt zu Monat 6.

Ergebnisse Insgesamt konnten 303 Patienten mit einer neuen Biologika-Therapie für die Analyse der steroidfreien klinischen Remission bei anti-TNF-naiven (183) und anti-TNF-erfahrenen Patienten (120) ausgewertet werden. Die klinischen Charakteristika der Gesamtgruppe (44,8% weiblich, Alter 42 Jahre, Pancolitis 48,7%) waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die steroidfreie Remission zu Monat 6 lag in der Biologika-naiven Gruppe mit 41,5% (76/183) deutlich über der Biologika-erfahrenen Patientengruppe mit 26,7% (32/120). Die Remissionsraten der verschiedenen Biologika waren ähnlich: Adalimumab 36/89 (40,5%), Golimumab 21/60 (35,0%), Infliximab 33/107 (30,8%) und Vedolizumab 19/52 (36,5%). Zu Monat 6 erhielten 40,3% 5-ASA und 22,1% Immunsuppressiva (kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen). Die Parameter einer subdepressiven/depressiven Verstimmung (EQ-5D) lagen mit 42,2% in der Remission deutlich tiefer als mit 53,8% bei einer fehlenden Remission.

Zusammenfassung Im Real-World-Setting fand sich für eine neu-initiierte Biologika-Therapie bei den anti-TNF naiven Patienten mit 41,5% eine deutlich höhere steroidfreie klinische Remissionsrate als nach einer anti-TNF Vorbehandlung (26,7%) mit einer unerwartet hohen (Co)-Morbidität auch unter einer Biologika-Therapie.

KV 052 Ustekinumab bei Patienten mit kompliziertem Morbus Crohn: Real-World-Ergebnisse einer monozentrischen Kohorte unter besonderer Berücksichtigung endoskopischer Befunde

Autoren Weber M¹, Rüdell J¹, Pansa C¹, Cismarova H¹, Stallmach A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668690

Hintergrund Ustekinumab (UST) als monoklonaler IL-12-/IL-23-Antikörper wurde im November 2016 zur Therapie des mittelschweren bis schweren aktiven M. Crohn (MC) in Deutschland zugelassen. Grundlage waren die Ergebnisse dreier Phase-3-Studien mit über 1400 Patienten. Bei Patienten mit Ansprechen auf UST nach Woche 6 zeigte sich nach einem Jahr eine klinische Remissionsrate von 48,8% im Vergleich zu 35,9% bei Placebo (N Engl J Med. 2016; 375:1946). Da Patienten in kontrollierten Studien nur partiell die Behandlungsprobleme im klinischen Alltag abbilden, sind sogenannte „real-world-Ergebnisse“ zur Abschätzung möglicher Behandlungserfolge von Interesse.

Methodik Wir untersuchten in einer monozentrischen Studie bei 47 Patienten mit aktivem MC die klinische Wirkung von UST zu Woche 16 und 54. Erreichten die Patienten zu Woche 16 keine Besserung, wurde die Therapie entsprechend der Zulassung beendet. Neben dem klinischen Behandlungsergebnis (Harvey-Bradshaw-Index (HBI)) wurde das fäkale Calprotectin (fC) (Woche 0, 16 und ggf. 54) bestimmt und vor Therapie (Woche 0) und zu Woche 54 eine Bildgebung (Ileokoloskopie) durchgeführt.

Ergebnisse 47 Patienten (med. Alter: 37,9 Jahre, 61% Frauen; alle mit Vortherapien mit Biologika (1,8 Biologika im Med.), 62% mit Resektionsoperationen wegen MC) erhielten eine Induktionstherapie und bei Ansprechen auf diese Therapie eine Remissions-erhaltende Therapie mit 90 mg UST s.c. alle 8/12 Wochen. Zu Woche 16 erreichten 27% der Patienten eine Remission (HBI ≤4), zu Woche 54 betrug der Anteil 53%, (per-protocol-Analyse) bzw. 19% (intention-to-treat-Analyse (ITT)).

Tab. 1 Krankheitsaktivität (HBI und fC) sowie endoskopische Aktivität

	HBI	fC (mg/kg Stuhl)	SES-CD
Woche 0 (n=47; med. (min-max))	8,9 5 (-21)	954 (15–3000)	11,7 (2–28)
Woche 16 (n=41)	8,2 (2–24)	617 (15–3000)	
Woche 54 (n=33)	6,6 (2–18)	579 (15–3000)	10,5 (0–30)

Diskussion In diesem Kollektiv von Patienten mit kompliziertem MC konnte durch eine UST-Induktionstherapie mit ggf. anschließender Erhaltungstherapie eine langfristige Remission über 1 Jahr bei ca. 20% der Patienten erreicht werden. Allerdings zeigte sich eine Normalisierung des fC (≤250 mg/kg) bzw. eine Reduktion der endoskopisch erfassbaren Veränderungen (SES-CD –25%) nur bei einem kleinen Teil der Patienten (15% (ITT) bzw. 10% (ITT)).

KV 053 Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn; Ergebnisse einer retrospektiven multizentrischen Studie

Autoren Farrag K^{1,2}, Aksan A^{2,3}, Rueter L⁴, Hausmann J⁴, Kubesch A⁴, Krause T⁵, Stein J^{1,2}, Blumenstein I⁴

Institut 1 DGD Kliniken Sachsenhausen, Gastroenterology and Clinical Nutrition, Frankfurt/Main, Deutschland; 2 Crohn-Colitis Centrum Rhein-Main, Frankfurt/Main, Deutschland; 3 Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Nutrition and Dietetics, Ankara, Türkei; 4 Universitätsklinikum Frankfurt, Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährungsmedizin, Frankfurt/Main, Deutschland; 5 Gastroenterologie Opernstrasse, Kassel, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668691

Einleitung Ustekinumab (UST), ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-12/23, zeigte sich in randomisierten klinischen Studien als hochwirksam in der Behandlung von therapierefraktärem Morbus Crohn (MC) [1]. Postmarketing-Daten in größerem Umfang fehlen.

Ziele/Methodik Von Dez. 2016 bis Apr. 2018 wurden 80 Patienten mit mittelschwerem/schwerem MC (54% w; Alter 39,50 ± 13,62 J.) eingeschlossen, die eine Intoleranz, fehlendes Ansprechen oder ein Versagen einer Therapie mit Immunsuppressiva u./od. TNF-alpha-Antagonisten zeigten. UST-Gaben erfolgten nach Standardschema. Neben laborchemischem Ansprechen (CRP) wurden Überempfindlichkeitsreaktionen und Nebenwirkungen von UST erfasst.

Ergebnisse 63,5% der Patienten zeigten vor Therapiebeginn mit UST eine aktive Erkrankung (CRP ≥ 5 mg/l), wovon es bei 36,4% (12/33) der Patienten zu einem Ansprechen der UST-Therapie (CRP < 5 mg/l) und bei 36,4% (12/33) zu einer partiellen Remission kam. Von den Patienten (36,5%), die sich vor der Therapie in Remission befanden, sprachen 57,9% (11/19) gut auf die Erhaltungstherapie an.

Bei Patienten mit aktiver Entzündung war eine vorherige Behandlung mit Anti-TNF (in 15/33; 45,5%) mit einem signifikant positiven Effekt bezüglich des Therapieansprechens assoziiert (p = 0,029). Dahingegen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den anti-TNF erfahrenen (10/19; 52,6%) vs. -naiven Patienten in der Patientengruppe, die vor UST-Therapie in Remission waren (p = 0,260). Die Verträglichkeit von UST erwies sich als gut. Unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, Gelenk-, Kopfschmerzen, Juckreiz traten bei 8,75% (7/80) auf. Bei 3 Patienten kam es zu einer reversiblen Psoriasis-ähnlichen Hautreaktion. Bei 12,5% (10/80) wurde die Therapie v.a. wegen fehlendem Ansprechen oder Nebenwirkung beendet.

Schlussfolgerung UST zeigt ein gutes Verträglichkeitsprofil sowie eine Langzeitwirkung bei TNF-erfahrenen Patienten mit aktivem MC im klinischen Alltag. Unsere Daten legen jedoch nahe, dass bei Patienten, die nicht innerhalb von 24 Wochen auf UST ansprechen, zusätzliche Behandlungsoptionen evaluiert werden sollten, um die Wahrscheinlichkeit einer langfristigen Remission zu erhöhen.

1) Feagan et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease; N Engl J Med 2016; 375:1946 – 1960.

KV 054 Umstellung des Infliximab-Originals auf das Biosimilar CT-P13 bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in einem großen deutschen CED-Zentrum: Eine 52-wöchige, doppelt verblindete, randomisierte und prospektive Studie

Autoren Röder H^{1,2}, Schnitzler F³, Borchardt J⁴, Janelidze S², Ochsenkühn T^{2,5,6}

Institut 1 LMU München, München, Deutschland; 2 Synesis Research Center, München, Deutschland; 3 Helios Klinikum Dachau, Gastroenterologie, Dachau, Deutschland; 4 Onkotrakt AG, Hamburg, Deutschland; 5 Isarklinikum, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland; 6 VIVAQ MVZ, Gastroenterologie, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668692

Einleitung Das Infliximab Biosimilar CT-P13 wurde 2013 von der EMA im Rahmen eines Extrapolationsprozesses für die Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ohne CED-Zulassungsstudien genehmigt. Seither zeigten mehrere Studien, dass CT-P13 sicher und effektiv ist. Jedoch wurde in der großen NOR-SWITCH Studie bei Patienten mit CED ein Trend zur Krankheitsverschlechterung nach einer Umstellung vom Infliximab-Original auf CT-P13 beobachtet.

Ziele und Methodik Wir führten daher in unserem Münchener CED-Zentrum eine unabhängige und prospektive Umstellungs-Studie durch, indem wir Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) eine randomisierte, kontrollierte und verblindete Umstellung vom Infliximab-Original auf CT-P13 anboten.

Primärer Endpunkt war eine Kombination aus dem Erreichen einer klinischen Remission nach 52 Wochen mit Toleranz der Studienmedikation bis zum Ende.

Die Patienten wurden alle 8 Wochen visitiert und die Remissionsraten gemäß CAI (CU) und CDAI (MC) erhoben. Behandlungsstopp erfolgte bei Wirkverlust oder Nebenwirkungen.

Ergebnisse Von 200 randomisierten Patienten wurden 111 auf CT-P13 umgestellt, 89 verblieben auf dem Original. Geschlecht, Art der CED und Remissionsraten beim Studienstart waren auf beide Gruppen gleich verteilt: 46,8% vs. 47,2% Frauen, 62,2% vs. 58,4% Patienten mit CD und 82,9% vs. 80,9% Remissionsraten in der CT-P13- vs. Originalgruppe.

25,2% (n = 28) der Patienten mit CT-P13 und 18,0% (n = 16) des Originals brachen wegen Nebenwirkungen oder Wirkverlust ab (p = 0,219). Von den übrigen Patienten erzielten nach 52 Wochen 83,1% der CT-P13- (n = 69) und 89,0% der Originalgruppe (n = 65) (p = 0,290) eine Remission. Daher wurde der primäre Endpunkt in 62,2% der Patienten (n = 69) in der CT-P13- und 73,0% (n = 65) in der Originalgruppe (p = 0,104) erreicht.

Schlussfolgerung CED-Patienten, die in unserer Studie vom Original-Infliximab auf das Biosimilar CT-P13 umgestellt wurden, schnitten nach einem Jahr tendenziell schlechter ab als diejenigen, die weiterhin das Original erhielten. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Nor-Switch-Studie. Wir schließen daraus, CED-Patienten in Remission momentan eine Umstellung vom Original auf CT-P13 nicht zu empfehlen, bis größere Langzeit-Ergebnisse verfügbar sind.

KV 055 Effektivität, Immunogenität, Sicherheit und pharmakoökonomische Aspekte beim Switch vom Originalprodukt Infliximab auf das Biosimilar SB2 bei CED-Patienten: 6-Monatsdaten einer prospektiven Kohortenstudie

Autoren Fischer S¹, Klenske E¹, Schmitt H¹, Vitali F¹, Hirschmann S¹, Koch F¹, Ramming A², Zundler S¹, Krebs S³, Dörje F³, Nagore D⁴, Meyer S⁵, Uter W⁵, Neurath MF¹, Atreya R¹

Institut 1 Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Deutschland; 2 Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 3, Erlangen, Deutschland; 3 Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland; 4 Progenika Biopharma, Derio, Spanien; 5 Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie, Erlangen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668693

Einleitung Der Anti-Tumor Nekrose Faktor (TNF)-Antikörper SB2 ist ein Infliximab-Biosimilar. Dies sind die ersten Daten zum Switch vom Originalprodukt Infliximab auf SB2 bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED).

Ziele Ziel der Arbeit war eine prospektive Auswertung der Effektivität, Immunogenität, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit über 6 Monate beim Switch vom Originalprodukt Infliximab auf das Biosimilar SB2.

Methodik Dies ist eine monozentrische, prospektive, Beobachtungsstudie an einer Kohorte von 114 CED-Patienten, welche vom Originalprodukt Infliximab zwischen 02 – 04/2017 auf das Biosimilar SB2 umgestellt und über 6 Monate beobachtet wurden. Die klinische Krankheitsaktivität wurde mittels Harvey-Bradshaw-Index (HBI) für Morbus Crohn (MC) und partiellen Mayo Score (pMS) für Colitis ulcerosa (CU) erhoben. Talspiegel (TL) und Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden mit dem Promonitor[®] Test gemessen. Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde registriert. Kumulative Kosten wurden mit denen des Originalprodukts Infliximab verglichen.

Ergebnis Eingeschlossen wurden 114 Patienten (72 MC). Das mediane Alter betrug 39,5 Jahre (19 – 78) und die Infliximab-Vortherapie 131 Wochen (2,9 – 478,3). Für MC-Patienten lag der HBI bei 3 (0 – 11) zu Woche (Wo) 0; 2 (0 – 13) zu Wo 8; 2 (0 – 12) zu Wo 16 und 2 (0 – 10) zu Wo 24. Für CU-Patienten war der pMS 0 (0 – 6) zu Wo 0; 1 (0 – 6) zu Wo 8; 1 (0 – 6) zu Wo 16 und 1 (0 – 2) zu Wo 24. Die TL für alle Patienten lagen bei 6,3ug/ml ($\leq 0,2 - 33,7$) zu Wo 0; 4,8ug/ml ($\leq 0,2 - 31,1$; p = 0,07) zu Wo 8; 5,3ug/ml ($\leq 0,2 - 34,5$;

p = 0,11) zu Wo 16 und 4,7ug/ml ($\leq 0,2 - 33,4$; p = 0,16) zu Wo 24. Vorbestehende ADA persistierten bei 7 Patienten, 4 entwickelten neue ADA, 2 verloren eine vorbestehende ADA-Positivität. 12 Patienten brachen die SB2-Therapie ab; für 4 gab es keine Nachbeobachtung bis Wo 24. Es traten ein Mamma-Karzinom nach der zweiten und eine Ileocecalresektion nach der dritten SB2-Gabe auf. Über 6 Monate ließ sich eine Kostenersparnis von 354.137,88€ im Vergleich zum Originalprodukt Infliximab feststellen.

Schlussfolgerung Diese Daten weisen darauf hin, dass ein Switch auf das Infliximab Biosimilar SB2 bei CED-Patienten klinisch effektiv, gut toleriert, nicht mit einer erhöhten Immunogenität assoziiert ist und zu Kostenersparnissen führt.

KV 056 Remissionsinduktion durch Infliximab in Kombination mit Eculizumab bei Patientin mit Morbus Crohn und atypischem HUS

Autoren Bauer C¹, Maier T², Kortus-Götze B², Gress T¹

Institut 1 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie, Marburg, Deutschland; 2 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Nephrologie, Marburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668694

Einleitung Beim atypischen hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) handelt es sich um eine thrombotische Mikroangiopathie, welche durch eine gesteigerte Aktivierung des Komplementsystems gekennzeichnet ist. Eculizumab ist ein humanisierter Antikörper, welcher an das Komplementprotein C5 bindet und so dessen Aktivierung blockiert. Einzelne Patienten mit aHUS erhalten Eculizumab als lebenslange Dauertherapie. Studien in murinen Modellen weisen auf einen möglichen positiven Effekt einer Komplementblockade bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) hin.

Ziele und Methodik Es ist unklar, ob bei CED-Patienten eine kombinierte Therapie von Eculizumab und TNF-Antikörper risikoarm eingesetzt werden kann. Wir berichten hier von einer vollständigen, raschen und lang anhaltenden Remissionsinduktion durch Hinzunahme von Infliximab zu einer vorbestehenden Eculizumabtherapie bei einer Patientin mit Steroid-refraktärem Morbus Crohn und atypischem HUS.

Ergebnis Bei der aktuell 40-jährigen Patientin wurde im Jahre 2004 eine Crohn-Erkrankung diagnostiziert. 2010 erkrankte die Patientin an einem atypischen HUS, welches seit 2011 in 2-wöchentlichen Intervallen mit Eculizumab therapiert wird. Seit Ende 2014 entwickelte die Patientin einen steroidabhängigen Schub der CED mit entzündlichen Dünndarmstenosen und rezidivierenden Subileusereignissen. Im Juli 2016 wurde eine Therapie mit Infliximab eingeleitet. Sie ist seither beschwerdefrei; Infliximab wird alle sechs Wochen verabreicht. Die kombinierte Antikörpertherapie wurde eingeleitet unter Meningokokkenprophylaxe mit Amoxicillin sowie PJP-Prophylaxe mit Cotrim forte. CH50 sowie APH50 als Parameter der Komplementaktivität zeigten sich durch die Hinzunahme der Infliximabtherapie unbeeinflusst.

Schlussfolgerung Neben der Neutralisierung von löslichem TNF wirkt Infliximab auch durch Bindung an membrangebundenes TNF auf aktivierten T-Zellen. Dies führt zur Komplementaktivierung und zum Abbau der Antikörper-markierten T-Zellen. Auch unter Komplementinhibition kann Infliximab klinische Wirksamkeit entfalten. Die – hier erstmalig berichtete – kombinierte Gabe von Eculizumab und Infliximab wurde gut vertragen und führte zu keiner Wirkabschwächung von Eculizumab.

KV 057 Einfluss des präoperativen Einsatzes von TNF-alpha-Antikörpern auf den peri- und postoperativen Verlauf von CED-Patienten mit Darmresektionen

Autoren Braun I^{1,2}, Heitland W³, Bader F³, Huber F³, Schnitzler F^{2,4}, Janelidze S², Ochsenkühn T^{1,2,5}

Institut 1 CED-Zentrum München, München, Deutschland; 2 Synesis Research Center, München, Deutschland; 3 Isarklinikum, Chirurgie, München,

Deutschland; 4 Helios Klinikum Dachau, Gastroenterologie, Dachau, Deutschland; 5 Isarklinikum, Gastroenterologie, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668695

Einleitung Noch wird debattiert, ob TNF-alpha-Antikörper (TNF-AK) im Zusammenhang mit peri- und postoperativen Komplikationen stehen.

Ziele Überprüfung des Effekts präoperativer TNF-AK auf den postoperativen Verlauf bei Patienten mit Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU), die sich einer resektiven Darmoperation unterzogen.

Methodik 176 CED-Patienten wurden zwischen 2012 und 2016 in unserem Zentrum in München operiert und retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden in 3 Gruppen (G1 – 3) eingeteilt: G1 hatte TNF-AK innerhalb eines Monats präoperativ erhalten, G2 zwischen 1 und 3 Monaten und G3 nie. Postoperativ wurden Komplikationen, Reoperationsraten und Aufenthaltsdauer dokumentiert. Definiert wurden u.a. frühe (< 10 Tage) und späte (11 bis 90 Tage) postoperative Komplikationen.

Ergebnisse 44,9% der MC Patienten wurden offen operiert (CU: 20,0%), 47,7% laparoskopisch (CU: 77,5%), 7,3% intraoperativ konvertiert (CU: 2,5%). 83 Patienten waren in G1 (MC: 83,1%), 39 Patienten in G2 (MC: 79,4%) und 54 in G3 (MC: 66,6%).

In G1 erhielten 50,6% Infliximab (G2: 89,7%), 43,3% Adalimumab (G2: 2,5%), und 6,0% Golimumab oder Certolizumab (G2: 7,6%). Die präoperativen Parameter waren vergleichbar in allen Gruppen.

	Gruppe 1*	Gruppe 2*	Gruppe 3*
Komplikationen gesamt*	20,4%	30,7%	31,5%
Major-Komplikationen*	6,0%	10,2%	5,6%
Minor-Komplikationen*	10,8%	12,8%	20,3%
Major- plus Minor-Komplikationen*	3,6%	7,7%	5,6%

Postoperative Komplikationen * statistisch nicht signifikant

Wir fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem präoperativen Einsatz von TNF-AK (oder dem Zeitpunkt der Gabe) und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen, Reoperationen oder verlängertem KH-Aufenthalt. Späte Komplikationen traten interessanterweise häufiger in G3 als in G1 auf ($p < 0,01$). Die Komplikationsrate bei MC Patienten korrelierte mit der Erkrankungsdauer ($p = 0,004$).

Schlussfolgerung Die präoperative TNF-AK-Therapie oder deren Zeitpunkt hat keinen negativen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Anhand der vorliegenden Daten könnte der Einsatz der TNF-AK sogar einen protektiven Effekt haben.

Biosimilars eröffnen die Möglichkeit zu großen prospektiver Studien, um Standards der präoperativen TNF-AK-Gabe zu definieren.

KV 058 Früher vs. später Einsatz von Anti-TNFalpha-Antikörpern bei Morbus Crohn: Effekt auf Mukosaheilung, Stenosenbildung und Operationshäufigkeit. Eine retrospektive Kohortenanalyse

Autoren Seitz T¹, Schnitzler F^{2,3}, Borchardt J⁴, Howaldt S⁵, Janelidze S³, Ochsenkühn T^{3,6}

Institut 1 Helios Klinikum München West, Gastroenterologie, München, Deutschland; 2 Helios-Amper Klinikum Dachau, Gastroenterologie, Dachau, Deutschland; 3 Synesis Research Center, München, Deutschland; 4 Alanta Health Service GmbH, Hennef, Deutschland; 5 HaFCED e.K., Hamburg, Deutschland; 6 IBD Center München, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668696

Einleitung TNFalpha-AK (TNF-AK) werden bei Morbus Crohn (MC) zunehmend früher im Lauf der Erkrankung eingesetzt, da sie möglicherweise durch Verhinderung irreversibler Schäden und assoziierter Komplikationen den Krankheitsverlauf positiv verändern können.

Ziele Evaluation des Effekts einer frühen Intervention (FI) mit TNF-AK auf Mukosaheilung, klinische Remission, Stenose- und Operationsraten im Vergleich zur späten Intervention (SI) bei MC-Patienten des CED-Zentrums München.

Methodik 90 Patienten, die TNF-AK früher als 2 Jahren nach Erstdiagnose erhielten (FI) wurden mit 152 Patienten verglichen, die TNF-AK später (SI) erhielten (> 2 Jahre). Wir verglichen klinische Remissionsraten (CDAI-Score < 150), Mukosaheilungs-, Stenose- und OP-Raten in einem Beobachtungszeitraums von 2 Jahren nach Therapiebeginn mittels Chi2- und T-Tests.

Ergebnisse Bei TNF-AK-Erstgabe waren beide Gruppen vergleichbar hinsichtlich Geschlecht, Genetik (NOD2/CARD15), Stenoserate und Entzündungsaktivität; FI-Patienten waren aber jünger (26 vs. 32 Jahre; $p = 0,001$), zeigten häufiger einen Befall des oberen GI-Trakts (23% vs. 5%; $p < 0,001$), und waren seltener mit Steroiden ($p = 0,014$), 5-ASA ($p < 0,001$) oder Azathioprin ($p < 0,001$) vorbehandelt.

Zwei Jahre nach TNF-AK-Erstgabe unterschied sich der CDAI in den beiden Gruppen nicht (89,4% vs. 87,9%, $p = 0,737$). Aber in der Kontrollkoloskopie nach einem Median von 14 Monaten (6 – 24 Mo) erreichten FI-Patienten eine höhere Mukosaheilungsrate als SI-Patienten (47,5% vs. 25,0%; $p = 0,005$) und zeigten weniger Stenosen (10,2% vs. 28,4%; $p = 0,008$). Darüber hinaus traten das gleichzeitige Fehlen einer Mukosaheilung und der Nachweis von Stenosen deutlich häufiger in der SI-Gruppe auf (79,5% vs. 53,3%, $p = 0,001$). Weniger Patienten mit früher Intervention benötigten eine Darmresektion, dieser Unterschied war aber aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht signifikant ($n = 16$ (17,8%) vs. $n = 41$ (26,9%), $p = 0,103$).

Schlussfolgerung Eine frühzeitige Intervention mit TNF-AK führt bei MC zu einer höheren mukosalen Heilung und einer niedrigeren Stenosebildung als eine späte Intervention. Möglicherweise wird auch die Notwendigkeit resektiver Operationen vermindert. Wir gehen davon aus, dass eine frühe TNF-AK-Therapie den Krankheitsverlauf nachhaltig verbessert.

CED: Neue Optionen der medikamentösen Therapie Freitag, 14. September 2018, 16:30 – 17:42, 22b

KV 059 Indirekter Vergleich von Vedolizumab und Adalimumab für Biologika-naive Patienten mit Colitis ulcerosa: Ein systematischer Review und Metaanalyse

Autoren Dignaß A¹, Siegmund B², Goertz R³, Knop J⁴, Schneidewind G⁵, Fanter L⁴

Institut 1 Medizinische Klinik I, Agaplesion Markus Hospital, Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 3 AMS Advanced Medical Services GmbH, Mannheim, Deutschland; 4 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland; 5 Takeda Pharmaceuticals International AG, Zürich, Schweiz
DOI 10.1055/s-0038-1668697

Einleitung Ein Vergleich der klinischen Daten verschiedener Therapeutika ist wichtig für die Behandlungsentscheidung. Aktuell liegen keine Daten aus klinischen Studien für den direkten Vergleich zwischen verschiedenen Biologika für Colitis ulcerosa (CU) vor.

Ziel Ein indirekter Wirksamkeits- und Sicherheitsvergleich zwischen Vedolizumab (VDZ) und Adalimumab (ADA) bei Biologika (bio)-naiven Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU.

Methoden Ein systematischer Review von Literaturdatenbanken wurde durchgeführt, um randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studien mit VDZ oder ADA für mittelschwere bis schwere CU zu identifizieren. Dann erfolgte ein Qualifizierungsscreening für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher auf der Grundlage festgelegter Einschlusskriterien. VDZ und ADA wurden nach dieser Methode durch Placebo als Brückenkomparator indirekt verglichen.

Ergebnisse Eine VDZ-Studie (GEMINI 1) und drei ADA-Studien (ULTRA 1 und 2, M10 – 447) erfüllten die Einschlusskriterien. Aus jeder Studie wurden die Daten der bio-naiven Patienten extrahiert. Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen waren in allen Studienarmen vergleichbar. Obwohl kein sta-

tistisch signifikanter Unterschied der Wirksamkeitseindpunkte der Induktionstherapie festgestellt wurde, zeichnete sich ein Trend zu einem Vorteil von VDZ vs. ADA ab. Darüber hinaus gab es keine signifikanten Unterschiede der Wirksamkeitseindpunkte der Erhaltungstherapie (Abb.). VDZ zeigte eine statistisch überlegene Sicherheit in der Erhaltungstherapie vs. ADA, mit signifikant geringerem Risiko für unerwünschte Ereignisse (UE) (RR von 0,67 [95% KI 0,57 – 0,80]; $p < 0,001$), schwerwiegender UE (0,20 [0,09 – 0,42]; $p < 0,001$) und UE, die zum Abbruch führten (0,14 [0,05 – 0,43]; $p < 0,001$).

Tab. 1 Wirksamkeitsergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich (nach Bucher) zw. VDZ und ADA

	Induktionsphase (Woche 0 – 6/8)			Erhaltungsphase (Woche 6/8 – 52) ¹		
	VDZ vs. Placebo (GEMINI 1)	ADA 160/80 mg vs. Placebo (Meta-analyse) ²	VDZ vs. ADA	VDZ Q8W vs. Placebo (GEMINI 1)	ADA 40 mg Q2W vs. Placebo (ULTRA 2)	VDZ vs. ADA
Patienten in klinischer Remission						
n/N	30/130 vs. 5/76	76/463 vs. 43/463	n.v.	33/72 vs. 15/79	28/89 vs. 18/145	n.v.
%	23 vs. 7	16 vs. 9	n.v.	46 vs. 19	32 vs. 12	n.v.
RR (95% KI)	3,51 (1,42-8,66)	1,68 (1,04-2,71)	2,09 (0,75-5,79)	2,41 (1,43-4,06)	2,53 (1,49-2,00)	0,95 (0,45-2,00)
p-Wert	0,0065	0,0325	0,1580	0,0009	0,0006	0,9044
Patienten mit klinischem Ansprechen						
n/N	69/130 vs. 20/76	213/463 vs. 185/463	n.v.	49/72 vs. 21/79	44/89 vs. 35/145	n.v.
%	53 vs. 26	54 vs. 40	n.v.	68 vs. 27	49 vs. 24	n.v.
RR (95% KI)	2,02 (1,34-3,04)	1,35 (1,16-1,57)	1,49 (0,97-2,31)	2,56 (1,72-3,82)	2,05 (1,43-2,93)	1,25 (0,73-2,15)
p-Wert	0,0008	<0,0001	0,0715	<0,0001	<0,0001	0,4966
Patienten mit Mukosaheilung						
n/N	64/130 vs. 19/76	213/463 vs. 159/463	n.v.	43/72 vs. 19/79	40/89 vs. 28/145	n.v.
%	49 vs. 25	46 vs. 34	n.v.	60 vs. 24	45 vs. 19	n.v.
RR (95% KI)	1,97 (1,29-3,02)	1,34 (1,14-1,57)	1,47 (0,93-2,32)	2,48 (1,61-3,84)	2,33 (1,55-3,49)	1,07 (0,59-1,93)
p-Wert	0,0019	0,0004	0,0955	<0,0001	<0,0001	0,8336

¹Patienten, die in Woche 6 (Vedolizumab [VDZ]) bzw. Woche 8 (Adalimumab [ADA]); gemäß Partial Mayo Score) für alle Endpunkte auf Induktionsbehandlung angesprochen hatten; bei GEMINI 1 waren Ansprechdaten in Woche 6 für sowohl VDZ- als auch Placebogruppen verfügbar; bei ULTRA 2 waren Ansprechdaten in Woche 8 für ADA, jedoch nicht für die Placebogruppe verfügbar; daher wurden Daten von Patienten, die in ULTRA 2 für Placebo randomisiert waren, unabhängig vom Ansprechstatus in Woche 8 aufgenommen; dieser konservative Ansatz führt zu einem größeren Delta zwischen den ADA- und Placeboarmen und somit einer Überschätzung der Behandlungseffektunterschiede zwischen den beiden Armen; ²Daten aus der Metaanalyse der verfügbaren Daten aus ULTRA 1, ULTRA 2 und M10 – 447.

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten, die diesen Endpunkt erreicht haben; N: Zahl der analysierten Patienten; n.v.: nicht verfügbar; RR: relatives Risiko.

Schlussfolgerung Dieser indirekte Vergleich zeigt auf, dass VDZ eine vergleichbare Wirksamkeit wie ADA bei verbesserter Sicherheit für bio-naive Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU hat.

KV 060 Wirksamkeit einer Vedolizumab- und Anti-Tumornekrosefaktor- α -Behandlung über 12 Monate bei Patienten mit Colitis ulcerosa im Behandlungsalltag: Eine retrospektive Auswertung von Patientenakten in Deutschland

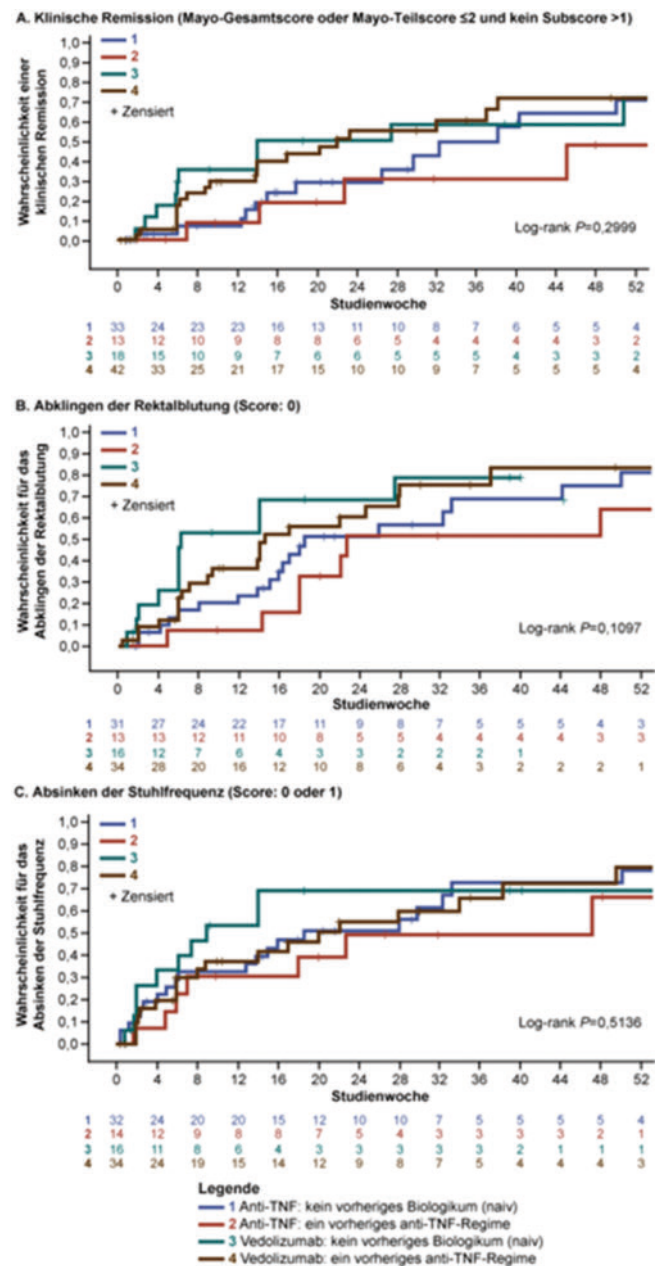
Autoren Helwig U^{1,2}, Mross M³, Schubert S⁴, Hartmann H⁵, Brandes A⁶, Kempf C⁷, Knop J⁶, Campbell-Hill S⁸, Ehehalt R⁹

Institut 1 Internistische Praxengemeinschaft, Oldenburg, Deutschland; 2 Christian Albrechts Universität, Kiel, Deutschland; 3 Gastroenterologische Spezialpraxis, Berlin, Deutschland; 4 Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Deutschland; 5 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis, Herne, Deutschland; 6 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland; 7 Takeda Pharmaceuticals International AG, Zürich, Schweiz; 8 Takeda International – UK Branch, London, Vereinigtes Königreich; 9 Praxis für Gastroenterologie, Heidelberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668698

Einleitung Vedolizumab (VDZ) ist ein darmselektiver anti-Integrin-Antikörper zur Behandlung (Beh.) von moderat bis schwer aktiver Colitis ulcerosa (CU). Es gibt nur wenige Daten zum direkten Vergleich von VDZ mit Anti-Tumornekrosefaktor- α (anti-TNF). Wir präsentieren einen deskriptiven Vergleich basierend auf Daten aus dem Beh.-Alltag (Real-World).

Ziele Beurteilung der Wirksamkeit von VDZ und anti-TNF bei CU-Patienten (Pt.) in Deutschland.

Methodik In eine retrospektive Studie wurden in 15 Zentren in Deutschland (15.07.2014 – 20.10.2015) Biologika (Bio)-naive oder anti-TNF-erfahrene CU-Pt. eingeschlossen, die eine Behandlung mit VDZ oder anti-TNF (Adalimumab, Infliximab o. Golimumab) begonnen hatten. Die klinische (klin.) Remission (Mayo oder pMayo ≤ 2 und kein Subscore > 1), Abklingen von Rektalblutung (RB; Score: 0) und Stuhlfrequenz (SF; Score: ≤ 1) wurden über 12 Monate analysiert (Kaplan-Meier-Analysen).



► **Abb. 1** Zeit bis zum ersten Ansprechen in Abhängigkeit von Therapie und Vorbehandlung

Ergebnis 76 VDZ- (29% Bio-naiv) vs. 57 anti-TNF-Pt. (70% Bio-naiv) waren bei Studieneinschluss zu 47% vs. 58% w und im Median 40 vs. 34 Jahre alt; Die Krankheitsdauer (Median) war 6 vs. 5 Jahre. Der Mayo- (6 ± 3 (MW \pm SD) und pMayo-Score (5 ± 3) waren in beiden Kohorten identisch; Cortikosteroide (CS) hatten 43% vs. 47%, Immunomodulatoren 46% vs. 58% zu Studienbeginn. Die mediane Zeit (Wochen) bis zu den Endpunkten war für VDZ-Pt. kürzer vs. anti-

TNF-Pt. (klin. Remission: 22 vs. 38 [Log-rank $p = 0,17$]; RB: 14 vs. 23 [$p < 0,05$]; SF: 14 vs. 23 [$p = 0,68$]). Die Trends waren unabh. von einer vorher durchgeführten anti-TNF-Beh. (Abb.). Unerwünschte Ereignisse wurden bei 39% der VDZ- vs. 44% der anti-TNF-Pt. festgestellt.

Schlussfolgerung Die mediane Zeit bis zu allen Endpunkten war für VDZ-Pt. numerisch kürzer vs. anti-TNF-Pt. Bei Bio-naiven und anti-TNF-erfahrenen CU-Pt. war VDZ mind. so wirksam wie anti-TNF hinsichtlich des Erreichens einer klin. Remission und der Symptomauflösung. VDZ ist somit wirksam als 1.-Linien als auch als 2.-Linien Biologikum.

KV 061 Wirksamkeit einer Behandlung mit Vedolizumab und Anti-Tumornekrosefaktor- α über 12 Monate bei Patienten mit Morbus Crohn im Behandlungsalltag: Eine retrospektive Auswertung von Patientenakten in Deutschland

Autoren Helwig U^{1,2}, Mross M³, Schubert S⁴, Hartmann H⁵, Brandes A⁶, Kempf C⁷, Knop J⁶, Campbell-Hill S⁸, Ehehalt R⁹

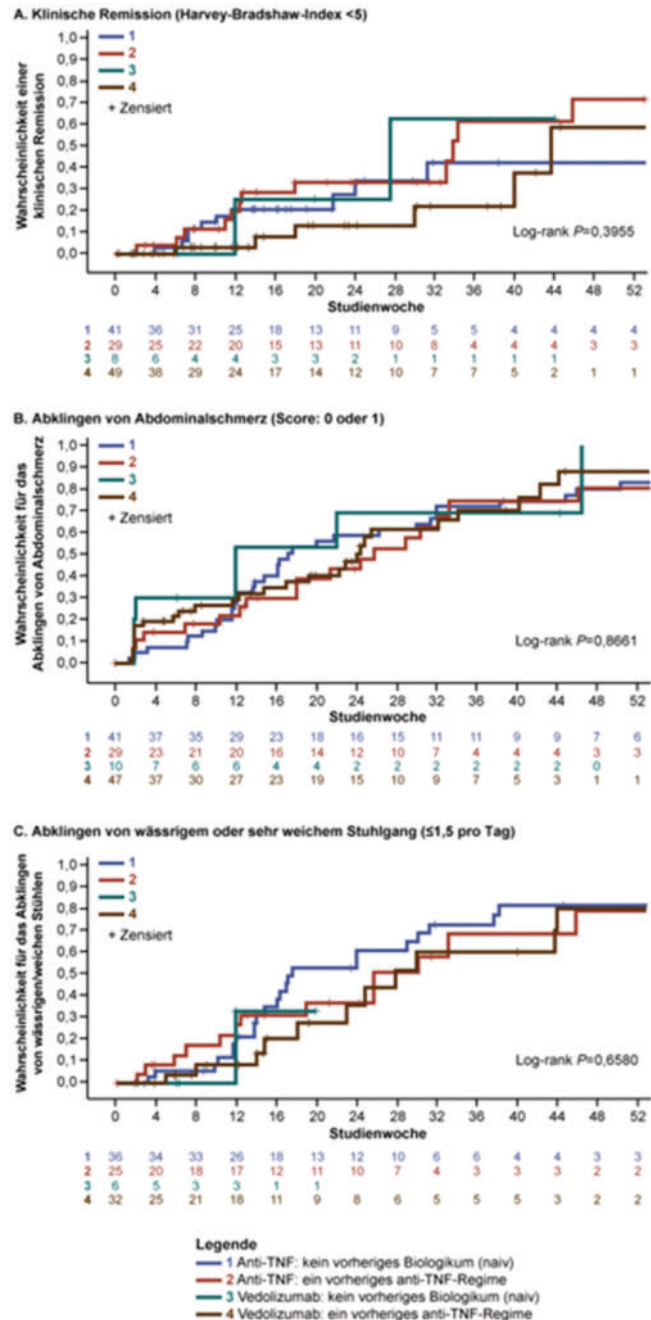
Institut 1 Internistische Praxengemeinschaft, Oldenburg, Deutschland; 2 Christian Albrechts Universität, Kiel, Deutschland; 3 Gastroenterologische Spezialpraxis, Berlin, Deutschland; 4 Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Deutschland; 5 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis, Herne, Deutschland; 6 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland; 7 Takeda Pharmaceuticals International AG, Zürich, Schweiz; 8 Takeda International – UK Branch, London, Vereinigtes Königreich; 9 Praxis für Gastroenterologie, Heidelberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668699

Einleitung Vedolizumab (VDZ) ist ein darmselektiver, monoklonaler anti-Integrin-Antikörper zur Behandlung von moderat bis schwer aktiven Formen des Morbus Crohn (MC). Es gibt nur wenige Daten zum direkten Vergleich einer Behandlung mit VDZ vs. Anti-Tumornekrosefaktor- α (anti-TNF). Wir präsentieren eine deskriptive Wirksamkeitsanalyse basierend auf Daten aus dem Behandlungsalltag (Real World).

Ziel Beurteilung der Wirksamkeit von VDZ und anti-TNF bei MC-Patienten in Deutschland.

Methode In einer retrospektiven Versorgungsforschungsstudie wurden in 15 Zentren in Deutschland (15.07.2014 – 20.10.2015) Biologika (Bio)-naive oder anti-TNF-erfahrene MC-Patienten eingeschlossen, die eine Behandlung mit VDZ oder anti-TNF (Adalimumab oder Infliximab) begonnen hatten, direkt nachdem VDZ auf den Markt kam. Die klinische Remission (Harvey-Bradshaw-Index < 5), das Abklingen von Abdominalschmerz (AS; Score: ≤ 1) und von wässrig-weichem Stuhlgang (WS; $\leq 1,5$ pro Tag) wurden über 12 Monate analysiert (Kaplan-Meier-Analysen).

Ergebnis 69 VDZ- (14% Bio-naiv) und 105 anti-TNF- (62% Bio-naiv) Patienten wurden ausgewertet. Bei Studieneinschluss waren das Durchschnittsalter (42 vs. 39 Jahre) und Geschlechtsverteilung (67% vs. 55% weiblich) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. VDZ-Patienten hatten allerdings eine längere Erkrankungsdauer (Median 10 vs. 6 Jahre). Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich medianer Zeit (Wochen) bis zur klinischen Remission (44 vs. 34) sowie Zeit bis zur Symptomauflösung (AS: 23 vs. 21; WS: 28 vs. 24) zwischen VDZ- und anti-TNF-Patienten und auch nicht zwischen Bio-naiven und anti-TNF-erfahrenen Subgruppen (Abb.). Unerwünschte Ereignisse wurden bei 32% der VDZ- und 43% der anti-TNF-Patienten festgestellt.



► Abb. 1 Zeit bis zum ersten Ansprechen in Abhängigkeit von Therapie und Vorbehandlung

Schlussfolgerung In einer komplexen Kohorte von MC-Patienten war VDZ mit anti-TNF hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission und der Symptomauflösung vergleichbar. VDZ ist somit ein wirksames Biologikum zur Behandlung des MC.

KV 062 Wirksamkeit und Sicherheit von magensaftresistentem Phosphatidylcholin-Granulat (LT-02) in der Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa Patienten mit zuvor ungenügendem Ansprechen auf Mesalazin: eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie

Autoren Dignaß A¹, Stremmel W², Bilianskyi L³, Horynski M⁴, Fellermann K⁵, Übel P⁶, Armerding P⁷, Kühbacher T⁸, Stein J⁹, Kowalski M¹⁰, Avalueva E¹¹, Bajbouj M¹², Langhorst J¹³, Walczak P¹⁴, Oleynik O¹⁵, Heinemann H¹⁶, Müller R¹⁶, Greinwald R¹⁶, Reinisch W¹⁷

Institut 1 Agaplesion Markus Krankenhaus, Medizinische Klinik I, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, Abt. für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Heidelberg, Deutschland; 3 O.O. Bogomolets National Medical University, Department of Proctology, Kiev, Ukraine; 4 Endoskopia Sp., Sopot, Polen; 5 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Abt. für Gastroenterologie, Lübeck, Deutschland; 6 Studienzentrum für Innere Medizin, Haus der Gesundheit, Ludwigshafen, Deutschland; 7 Praxis für Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 8 Asklepios Westklinikum Hamburg, Abt. f. Innere Medizin/Gastroenterologie, Hamburg, Deutschland; 9 Crohn Colitis Centrum Rhein Main, Frankfurt am Main, Deutschland; 10 Centrum Diagnostyczno-Lecznicze Barska, Wloclawek, Polen; 11 North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russische Föderation; 12 Technische Universität München, III. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland; 13 Kliniken Essen-Mitte, Abt. für Innere und Integrative Medizin, Essen, Deutschland; 14 Gabinet Endoskopii Przewodu Pokarmowego, Krakau, Polen; 15 City Clinical Hospital No 6, Department of Gastroenterology, Zaporyzhzha, Ukraine; 16 Dr. Falk Pharma GmbH, Forschung & Entwicklung, Freiburg, Deutschland; 17 Medizinische Universität Wien, Abt. f. Gastroenterologie & Hepatologie, Wien, Österreich

DOI 10.1055/s-0038-1668700

Einleitung Die vorliegende Studie untersuchte LT-02 als Remissions-Erhaltungstherapie bei Patienten mit milder bis moderater Colitis ulcerosa (CU), die zuvor ungenügend auf Mesalazine angesprochen hatten und in der vorangehenden Induktionsstudie eine Remission erreicht hatten.

Ziele und Methodik Dies war eine prospektive, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, multi-zentrische Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von LT-02 gegenüber Plazebo zur Remissionserhaltung bei CU Patienten zu testen. Eingeschlossen werden konnten Patienten aus der Induktionsstudie, die entweder in tiefer Remission (mDAI Score 0 oder 1, mit 0 Punkten bei rektalen Blutungen und Stuhlfrequenz) oder Remission (mDAI Score max. 2 und keinem der Subscores über 1) waren. Drei Behandlungsarme wurden über 48 Wochen bei 150 Patienten (Full Analysis Set = FAS) in einem Verhältnis von 2: 1: 1 verglichen: LT-02 1,6 mg zweimal täglich (BID) gegenüber Plazebo und Mesalazin 0,5 g dreimal täglich (TID). Primärer Endpunkt war die Rate an Patienten ohne Rückfall, wobei Rückfall definiert war als mind. 1 Punkt bei rektalen Blutungen und mind. zwei Punkten beim mukosalen Erscheinungsbild nach 48 Wochen, bzw. kein Behandlungsversager, definiert als vorzeitige Beendigung (unabhängig vom Grund).

Ergebnisse Sowohl der primäre als auch die sekundären Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen (FAS).

Tab. 1 Primärer Endpunkt

	LT-02 1,6 g BID (N = 75)	Placebo (N = 37)	Mesalazin 0,5 g TID (N = 38)
Anzahl (%) der Patienten ohne Rückfall und ohne Therapieversagen nach 48 Wochen	37 (49,3%)	16 (43,2%)	19 (50,0%)
Subgruppen Analyse: Anzahl (%) der Patienten ohne Rückfall und ohne Therapieversagen nach 48 Wochen [n/N (%)]:			
- nach Vorliegen der tiefen Remission: Ja/Nein	24/43 (55,8%)/13/32 (40,6%)	9/24 (45,8%)/5/13 (38,5%)	12/22 (54,8%)/7/16 (43,8%)

Tab. 2 Sekundäre Endpunkte

	LT-02 1,6 g BID (N = 75)	Placebo (N = 37)	Mesalazin 0,5 g TID (N = 38)
Zeit in der Studie, in Tagen: Mittelwert (SD*)	231,7 (134,7)	183,4 (144,2)	214,4 (136,8)
Zeit bis zum klinischen Rückfall oder Studienabbruch, in Tagen: Median [95% CI**]	338 [172; -]	167 [52; -]	343 [101; -]
Änderung von Baseline des Histologie-Index: Mittelwert (SD)	0,5 (0,85)	0,5 (1,01)	0,6 (1,04)

*SD = Standard-Abweichung, **CI = Konfidenzintervall

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse (UEs) war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Die Verträglichkeit von LT-02 war insgesamt gut. **Schlussfolgerung** Obwohl LT-02 bei der Remissionserhaltung bei Patienten mit CU keine signifikant bessere Wirksamkeit als Plazebo aufwies, war LT-02 numerisch besser als Plazebo und verlängerte die Zeit bis zum klinischen Rückfall.

KV 063 Wirksamkeit und Sicherheit von magensaftresistentem Phosphatidylcholin-Granulat (LT-02) in der Remissionsinduktion bei Colitis ulcerosa Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf Mesalazin: eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie

Autoren Dignaß A¹, Reinisch W², Horyński M³, Poyda O⁴, Armerding P⁵, Langhorst J⁶, Fellermann K⁷, Kühbacher T⁸, Novacek G⁹, Hasselblatt P¹⁰, Stein J¹¹, Übel P¹², Heinemann H¹³, Müller R¹³, Greinwald R¹³, Stremmel W¹⁴

Institut 1 Agaplesion Markus Krankenhaus, Medizinische Klinik I, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Medizinische Universitaet Wien, Universitaestsklinik fuer Innere Medizin III, Wien, Österreich; 3 Endoskopia Sp., Sopot, Polen; 4 O. O. Bogomolets National Medical University, Department of Proctology, Kiev, Ukraine; 5 Praxis für Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 6 Kliniken Essen-Mitte, Abt. für Innere und Integrative Medizin, Essen, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck., Abt. für Gastroenterologie, Lübeck, Deutschland; 8 Asklepios Westklinikum Hamburg, Innere Medizin/Gastroenterologie, Hamburg, Deutschland; 9 Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien, Österreich; 10 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland; 11 Crohn Colitis Centrum Rhein Main, Frankfurt am Main, Deutschland; 12 Studienzentrum für Innere Medizin, Haus der Gesundheit, Ludwigshafen., Deutschland; 13 Dr. Falk Pharma GmbH, Forschung und Entwicklung, Freiburg, Deutschland; 14 Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, Abt. für Gastroenterologie, Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668701

Einleitung Der Nachweis eines verringerten Phosphatidylcholin (PC)-Gehalts im intestinalen Mukus bei CU-Patienten [1] führte zu der Hypothese, dass eine orale Gabe von magensaft-resistentem PC mit anschließender Freisetzung im Ileum die Schutzfunktion der Mukosa wiederherstellen könnte.

Ziele und Methodik Dies war eine prospektive, randomisierte, doppel-blinde, multi-zentrische Phase-3 Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von LT-02 0,8 mg viermal täglich (QID) und LT-02 1,6 mg zweimal täglich (BID) gegenüber Plazebo zu testen, jeweils additiv zu einer Basistherapie mit mindestens 2,4 g Mesalazin täglich.

Ziel war die Induktion der Remission bei Patienten mit aktiver CU (mDAI Score 4 – 10, mit mind. 1 Punkt in jedem der vier Subscores), die zuvor ungenügend auf Mesalazin angesprochen hatten. Primärer Endpunkt war die Rate von Patienten in tiefer Remission, definiert als mDAI Score von '0' Punkten bei rektalen Blutungen und Stuhlfrequenz und einem Abfall von mind. einem Punkt beim mukosalen Erscheinungsbild.

Ergebnisse Sowohl der primäre als auch die sekundären Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen (FAS).

Tab. 1 Primäre und sekundäre Endpunkte bei Woche 12 (LOCF)

	LT-02 0,8 g QID (n = 155)	LT-02 1,6 g BID (n = 155)	Plazebo (n = 155)
Anzahl (%) der Patienten in tiefer Remission	15 (9,7%)	22 (14,2%)	21 (13,5%)
Anzahl (%) der Patienten in Remission (mDAI max. 2, kein Subscore größer 1)	21 (13,5%)	16 (10,3%)	15 (9,7%)
Anzahl (%) der Patienten mit Verbesserung (mDAI Reduktion um mind. 3)	28 (18,1%)	38 (24,5%)	33 (21,3%)
Änderung des mDAI ab Baseline: Mittelwert (SD)	-2,6 (3,08) N = 126	-2,8 (2,91) N = 134	-2,8 (3,04) N = 128
Änderung des Histologie-Index ab Screening: Mittelwert (SD)	-0,4 (1,05) N = 125	-0,6 (1,02) N = 133	-0,4 (0,97) N = 126
Calprotectin-Änderungen seit Screening in µg/g: Mittelwert (SD)	-587 (3386) N = 148	-512 (2107) N = 152	-443 (2617) N = 148

LOCF = Last Observation Carried Forward; SD = Standard-Abweichung

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse (UEs) sowie die Häufigkeit von Abbrüchen in Folge von UEs war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Die Verträglichkeit von LT-02 war insgesamt gut.

Schlussfolgerung LT-02 wies keine bessere Wirksamkeit als Plazebo auf, um Patienten mit aktiver CU in Remission zu bringen, die ungenügend auf Mesalazin angesprochen hatten.

Literatur [1] Braun et al., Inflamm Bowel Dis. 2009;15 (11):1705 – 20.

KV 064 Korrelation der Talspiegelkonzentration von Infliximab mit der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Autoren Mechie NC¹, Mavropoulou E¹, Ellenrieder V¹, Amanzada A¹

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668702

Einleitung Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) stellt die Talspiegelkonzentrationsmessung von Infliximab (IFX) eine wirksame Strategie zur Therapieoptimierung dar. Durch die frühzeitige Erhebung der Talspiegelkonzentration von IFX kann bei CED-Patienten eine individuelle und optimale Dosisanpassung des Biologikums erfolgen.

Methoden Bei 47 Morbus-Crohn- (MC) und 22 Colitis-ulcerosa (CU)- Patienten (59% männlich, medianes Alter 41 Jahre) wurde während der Erhaltungstherapie der IFX-Talspiegel gemessen. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung von demographischen, laborchemischen und krankheitsbezogenen Faktoren. Es erfolgte eine uni- und multivariate Analyse zwischen den ermittelten Werten und der Krankheitsaktivität (Harvey-Bradshaw-Index und partieller Mayo-Score) sowie eine „receiver operating characteristic (ROC)“-Berechnung der unabhängigen Faktoren.

Ergebnisse 62% der IFX-behandelten Patienten befanden sich in Remission. In der univariaten Analyse waren der Hämoglobin- ($p = 0,005$), Thrombozyten- ($p = 0,03$), Leukozyten- ($p = 0,008$), Albumin- ($p = 0,03$), CRP- ($p = 0,01$) und Calprotectin-Wert ($p = 0,02$) sowie die IFX-Talspiegel ($p < 0,001$) mit der klinischen Krankheitsaktivität assoziiert. Als unabhängige Faktoren war der Leukozyten-Wert mit einer Odds Ratio (OR) von 1,38 (95%-KI: 1,02 – 1,87; $p = 0,04$) und der IFX-Talspiegel mit einer OR von 0,59 (95%-KI: 0,35 – 1,00; $p = 0,05$) mit der Krankheitsaktivität assoziiert. Der mittels ROC-Analyse ermittelte Cut-Off-Wert von 3,5 µg/ml IFX-Talspiegel zeigte bezüglich der klinischen Krankheitsaktivität eine Sensitivität von 77%, eine Spezifität von 41% sowie einen positiv und negativ prädiktiven Wert von 23% bzw. 88%.

Schlussfolgerung Der IFX-Talspiegel war in dieser Kohorte mit der Krankheitsaktivität bei IFX-behandelten CED-Patienten assoziiert. Die IFX-Talspiegelmessung ermöglicht eine frühzeitige, optimale Dosisanpassung und ggf. eine medikamentöse Therapieumstellung im Sinne eines individualisierten Behandlungsangebotes. Dieser Behandlungsansatz gewährleistet den Betroffenen einen größtmöglichen Schutz vor unwirksamen Therapieformen und führt über den individuellen Nutzen hinaus damit auch grundsätzlich zu ökonomischen Einsparungen im Gesundheitssystem.

KV 065 Risikofaktoren für die Entwicklung und Auftretenswahrscheinlichkeit von Anti-Drug-Antikörpern in der Therapie mit Infliximab und Adalimumab bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren Mechie NC¹, Mavropoulou E¹, Ellenrieder V¹, Amanzada A¹

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668703

Einleitung Der Einsatz von Infliximab (IFX) und Adalimumab (ADA) hat in den letzten Jahren die Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) revolutioniert. Schätzungsweise 50% der CED-Patienten entwickeln einen Wirkverlust im Verlauf der Behandlung. Dieser Prozess erklärt sich teilweise durch die Entstehung von persistierenden Anti-Drug-Antikörpern (ADAbs) gegen IFX und ADA.

Ziel Diese Studie soll während der Erhaltungstherapie Erkenntnisse über die Auftretenswahrscheinlichkeit der ADAbs gegen IFX und ADA und mögliche Risikofaktoren bezüglich der Entstehung von ADAbs bei CED-Patienten liefern.

Methodik Bei 88 CED-Patienten ($n = 69$ IFX-Therapie, $n = 19$ ADA-Therapie) erfolgte eine Messung von ADAbs während der Erhaltungstherapie. Laborchemische, demographische und krankheitsbezogene Parameter sowie klinische Krankheitsaktivitätszeichen wurden erhoben. Es erfolgte eine uni- und multivariate statistische Analyse.

Ergebnisse 55% der Pat. waren männlich, 23% waren Raucher, 70% der Pat. hatten einen M. Crohn und 30% einen C. ulcerosa, 42% der Pat. zeigten eine klinische Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der ADAbs-Messung. Bei 45% der eingeschlossenen Pat. waren CED-assoziierte Operationen in der Vorgeschichte erfolgt. 20% der Pat. nahmen eine Komedikation mit Immunsuppressiva ein, 45% zeigten einen fistulierenden, während 25% einen entzündlichen und stenosierenden Verlauf zeigten. 57% der Pat. waren >3 Jahren mit IFX behandelt gewesen und bei 51% ließen sich persistierende ADAbs nachweisen. In der univariaten Analyse war ein niedriger Hämoglobin-Wert (Hb; $p = 0,03$) und niedriger Talspiegel ($p = 0,001$) sowie die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht ($p = 0,02$) und eine fehlende Komedikation mit Immunsuppressiva ($p = 0,05$) mit der Entwicklung von ADAbs assoziiert. In der multivariaten Analyse war ein niedriger Hb-Wert ($p = 0,009$) sowie Talspiegel ($p = 0,002$) mit der ADAbs-Bildung assoziiert.

Schlussfolgerung 51% der CED-Patienten entwickelten während der Erhaltungstherapie persistierende ADAbs. Ein niedriger Hb-Wert und niedriger Talspiegel waren mit der Entstehung von ADAbs assoziiert. Die Messung von ADAbs während der Erhaltungsphase stellt eine wertvolle Information dar um rechtzeitig zwischen primärem und sekundärem Wirkverlust unterscheiden zu können.

KV 066 Pharmakokinetische Daten sprechen für die frühe Dosisoptimierung bei Colitis ulcerosa (CU) Patienten mit Nicht-Ansprechen auf eine Golimumab Induktionstherapie

Autoren Philip G¹, Marano C², Adedokun J², Melsheimer R³, Cornillie F⁴

Institut 1 Merck & Co., Inc., Kenilworth, Vereinigte Staaten von Amerika; 2 Janssen Research & Development, Spring House, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Janssen Biologics BV, Leiden, Niederlande; 4 MSD International GmbH, Kriens, Schweiz

DOI 10.1055/s-0038-1668704

Einleitung In der PURSUIT Studie erhielten CU Patienten, die auf die Induktionstherapie mit Golimumab (GLM) zu Woche 6 nicht angesprochen hatten (Mayo-Score) anschließend alle 4 Wochen GLM 100 mg ab Woche 6 bis 54. Frühere Daten zeigten, dass 28% der Patienten ohne Ansprechen zu Woche 6 nach zwei weiteren Dosen GLM 100 mg ein Ansprechen zu Woche 14 erreichten (partieller Mayo-Score) [1].

Ziel Evaluation der Expositions- Wirkungsbeziehung bei Patienten mit bzw. ohne Ansprechen zu Woche 6 nach GLM Induktionstherapie (Mayo-Score).

Methodik GLM Serumspiegel ($\mu\text{g/ml}$) der Patienten mit bzw. ohne Ansprechen zu Woche 6 wurden gemessen. In dieser post-hoc Analyse wurden mediane Talspiegel (TL) zu Woche 6, 10 und 14 untersucht. Subgruppen wurden basierend auf Körpergewicht (KG) < 80 kg bzw. ≥ 80 kg analysiert. Dieser Cut-Off Wert wurde aufgrund der aktuellen Zulassung der EMA gewählt: 50 mg bei KG < 80 kg bzw. 100 mg bei KG ≥ 80 kg.

Ergebnis Die Daten bei Nicht-Ansprechern zu Woche 6 und KG < 80 kg (TL = 1,40) deuten auf eine höhere Clearance hin im Vergleich mit Patienten, welche auf die Therapie ansprechen; KG < 80 kg (TL = 2,35) bzw. KG ≥ 80 kg (TL = 2,14). Zu Woche 14 zeigen die Nicht-Ansprecher zu Woche 6 und KG < 80 kg (TL = 1,03) vergleichbare Werte wie Patienten, die wie in der Zulassung therapiert wurden 50 mg GLM bei KG < 80 kg (TL = 0,92) bzw. 100 mg bei KG ≥ 80 kg (TL = 1,24).

Tab. 1 Golimumab Talspiegel ($\mu\text{g/ml}$) gemäß klinischem Ansprechen, Dosierung Erhaltungstherapie und Körpergewicht

	Woche 6 Ansprechen* 50 mg Erhaltungstherapie			Woche 6 Ansprechen* 100 mg Erhaltungstherapie			Woche 6 Nicht-Ansprechen* 100 mg Erhaltungstherapie		
	Körpergewicht			Körpergewicht			Körpergewicht		
	< 80 kg	≥ 80 kg		< 80 kg	≥ 80 kg		< 80 kg	≥ 80 kg	
Woche 6 (Post-Induktion)	N = 153	N = 109	N = 44	N = 153	N = 100	N = 53	N = 396	N = 252	N = 144
Median	2,28	2,35	1,88	2,50	2,54	2,14	1,31	1,40	0,63 – 2,41
IQR	1,03 – 4,32	1,18 – 4,62	0,95 – 3,38	1,13 – 4,36	1,13 – 4,52	1,13 – 4,31	0,62 – 2,68	0,61 – 2,79	
Woche 10	N = 150	N = 107	N = 43	N = 148	N = 96	N = 52	N = 361	N = 234	N = 127
Median	1,04	1,06	0,94	1,43	1,62	1,32	0,99	1,05	0,41 – 1,34
IQR	0,61 – 1,56	0,69 – 1,75	0,56 – 1,31	1,14 – 2,10	1,12 – 2,13	1,17 – 1,92	0,54 – 1,59	0,64 – 1,78	
Woche 14	N = 133	N = 95	N = 38	N = 140	N = 94	N = 46	N = 312	N = 198	N = 114
Median	0,83	0,92	0,67	1,44	1,61	1,24	0,93	1,03	0,43 – 1,16
IQR	0,48 – 1,20	0,52 – 1,35	0,46 – 0,88	1,04 – 2,07	1,12 – 2,13	0,93 – 1,59	0,54 – 1,49	0,59 – 1,67	

*klinisches Ansprechen zu Wo 6: Reduktion Mayo Gesamt-Score $\geq 30\%$ und ≥ 3 Punkte und Reduktion Subscore rektale Blutungen ≥ 1 oder Subscore 0 oder 1

Schlussfolgerung GLM TL Daten weisen auf eine höhere Clearance bei Patienten hin, die zu Woche 6 kein klinisches Ansprechen erreichen. Diese Daten deuten darauf hin, dass Patienten ohne klinisches Ansprechen zu Woche 6 und einem KG < 80 kg einer GLM 100 mg Erhaltungstherapie bedürfen, um vergleichbare TL zu erreichen, wie Patienten, die wie in der aktuellen Zulassung therapiert wurden.

[1] P. Rutgeerts et al. 2014; United Eur Gastroenterol J 2: A67 – 68 (Abstr. OP208)

KV 067 Post hoc Analyse der Phase 2 FITZROY Studie mit Filgotinib, einem selektiven JAK1 Inhibitor: Einfluss der Krankheitsdauer und -lokalisierung auf die klinische Remission in Patienten mit Morbus Crohn

Autoren Kühbacher T¹, Stallmach A², Bokemeyer B³, Helwig U⁴, Stein J⁵, Sturm A⁶, Van der Aa A⁷, Jamoul C⁷, Tasset C⁷, Harrison P⁷, Vermeire S⁸, Schreiber S⁹

Institut 1 Asklepios West Hospital, Hamburg, Deutschland; 2 University Hospital Jena, Thüringen, Deutschland; 3 Gastroenterology Group Practice, Minden, Deutschland; 4 Internal Medicine Group Practice, Oldenburg, Deutschland; 5 Interdisciplinary Crohn Colitis Center Rhein Main, Frankfurt am Main, Deutschland; 6 DRK Clinics Berlin Westend, Berlin, Deutschland;

7 Galapagos NV, Mechelen, Belgien; 8 University Hospitals Leuven, Leuven, Belgien; 9 University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668705

Einleitung Filgotinib (FIL) ist ein oraler, selektiver Januskinase 1 (JAK1) Inhibitor mit erwiesener Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis. Diese 20 wöchige Phase 2 Studie bewertete Wirksamkeit und Sicherheit von FIL in Patienten (Pat) mit aktivem Morbus Crohn (CD). Der primäre Endpunkt (CDAI Remission in Woche (W) 10) wurde mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil erreicht¹.

Zielvorgabe: Der primäre Endpunkt wurde post hoc hinsichtlich Krankheitsdauer und -lokalisierung beurteilt.

Methoden 174 Pat mit aktivem, moderaten bis schweren CD und Geschwüren wurden im Verhältnis 3: 1 randomisiert und erhielten 200 mg FIL oder

Placebo (PBO) QD für 10 Wochen. Pat ohne vorherige Therapie mit TNF Inhibitoren (TNF naïv) oder TNF-Non-Responder (TNF-IR) waren elegibel. Remissionen in W10 wurde nach Krankheitsdauer (< 5 Jahre (J), 5 – 10 J und > 10 J) und Lokalisierung (ileal, ileokolisch, kolisch) analysiert.

Ergebnisse Beide Behandlungsgruppen waren vergleichbar, 42% der Pat waren TNF-naïv, 58% TNF-IR; 43% wurden vor < 5 J diagnostiziert, 30% zwischen 5 – 10 J und 27% vor > 10 J. Insgesamt 62% der Pat litten an ileokolischer Erkrankung, 18% an Ileum- und 20% an Kolonbefall.

Der Anteil der FIL-Pat mit Remission war unabhängig von der Krankheitsdauer, TNF-IR-Pat mit längerer Krankheitsdauer hatten eine etwas geringere Remissionsrate. Unter PBO waren Krankheitsdauern von > 10 J assoziiert mit einer geringeren Remissionsrate (Tab1).

Die Wirksamkeit von FIL war unabhängig von der Krankheitslokalisierung, wobei der Anteil der Remissionen in der Untergruppe mit reinem Kolonbefall höher war. Im Vergleich zu den TNF naïven war der Befall des Ileum in TNF-IR mit einer geringeren Remissionsrate assoziiert. (TNF naïv: 68%, 70%, 48%; TNF-IR: 67%, 21%, 37%, bei Befall von Kolon, Ileum oder Ileum-Kolon).

Tab. 1 CDAI Remission in Woche 10 per Subgruppe

	Krankheitsdauer			Krankheitslokalisierung		
	< 5 Jahre	5 – 10 Jahre	> 10 Jahre	Ileum	Ileum-Kolon	Kolon
Filgotinib (n = 128)	28/53 (53%)	17/40 (43%)	15/35 (43%)	10/24 (42%)	31/76 (41%)	19/28 (68%)
Placebo (n = 44)	5/21 (24%)	3/11 (27%)	2/12 (17%)	1/7 (14%)	8/31 (26%)	1/6 (17%)
Delta	29%	16%	26%	28%	15%	51%

Schlussfolgerung Post-hoc Analyse der Phase 2 FITZROY Studie zeigen, dass JAK1-Hemmung durch Filgotinib in Morbus Crohn durchweg mit klinischer Remission einhergeht – unabhängig von Krankheitsdauer und Lokalisierung.

Dünn- und Dickdarm: Seltene Erkrankungen und neue Techniken

Donnerstag, 13. September 2018, 15:30 – 17:22, 21b

KV 068 Mutationen im CD55 Gen als Ursache für rezidivierende intestinale Stenosen und intestinale Lymphangiektasien: Das CHAPLE-Syndrom als neue gastroenterologische Krankheitsentität

Autoren Seiderer N^{ack} J¹, Jesalnieks I², Rohrbach H³, Ardy R^C 4, Dmytrus J⁴, Jimenez-Heredia R⁴, Boztug K^{4,5,6}

Institut 1 University Hospital Munich-Grosshadern, Ludwig-Maximilians-University Munich, Department of Medicine II, München, Deutschland;

2 Bogenhausen Hospital, Munich City Hospital Ltd, Department of General, Abdominal, Endocrine and Minimally Invasive Surgery, München, Deutschland;

3 Bogenhausen Hospital, Munich City Hospital Ltd., Department of Pathology, München, Deutschland; 4 Ludwig Boltzmann Institute for Rare and

Undiagnosed Diseases, Wien, Österreich; 5 CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Wien, Österreich;

6 Medical University of Vienna, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, St. Anna Kinderspital and Children's Cancer Research Institute, Department of Pediatrics, Wien, Österreich

DOI 10.1055/s-0038-1668706

Einleitung Bei einer 32-jährigen deutschen Patientin besteht seit der Kindheit eine schwere intestinale Lymphangiektasie mit enteralem Eiweißverlustsyndrom unklarer Genese. Der Krankheitsverlauf ist vor allem gezeichnet durch rezidivierend auftretenden entzündlichen Stenosen des Dünndarms, die bislang fünf Darmresektionen erforderlich machten und deren Ätiologie histologisch unklar ist.

Ziele Zur weiteren Abklärung wurde die Patientin in Kooperation mit dem Ludwig-Boltzmann-Institut für seltene Erkrankungen in Wien auf das Vorliegen des neu beschriebenen CHAPLE-Syndroms getestet, welches durch Mutationen im CD55 Gen gekennzeichnet ist und bislang bei 11 Patienten weltweit beschrieben wurde. CD55 gehört zu den zahlreichen Faktoren einer komplexen Proteinkaskade, die das Komplementsystem regulieren und als Teil des

angeborenen Immunsystems Mikroorganismen und Zellen abwehren. Die neu beschriebenen Mutationen führen zu einem Funktionsverlust des CD55-Proteins und einer überschießenden Aktivierung des Komplementsystems, zur Oberflächenverankerung von Komplement und zur Bildung von löslichem C5a.

Methodik Durchgeführt wurde eine FACS-Analyse der CD55 Expression sowie eine Sequenzierung des CD55 Gens mittels Sanger-Methode.

Ergebnis Bei der Patientin zeigte sich in der FACS-Analyse im Vergleich zu einem gesunden Kontrollblut keine CD55 Expression. Die Sequenzierung des CD55 Gens ergab eine Insertion mit der daraus resultierenden neuen Variante c.822_823insAA, p.E275Kfs*15.

Schlussfolgerung Erstmals wurde bei einer deutschen Patientin ein CHAPLE-Syndrom mit einer bislang unbekanntenen CD55 Genmutation nachgewiesen, die durch eine fehlende CD55 Expression zu einem Symptomenkomplex aus rezidivierenden intestinalen Stenosen, enteralem Eiweißverlustsyndrom und intestinaler Lymphangiektasie führt.

KV 069 Untersuchung zum Schadensbild der EHEC O104:H4 assoziierten Enterokolitis in der koloskopischen Nachsorge

Autoren Fründt T¹, Leuffert J², Gallante A¹, Lohse AW¹, Rösch T³, Lüth S⁴, Ullrich S⁵

Institut 1 UKE Hamburg, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland; 2 UKE Hamburg, Hamburg, Deutschland; 3 UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für interdisziplinäre Endoskopie, Hamburg, Deutschland; 4 Medizinische Hochschule Brandenburg, Hochschulkrankenhaus Brandenburg, Zentrum für Innere Medizin II, Brandenburg an der Havel, Deutschland; 5 Städtisches Krankenhaus Kiel, III. Medizinische Klinik, Kiel, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668707

Einleitung Der EHEC O104:H4- Ausbruch im Sommer 2011 mit mehr als 3800 Erkrankten deutschlandweit war charakterisiert durch eine hohe Anzahl assoziierter Fälle eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) und schweren Krankheitsverläufen (RKI 2011). Mehr als 90% der Patienten entwickelten zu Beginn der Infektion blutige Diarrhöen, was die schwere der Enterokolitis und der Mukosaschädigung verdeutlicht (Ullrich et al. 2013). Unklar ist, ob schwere EHEC-Infektionen zu makro- oder mikroskopischen Folgeschäden des Kolon führen.

Ziele Erfassung von postinfektiösen Darmveränderungen bei Patienten mit durchgemachter schwerer EHEC-Infektion.

Methodik In diese prospektive Studie wurden 22 zuvor gesunde EHEC-Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 12 bis 46 Monaten nach Infektion koloskopiert wurden. Vor der Untersuchung wurden postinfektiös aufgetretene und persistierende abdominelle Beschwerden und Stuhlnunregelmäßigkeiten erfasst.

Ergebnis Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 44 Jahre (25–66 Jahre), 77% der Teilnehmer waren männlich. 19 Patienten (86,3%) litten zu Beginn der EHEC-Infektion unter blutigen Diarrhöen, im Verlauf der Erkrankung entwickelten 19 Patienten ein HUS. Zum Zeitpunkt zur Koloskopie klagten 6 Patienten (27%) über postinfektiöse Beschwerden: diffuse abdominelle Beschwerden (n=2), rezidivierende Diarrhöen (n=1), Obstipation (n=1) und Meteorismus (n=1). Endoskopisch zeigte sich bei 18 Patienten (82%) ein unauffälliger Befund, bei drei Patienten fanden sich histologisch unauffällige Schleimhauterosionen im terminalen Ileum (n=2) sowie im Coecum (n=1). Histologisch zeigte sich bei einem Patient eine geringe segmentale chronisch-aktive Kolitis im Coecum, 21 Patienten (95%) wiesen keine histologischen Veränderungen auf. Bei keinem der Patienten mit persistierenden postinfektiösen Beschwerden fanden sich makro- oder mikroskopische Auffälligkeiten.

Schlussfolgerung Nach einer schweren EHEC-Infektion konnten in dem hier untersuchten Patientenkollektiv keine makro- oder mikroskopischen Folgeschäden des Kolon festgestellt werden. Allerdings litten 27% der Patienten

mehr als 12 Monate nach der Infektion unter persistierenden abdominellen Beschwerden ohne fassbares Korrelat, was auf ein postinfektiöses Reizdarmsyndrom hinweisen kann.

KV 070 Septische Granulomatose als seltene Differentialdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Autoren Metzger J¹, Kurz E¹, Kolck G¹, Spee-Mayer C von², Bogumil A³, Galle PR¹, Zimmermann T¹

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland; 2 Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Centrum für chronische Immundefizienz (CCI), Freiburg, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie, Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668708

Hintergrund Die septische Granulomatose ist eine seltene Granulozytenfunktionsstörung mit einer Prävalenz von etwa 150 Fällen in Deutschland. In der Literatur sind nur wenige Fälle mit einer intestinalen Manifestation, die als eine chronisch entzündliche Darmerkrankung imponiert, beschrieben. Durch eine gestörte Superoxid-Bildung kommt es zu Infektionen mit seltenen Erregern, die häufig in Form pulmonaler Infekte, Lymphadenopathien und Leberabszessen auftreten. Wir präsentieren den Fall eines 28-jährigen Patienten, bei dem bereits im Alter von 2 Jahren die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt wurde, der sich aktuell mit rezidivierenden Leberabszessen und dem Bild einer therapierefraktären CED vorstellte.

Methoden Neben der Erhebung klinischer und endoskopischer Befunde wurden Granulozytenfunktionstests sowie eine genetische Analyse durchgeführt. Es erfolgte eine Literaturrecherche in der PubMed Datenbank. Die aktuell verfügbare Literatur wurde zusammengefasst.

Fallbericht Unter langjähriger Immunsuppression, zuletzt mit dem TNF-Blocker Adalimumab und im Anschluss mit dem darmselektiven Integrin-Antagonist Vedolizumab kam es zu rezidivierenden Leberabszessen mit Nachweis eines multisensiblen Staphylococcus aureus im Abszesspunktat. In der Koloskopie zeigte sich eine Rektumstenose sowie eine mäßige entzündliche Aktivität.

Angesichts eines fehlenden Ansprechens der intestinalen Symptomatik auf sämtliche CED-Therapieversuche, einer floriden Acne inversa und rezidivierenden, kaum kontrollierbaren, hepatischen Abszessen mit nicht primär intestinalen Erregern, stellten wir den Verdacht auf eine Granulozytenfunktionsstörung. In der Durchflusszytometrie sowie im oxidativen Burst-Test bestätigte sich die Diagnose einer septischen Granulomatose. Die genetische Untersuchung ergab eine homozygote Mutation des auf Chromosom 7 liegenden p47phox (NCF1) Gens, welche mit 20–25% die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Form darstellt.

Ergebnisse Der Fall zeigt vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur, dass besonders bei jungen Patienten mit therapieresistenten CED-ähnlichen Krankheitsbildern in Kombination mit infektiösen Komplikationen durch nicht darmtypische Erreger differentialdiagnostisch an eine septische Granulomatose zu denken ist.

KV 071 Die sichere Tarnung – ein interdisziplinärer Fall aus der Notaufnahme

Autoren Schnell J¹, Ritz JP¹

Institut 1 Helios Kliniken Schwerin, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Schwerin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668709

Fragestellung Trotz modernster Diagnostik schaffen es einige Krankheiten sich weiterhin gut zu tarnen. Die abdominelle Aktinomykose ist eine solche. Die mittlerweile selten auftretende Erkrankung, führt uns immer wieder in die Irre. Die fistelbildende sowie tumoröse Infektion durch Aktinomyces iraelii führt daher meist zu Fehldiagnosen und stellt uns weiterhin vor Herausforderungen in der prä- und intraoperativen Diagnostik.

Methodik Anhand eines 77-jährigen Patienten soll dieser interessante Fall die seltene Erkrankung wieder ins Bewusstsein rücken. Unter dem Verdacht einer inkarzierten umbilikalen Hernie wurde der Patient notfallmäßig operiert. Bei der Präparation der vermeintlichen Hernie, fand sich ein tumoröser und eitriger Prozess in der Bauchdecke. Aufgrund des unklaren Befundes erfolgte eine Laparotomie mit Inspektion des Darmes. Es zeigten sich multiple Tumore des Dünndarmes sowie ein Konglomerattumor im kleinen Becken. Unter dem Verdacht eines malignen Sigma- vs. Blasen Tumors erfolgte lediglich die histologische Sicherung mittels Dünndarmteilresektion eines tumortragenden Abschnittes. Der Eingriff wurde beendet und der Patient, bei Verdacht auf ein metastasiertes Grundleiden, weiterer Diagnostik zugeführt. Erst die postoperative Histologie erbrachte die überraschende Diagnose. Eine abdominale Aktinomykose durch die Infektion mit *Aktinomyces israelii*. Eine antibiotische Therapie wurde für mehrere Wochen eingeleitet und der Patient mit einer benignen Diagnose entlassen.

Schlussfolgerung Bei der Aktinomykose handelt es sich um eine Infektion durch *Actinomyces israelii* die vorwiegend in Mundhöhle, Darm und Urogenitaltrakt auftritt. Die Bakterien können über Läsionen der Mundschleimhaut in den Gastrointestinaltrakt eindringen und abszedierende Entzündungen mit Fistelbildung entstehen lassen. Durch die hohe Sensibilität von *Actinomyces israelii* auf Antibiotika, kann eine frühzeitige Diagnose zu einer erfolgreichen konservativen Therapie führen. Daher sollten bei unklaren intraabdominellen Befunden, differentialdiagnostisch auch spezifische Entzündungen bedacht und entsprechende Histologie entnommen werden, um unnötige resezierende Eingriffe zu vermeiden.

KV 072 Prä- und poststenotische morphologische Veränderungen der Darmwand im mechanischen Ileus in der Maus

Autoren Teichmann JK¹, Nölle B¹, Kreis ME², Hartmann L³, Müller MH⁴
Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Ärztliche Centrumsleitung CC 8 und Direktor Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie, Berlin, Deutschland; 3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland; 4 Vivantes Klinikum Neukölln, Chefarzt: Klinik für Chirurgie – Minimal Invasive Chirurgie und Viszeralchirurgie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668710

Einleitung Der mechanische Ileus ist eine häufig auftretende Komplikation bei Patienten mit abdominalchirurgischer Anamnese. Die derzeitige Therapie besteht – neben konservativen Maßnahmen – vor allem in der operativen Sanierung betroffener Darmabschnitte. Im Rahmen von klinischen Studien konnten bisher zahlreiche patientenorientierte Daten gesammelt werden, histologische Untersuchungen und grundlagenorientierte Forschung gibt es aber kaum.

Ziel Im Rahmen des Experiments wird der mechanische Ileus im Mausmodell histopathologisch evaluiert.

Methodik An 28 Mäusen wird 10 cm aboral vom Treitz'schen Band eine Darmligatur gesetzt. Die Mäuse werden nach 3 h und 9 h getötet. Anschließend erfolgt eine histopathologische Auswertung von oral und aboral der Stenose liegenden HE-gefärbten Darmsegmenten mittels Punktesystem. Zudem werden im Bereich der Zotten Becherzellen, im Bereich der Krypten die Leukozyten ausgezählt. Eine entsprechende Kohorte, die operiert wird, ohne eine Ligatur zu setzen, bildet die Kontrolle.

Ergebnis 3 h post Ileusinduktion zeigt sich in den oralen Schnitten ein histologischer Punktwert von $3,8 \pm 1,9$, während er in der Kontrolliergruppe bei $1,3 \pm 1,5$ liegt ($p = 0,052$). Aboral liegt nach 3 h der Wert bei $3,3 \pm 1,5$ ($p = 0,061$). Nach 9 h zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den aboralen/oralen Schnitten und der Kontrolle. Nach 3 h liegen pro $0,02 \text{ mm}^2$ signifikant weniger Becherzellen in den oralen Schnitten vor ($1,2 \pm 0,66$) als in der Kontrolle ($4,9 \pm 1,8$; $p = 0,002$). Aboral ist die Becherzellzahl ebenfalls signifikant vermindert ($2,73 \pm 1,2$; $p = 0,039$). Zu 9 h zeigt sich ein

signifikanter Anstieg der Becherzellen oral und aboral der Stenose auf Kontrollniveau. In den oralen Schnitten wurde nach 3 h mit $31,7 \pm 4,7$ Zellzahlen ein größeres Leukozyteninfiltrat im Gegensatz zur Kontrolle bei $26,0 \pm 4,1$ Zellen nachgewiesen ($p = 0,055$).

Schlussfolgerung Die Frühphase des mechanischen Ileus ist gekennzeichnet durch einen Verlust an Becherzellen, welcher sich im weiteren zeitlichen Verlauf scheinbar regeneriert. Die Ergebnisse implizieren eine Beteiligung der Becherzellen, die in weiteren Untersuchungen verfolgt werden sollte.

KV 073 Intraoperative Gewebe-Charakterisierung und Klassifikation mittels Hyperspektralbildgebung: Erste Ergebnisse

Autoren Rabe SM¹, Köhler H², Maktabi M², Barberio M³, Takoh JP¹, Rayes N¹, Diana M³, Neumuth T², Jansen-Winkeln B¹, Gockel I¹, Chalopin C²
Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland; 2 Universität Leipzig, Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), Leipzig, Deutschland; 3 University of Strasbourg, Institute of Image-Guided Surgery (IHU), Strasbourg, Frankreich
DOI 10.1055/s-0038-1668711

Hyperspektral-Imaging (HSI) ist ein neues Bildgebungs-Verfahren in der Medizin. Die Technik kombiniert das Prinzip der Spektroskopie mit der Bildgebung. Dabei wird das untersuchte Gewebe mit Licht im visuellen und nah-infraroten Spektrum beleuchtet und das vom Gewebe reflektierte Licht gemessen. Die Aufnahme ist nicht-invasiv und kontaktlos. Ziel unserer Analysen war die Gewebe-Charakterisierung und -Klassifikation mittels Computer-assistierter Algorithmen aus intraoperativen HSI-Daten.

Drei Anwendungen wurden betrachtet: 1) die Differenzierung von Schilddrüse und Nebenschilddrüse, 2) die Klassifikation von Dün- und Dickdarm bei Ischämie, und 3) die Erkennung von Organen. Die Absorptionsspektren von Patienten wurden zur Charakterisierung der unterschiedlichen Gewebsarten ausgewertet. Die identifizierten spektralen Merkmale wurden dann mithilfe von Computer-assistierten Algorithmen zur Klassifikation herangezogen. Dabei wurden zwei Algorithmen getestet: ein Entscheidungsbaum und das Principle-Component-Analysis-Verfahren (PCA).

Die Absorptionsspektren der Schilddrüse und Nebenschilddrüse haben Unterschiede im Bereich von 600 bis 700 nm und bei 760 und 960 nm gezeigt. Dies bedeutet, dass die Drüsen unterschiedliche Oxygenierungszustände, sowie Hämoglobin- und Wasser-Gehalte haben. Für die zweite Anwendung hat nekrotisches Gewebe einen deutlichen lokalen Anstieg des Absorptionsspektrums bei 630 nm gezeigt. Zudem weist kritisch ischämischer Darm eine niedrigere Oxygenierung und Perfusion als gesundes Gewebe auf. Diese Merkmale wurden in einem Entscheidungsbaum einerseits zur Diskriminierung der Drüsen und andererseits zur Klassifikation der Durchblutungs-Situation von Gewebe verwendet. Für die dritte Anwendung zeigten die Absorptionsspektren spezifische Verläufe entsprechend der untersuchten Organe. Mittels einer PCA konnten Leber, Ileum, Haut und Peritoneum differenziert werden.

Organe und verschiedene Durchblutungszustände des Darms weisen spezifische spektrale Charakteristika auf. Diese Merkmale können für die automatische Diskriminierung von Organen und die Beurteilung der Gewebedurchblutung mittels Computer-assistierter Algorithmen verwendet und somit für intraoperative bildgestützte Entscheidungsprozesse herangezogen werden.

KV 074 Hyperspektrale Bildgebung von gastrointestinalen Anastomosen

Autoren Takoh J¹, Jansen-Winkeln B¹, Maktabi M², Rabe SM¹, Köhler H², Chalopin C², Barberio M³, Neumuth T², Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; 2 Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), Leipzig, Deutschland; 3 Institute of Image-Guided Surgery (IHU), IRDAC, Strasbourg, Frankreich
DOI 10.1055/s-0038-1668712

Einleitung Anastomoseninsuffizienzen (AI) sind die schwerwiegendsten Komplikationen in der gastrointestinalen Chirurgie mit assoziierter Verlängerung des stationären Aufenthalts und signifikanter Mortalität. Hyperspektralbildgebung (HSI = *HyperSpectral Imaging*) ist ein relativ neues Bildgebungsverfahren, das für die Erkennung von Strukturen und für die Auswertung der Gewebedurchblutung, -oxygenierung sowie dessen Wasserhaushalts in der Wundtherapie vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat. Zur *in vivo* Beurteilung von gastrointestinalen Anastomosen liegen allerdings bisher noch keine Daten vor.

Ziel Die Qualitative *In vivo* Analyse der Perfusion von gastrointestinalen Anastomosen und Risikosenkung für Insuffizienzen.

Methodik Es wurde die intraoperative HS-Bildgebung mit dem *TIMTA™ Tissue* Kamerasystem der Firma *Diaspective Vision* (Pepelow, Deutschland) angewandt. Bei 41 Patienten mit gastrointestinalen Anastomosen an Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm generierten 178 auswertbaren Aufnahmen. Es wurden an den Anastomosen die Parameter Gewebeoxygenierung (StO₂), Gewebe-Hämoglobin-Index (THI), Near InfraRed (NIR)-Perfusion und Gewebe-Wasser-Index (TWI) erhoben.

Ergebnisse Die Anwendung der nicht-invasiven HS-Bildgebung war bei allen Anastomosierungen technisch gut praktikabel mit reproduzierbaren Ergebnissen. Dabei zeigte sich ein NIR-Gradient längs und quer entlang der Anastomose. Auch die Gewebewasserverteilung und -oxygenierung zeigten spezifische Verläufe rund um die Anastomosenregion.

Schlussfolgerung HSI bietet als kontaktfreie, nichtinvasive und kontrastmittellose intraoperative Bildgebungsmethode eine objektive „*real time*“-Messung physiologischer Anastomosenparameter, die möglicherweise dazu beitragen kann, die „ideale“ Anastomosenregion/-höhe zu determinieren. Hierzu ist eine weitere Etablierung der Methodik in der Viszeralchirurgie mit Generierung von Norm- bzw. „*Cut off*“-Werten für die unterschiedlichen intestinalen Anastomosenarten erforderlich.

KV 075 Intraoperative Beurteilung grenzwertig perfundierten Darms im Rahmen der akuten Mesenterialischämie mittels Hyperspektralbildgebung: Eine Falldarstellung

Autoren Mehdom M¹, Rabe SM¹, Köhler H², Maktabi M², Takoh J¹, Neumuth T², Melzer A², Moulla Y¹, Jansen-Winkeln B¹, Chalopin C², Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland; 2 Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668713

Einleitung Die intraoperative Beurteilung grenzwertig perfundierter Darmabschnitte bei akuter Mesenterialischämie ist nicht immer eindeutig.

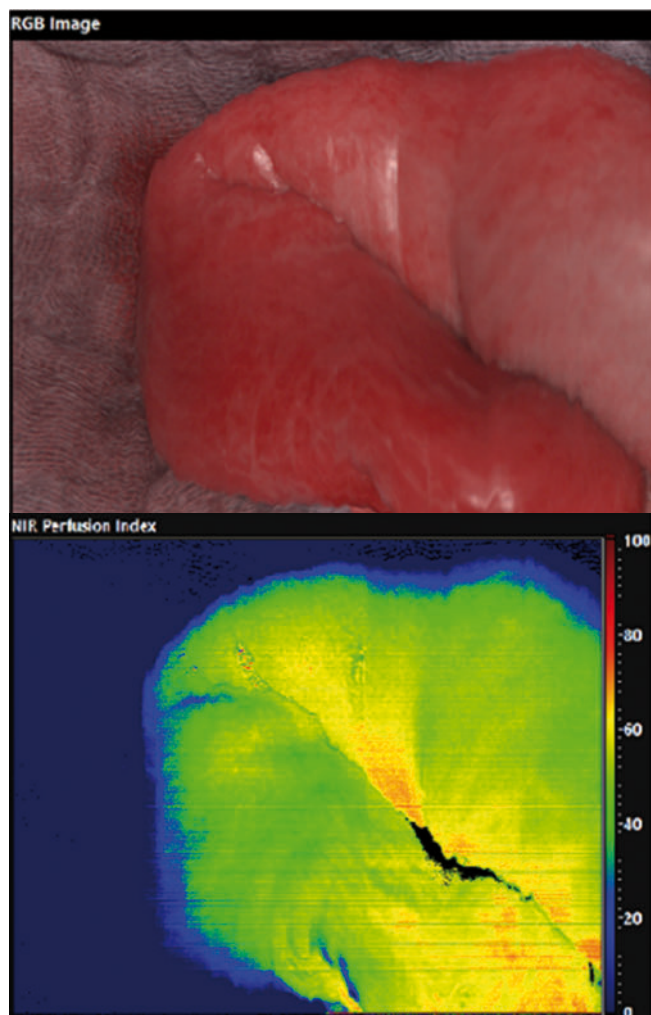
Hyperspektral-Imaging (HSI) ist dabei ein neues, intraoperatives Bildgebungsverfahren, welches nicht-invasiv die Gewebepfusion objektivieren kann. Das untersuchte Gewebe wird mit Licht im visuellen und nah-infraroten Spektrum beleuchtet und das reflektierte Licht gemessen.

Ziele Objektive Kriterien zur Beurteilung der Darmperfusion sind hilfreich, um das notwendige Resektionsausmaß zu bestimmen und das Outcome zu verbessern. Unser Ziel war, HSI auf Machbarkeit zu untersuchen.

Methodik Wir berichten den Fall einer 52-jährigen Patientin mit generalisierter Arteriosklerose im Multiorganversagen mit hohem Katecholaminbe-

darf, bei der sich eine multisegmentale Darmischämie bei chronischem Verschluss des Truncus coeliacus zeigte. Die bereits gangränösen Abschnitte wurden mittels Dünndarmteilresektion sowie erweiterter Hemikolektomie links mit anteriorer Rektumresektion unter Blindverschluss des Darms versorgt. In der Re-Laparotomie zeigte sich das gesamte Intestinum nekrotisch. Die Patientin verstarb im Multiorganversagen. Mittels HSI-Kamera wurde der intraoperative Dünndarm und das Operationspräparat untersucht und folgende Parameter erhoben: Gewebeoxygenierung, Nahinfrarot-Perfusions-Index und Gewebe-Wasser-Index.

Ergebnis Nekrotische Darmabschnitte zeigten eine typische Bande des Absorptionsspektrum bei einer Wellenlänge von 630 nm. Erwartungsgemäß zeigten sich die Indices für Gewebeoxygenierung und Perfusion erniedrigt (Abb. 1). Der Gewebe-Wasser-Index war in den minderperfundierten Dünndarmabschnitten erhöht. Korrespondierend zeigte sich eine Absorptionsbande bei 960 nm.



► Abb. 1 Minderperfundierter Dünndarmabschnitt (oben RGB-Bild, unten Nahinfrarot-Perfusions-Index)

Schlussfolgerung Mittels intraoperativer Hyperspektralbildgebung ist es möglich, die Perfusion grenzwertig perfundierter Darmabschnitte bei akuter Mesenterialischämie zu objektivieren. Die Methode ist einfach, schnell und nicht-invasiv.

KV 076 Überprüfung der chirurgischen Resektionsgrenze bei Kolonresektionen mittels Hyperspektralkamera

Autoren Jansen-Winkeln B¹, Holfert N¹, Takoh JP¹, Rabe SM¹, Köhler H², Maktabi M², Chalopin C², Neumuth T², Melzer A², Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland;

2 Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS), Leipzig, Deutschland

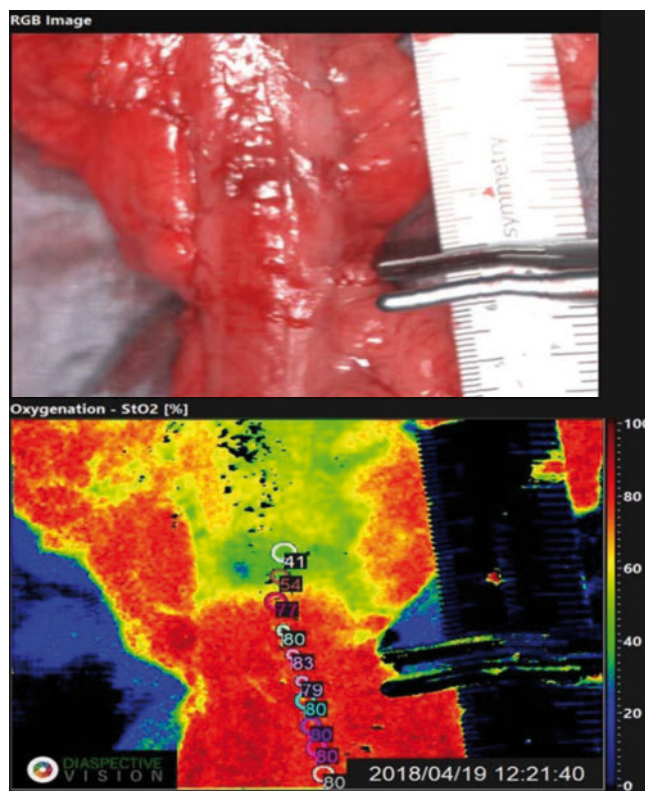
DOI 10.1055/s-0038-1668714

Einleitung Die Festlegung der Resektionsgrenze bei der Kolonresektion erfolgt bisher durch die Erfahrung des Operateurs und die makroskopische Kolonperfusion im Bereich des durchtrennten Mesokolons. Mit der Hyperspektralkamera kann kontaktlos und nicht-invasiv u. a. die Gewebepfusion überprüft werden.

Ziele Ziel unserer Untersuchung war die Frage, inwiefern die subjektive Einschätzung des Chirurgen mit den objektiven Messungen der Hyperspektral-Bildgebung hinsichtlich der Festlegung der Resektionsgrenzen übereinstimmen.

Methodik Die Hyperspektralkamera kann an jedem Ortspunkt des Bildes ein komplettes Licht-Spektrum von 500 nm bis 1000 nm aufzeichnen. Die Auswertung der Wellenspektren des remittierten Lichts lässt Rückschlüsse auf die Oxygenisierung und Perfusion des Gewebes zu. Wir haben bei 10 Patienten nach zentraler Gefäßabsetzung und vor Durchtrennung der Randarkade bei Kolonresektionen die Perfusion des Darmes gemessen. In einem zweiten Schritt wurde die Randarkade durchtrennt und die chirurgische Resektionsgrenze markiert. Im Verlauf der folgenden 15 Minuten wurde jede Minute eine Hyperspektralaufnahme zur Visualisierung der Perfusion angefertigt (Abb. 1).

Ergebnis Die Perfusionsgrenze stellt sich bei 8 von 10 Patienten mit der Hyperspektralkamera sehr genau dar, bei zwei Patienten war der Perfusionsunterschied nur mit der Auswertsoftware darzustellen. Dabei wurde die Festlegung der chirurgischen Resektionsgrenze nach Erstellen der Bilder in 2 Fällen nach proximal korrigiert. Der größte Abfall der Perfusion nach Devaskularisierung fand in unter 2 Minuten statt.



▶ Abb. 1 Grenzzonendefinition – klinisches Bild und Hyperspektralbild

Schlussfolgerung Die Überprüfung der Resektionsgrenzen mit der Hyperspektralkamera liefert dem Chirurgen eine objektivierbare Entscheidungshilfe zum Festlegen der bestmöglichen Perfusion des zu anastomosierenden Kolons.

KV 077 Improving the preoperative diagnostic accuracy of acute appendicitis. Can fecal calprotectin be helpful?

Autoren Ambe P^{1,2}, Orth V², Gödde D³, Zirngibl H²

Institute 1 Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimal-invasive und Ontologische Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland; **2** Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten Herdecke, Lehrstuhl für Chirurgie II, Wuppertal, Deutschland; **3** Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten Herdecke, Lehrstuhl für Pathologie, Wuppertal, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668715

Background Right lower quadrant pain is the most common sign of acute appendicitis. However, many other bowels pathologies might mimic acute appendicitis. Due to fear of the consequences of delayed or missed diagnosis, the indication for emergency appendectomy is liberally made. This has been shown to be associated with high rates of negative appendectomy with risk of potentially serious or lethal complications. Thus there is need for a better preoperative screening of patients with suspected appendicitis.

Methods This prospective single center single-blinded pilot study was conducted in the Department of surgery at the HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Germany. Calprotectin was measured in pre-therapeutic stool samples of patients presenting in the emergency department with pain to the right lower quadrant. Fecal calprotectin (FC) values were analyzed using commercially available ELISA kits. Cut-off values for FC were studied using the receiver-operator characteristic (ROC) curve. The Area under the curve (AUC) was reported for each ROC curve.

Results The mean FC value was $51.4 \pm 118.8 \mu\text{g/g}$ in patients with AA, $320.9 \pm 416.6 \mu\text{g/g}$ in patients with infectious enteritis and $24.8 \pm 27.4 \mu\text{g/g}$ in the control group. ROC curve showed a close to 80% specificity and sensitivity of FC for AA at a cutoff value of $19 \mu\text{g/g}$, $\text{AUC} = 0.7$. The sensitivity of FC at this cut-off value is zero for enteritis with a specificity of 35%.

Conclusion Fecal calprotectin could be helpful in screening patients with pain to the right lower quadrant for the presence of acute appendicitis or infectious enteritis with the aim of facilitating clinical decision-making and reducing the rate of negative appendectomy.

KV 079 Rektale Netzarrosion als seltene Spätkomplikation nach laparoskopischer Rektopexie

Autoren Ernst D¹, Mirow L¹

Institut 1 Klinikum Chemnitz gGmbH, Klinik für Allgemein- u. Viszeralchirurgie, Chemnitz, Deutschland

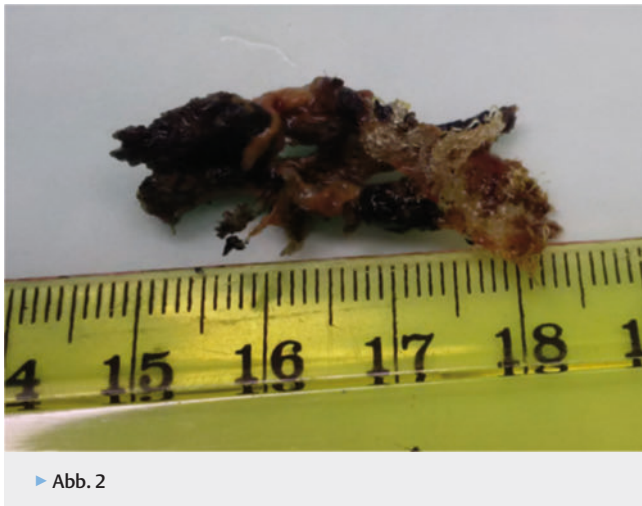
DOI 10.1055/s-0038-1668717

Einleitung Eine 59-jährige Patientin stellte sich elf Jahre nach einer laparoskopischen Sigmaresektion mit Netz-Rektopexie in der proktologischen Sprechstunde vor. Sie gab an, nach einer langen Phase mit Entleerungsstörungen rektal einen kunststoffartigen, netzähnlichen Fremdkörper ausgeschieden zu haben (Abb. 1).



▶ Abb. 1

Rektoskopisch zeigten sich verbliebene Netzanteile welche in das Rektum lumen arrodieren. In der Bildgebung (MR/CT) zeigten sich ansonsten keine Komplikationen, ebenso war die Paraklinik unauffällig. Der Verbliebene Netzanteil wurde elektiv mittels TEM entfernt (Abb. 2).



▶ Abb. 2

Im Verlauf war die Arrosionsstelle vollständig epithelialisiert und die Patientin beschwerdefrei.

Ziele/Methodik In der Arbeit soll anhand des Fallbeispiels und der aktuellen Literatur das Auftreten und das Management der spezifischen Komplikation der Netzarrosion nach Mesh-Rektopexie erläutert werden, unter Berücksichtigung der verwendeten Materialien.

Ergebnis Es zeigt sich, dass Netzarrosionen nach Rektopexie-Eingriffen insgesamt selten sind (0,2 – 1,9%). Sie sind abhängig vom verwendeten Material. Netzarrosionen bei biologischen Netzen treten weitaus seltener auf als bei synthetischen. Nichtsdestotrotz ist eine Darmarrosion durch ein implantiertes Netz eine schwerwiegende Komplikation, die in der Regel einer chirurgische Intervention bedarf.

Schlussfolgerung Die Netzarrosion in das Rektum ist eine schwere, wenn auch seltene Komplikation nach Rektopexie und kann auch noch nach Jahren auftreten.

Anhand des Fallbeispiels kann gezeigt werden, dass eine solche Situation unter günstigen Umständen auch mittels minimalinvasiver Intervention (TEM) erfolgreich behandelt werden kann.

KV 080 *Strongyloides stercoralis* Hyperinfektionssyndrom als Ursache eines „mechanischen“ Ileus

Autoren [Katchanov J¹](#), [Schneider J¹](#), [Phillip V¹](#), [Braren R¹](#), [Slotta-Huspenina J¹](#), [Schmid RM¹](#), [Spinner CD¹](#)

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

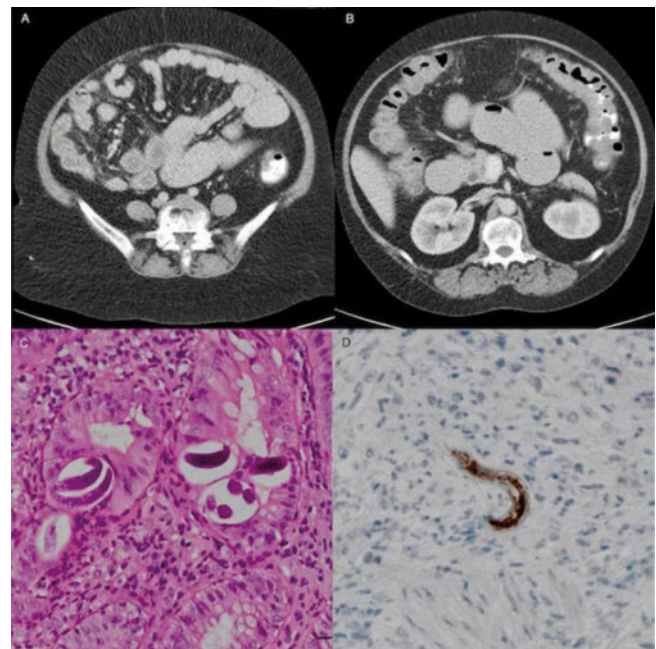
DOI 10.1055/s-0038-1668718

Einleitung Infektionen mit *Strongyloides stercoralis* sind in den tropischen und subtropischen Ländern weit verbreitet. Weltweit sind 30 – 100.000 Millionen Menschen infiziert. Aufgrund eines einzigartigen Lebenszyklus, bestehend aus Autoinfektion und Parthenogenese, ist die Lebensdauer des Parasiten im menschlichen Wirt unbegrenzt. Unter Immunsuppression, insbesondere unter Therapie mit Kortikosteroiden, kann die Wurmlast unkontrolliert zunehmen und zum Hyperinfektionssyndrom (SHS) führen.

Ziele Wir stellen eine Kasuistik eines SHS in einer aus Afrika stammenden Patientin nach einer Steroid-Therapie bei Verdacht einer exazerbierten chronisch-obstruktiven Bronchitis (COPD) bei bekannter und supprimierter HIV-Infektion vor.

Methodik Fallbeschreibung.

Ergebnis Die 56-jährige Patientin mit langjährig und stabil therapierter HIV-Infektion unter Dolutegravir und Ritonavir-geboostertem Darunavir stellte sich nach Steroidtherapie bei exazerbierter COPD notfallmässig mit einem „mechanischen“ Ileus vor (Abb. 1a-b). Eine diagnostische Laparotomie ergab keinen auffälligen Befund, weshalb die Patientin aus der chirurgischen Therapie entlassen wurde. Drei Wochen nach Entlassung erfolgte eine erneute notfallmässige Vorstellung mit abdominalen Schmerzen. Eine Biopsie der Kolonschleimhaut im Rahmen einer unmittelbar durchgeführten Koloskopie ergab morphologisch und molekulargenetisch als *Strongyloides stercoralis* eingeordneten Parasiten im Biopsat (Abb. 1c-d). Die Patientin verstarb vor Einleitung einer spezifischen Therapie im SHS mit septischem Organversagen.



▶ Abb. 1 Das Ileusbild einer *Strongyloides stercoralis* Enterokolitis im CT Abdomen

Schlussfolgerung Die Strongyloidiasis soll bei HIV-Patienten aus endemischen Ländern mit bronchopulmonalen und gastrointestinalen Symptomen inkl. Ileus differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden. Ivermectin ist die etablierte Therapie der Wahl.

KV 081 Intraoperative Darstellung von Nebenschilddrüsengewebe durch Autofluoreszenz und Applikation von Indozyanin grün – ein Vergleich

Autoren [Ladurner R](#)¹, [Al Arabi N](#)¹, [Gündogar U](#)¹, [Gallwas J](#)², [Stapp H](#)³, [Hallfeldt K](#)¹

Institut 1 Ludwig-Maximilians Universität München, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations- und Gefäßchirurgie • Campus Innenstadt, München, Deutschland; 2 Ludwig-Maximilians Universität München, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Maistrasse, München, Deutschland; 3 Ludwig-Maximilians Universität München, Laser-Forschungslabor, LIFE-Center, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668719

Einleitung Aufgrund ihrer Autofluoreszenz (AF) im nahen Infrarotlicht (NIR) können Nebenschilddrüsen (NSD) intraoperativ dargestellt werden. Auch eine Darstellung der NSD durch i. v. Applikation von Indozyanin grün (ICG) ist möglich.

Ziele In der vorliegenden Untersuchung sollten beide Methoden miteinander verglichen werden.

Methodik Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen offener Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsen- Operationen. Nach eindeutiger Identifizierung der NSD wurde zunächst deren Autofluoreszenz im nahen Infrarotlicht untersucht. Verwendet wurde ein leicht modifiziertes Storz® NIR/ICG Endoskopie- System, das NIR in einer Wellenlänge zwischen 690 und 770 nm emittiert und eingehendes Infrarotlicht im Blaulichtkanal seiner Kamera erfasst. AF wird damit als blaues Signal wiedergegeben. Nach erfolgter AF Messung wurden 5 mg Indozyanin grün als Bolus i. v. injiziert. Die Untersuchung der Fluoreszenz erfolgte mit dem gleichen NIR/ICG Endoskopie- System. Als Ausdruck der Fluoreszenz gut durchbluteter NSD wurde eine deutliche Blaufärbung erwartet.

Ergebnis Untersucht wurden 78 NSD von 50 Patienten. 64 NSD (82 %) zeigten eine AF mit der typischen blau-violetten Färbung des Gewebes. 63 NSD (81 %) ließen eine starke und anhaltende Fluoreszenz nach Applikation von ICG erkennen. Die Sensitivität der AF in der Erkennung von NSD betrug 82 % (64 richtig positive, 14 falsch negative Ergebnisse), während die ICG- Bildgebung eine Sensitivität von 85 % (63 richtig positive, 11 falsch negative, 4 richtig negative Ergebnisse) aufwies. Weder Lymphknoten noch Fettgewebe ließen eine substantielle Fluoreszenz erkennen.

Schlussfolgerung NSD können mit hoher Sensitivität durch AF und ICG Fluoreszenz erkannt werden. Zusätzlich kann mithilfe der ICG Fluoreszenz die Durchblutung von NSD verifiziert werden. Jedoch eignen sich beide Techniken nicht zu einem NSD screening in einer frühen Phase der Operation.

Divertikelkrankheit, Kolorektalchirurgie und Proktologie Freitag, 14. September 2018, 12:35 – 13:55, 21b

KV 082 Prädisponierende Genvarianten bei Divertikulose und Divertikulitis

Autoren [Reichert MC](#)¹, [Kupcinkas J](#)², [Krawczyk M](#)^{1,3}, [Jüngst C](#)¹, [Casper M](#)¹, [Grünhage F](#)⁴, [Appenrodt B](#)¹, [Zimmer V](#)¹, [Weber S](#)¹, [Tamelis A](#)⁵, [Lukosiene JJ](#)², [Pauziene N](#)⁶, [Kiudelis G](#)¹, [Laimas J](#)², [Schramm C](#)⁷, [Göser T](#)⁷, [Schulz A](#)⁸, [Malinowski M](#)⁸, [Glanemann M](#)⁸, [Kupcinkas L](#)², [Lammert F](#)¹

Institut 1 Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland; 2 Department of Gastroenterology and Institute for Digestive Research, Kaunas, Litauen; 3 Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Warschau, Polen; 4 Klinik für Gastroenterologie und Onkologie, RKN-Krankenhaus Grevenbroich, Grevenbroich, Deutschland; 5 Department of Surgery, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Litauen; 6 Institute of Anatomy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Litauen; 7 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Köln, Köln,

Deutschland; 8 Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668720

Einleitung Die Divertikulose ist eine häufigsten gastroenterologischen Erkrankungen. Die Erkrankung entsteht durch eine komplexe Interaktion von Umwelt- und genetischen Faktoren. Eine aktuelle genomweite Assoziationsstudie (Sigurdsson et al. *Nat Commun* 2017) identifizierte assoziierte Varianten in den Genen *FAM155A*, *COLQ* und *ARGHAP15*. Diese Assoziationen konnten jedoch nicht getrennt für Divertikulose und Divertikulitis untersucht werden.

Ziele Ziel war es, die Effekte der identifizierten Risikovarianten in einer sorgfältig charakterisierten Kohorte von 1340 Patienten spezifisch für die Phänotypen Divertikulose und Divertikulitis zu untersuchen. Das Vorhandensein von Divertikeln wurde bei allen Patienten durch eine Koloskopie und eine Divertikulitis durch Ultraschall und/oder CT bestätigt.

Methodik Die Varianten in *ARGHAP15* (rs4662344), *COLQ* (rs7609897) und *FAM155A* (rs67153654) wurden bei 829 Patienten mit Divertikulose, 195 Patienten mit Divertikulitis und 511 Kontrollen genotypisiert. Die Risikovarianten wurden in multivariaten Modellen für Divertikulose und Divertikulitis, die jeweils die Umwelt- und genetischen Risikofaktoren umfassten, untersucht.

Ergebnisse Die Variante in *COLQ* wich in den Kontrollen vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ab und wurde daher nicht weiter analysiert. In der univariaten Analyse waren Alter ($p < 0,001$) und BMI ($p < 0,001$) mit Divertikulose assoziiert, die Risikovariante im *ARGHAP15*-Gen war grenzwertig signifikant assoziiert ($p = 0,09$). In der multivariaten Analyse blieben Alter und BMI signifikant mit der Divertikulose assoziiert. In der univariaten Analyse für Divertikulitis waren NSAR-Einnahme ($p < 0,001$), Alter ($p < 0,001$) und die Risikovariante im *FAM155A*-Locus ($p = 0,03$) signifikant und BMI ($p = 0,07$), Alkoholkonsum ($p = 0,09$) und Rauchen ($p = 0,1$) grenzwertig signifikant assoziiert. In der multivariaten Analyse blieben Alter ($p < 0,001$), BMI ($p = 0,02$), NSAR-Einnahme ($p = 0,003$) und die *FAM155A*-Genvariante ($p = 0,05$) signifikant mit Divertikulitis assoziiert.

Schlussfolgerungen Zusätzlich zur Bestätigung der bekannten Umweltfaktoren war die Risikovariante in *FAM155A* (rs67153654-A) mit Divertikulitis, nicht aber Divertikulose assoziiert. Dies weist auf spezifische Risikoprofile für Divertikulose und der assoziierten Komplikationen hin.

KV 083 VADIS: Prospektive Studie zur Validierung der Classification of diverticular disease (CDD-Klassifikation der Sigmadivertikulitis)

Autoren [Lauscher JC](#)¹, [Lock J](#)², [Aschenbrenner K](#)¹, [Stroux A](#)³, [Germer CT](#)², [Kreis ME](#)¹

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Berlin, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgie I, Würzburg, Deutschland; 3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Biometrie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668721

Einleitung Die Hinchey- und Hansen/Stock-Klassifikation der Sigmadivertikulitis weisen Lücken und Ungenauigkeiten auf. Daher wurde die Classification of diverticular disease entwickelt, die die Peridivertikulitis zu den unkomplizierten Divertikulitiden (Typ Ib) zählt, die Divertikulitis mit Abszess nach Abszessgröße differenziert (Typ IIa vs. IIb) und die chronisch-rezidivierende Divertikulitis differenziert.

Ziele Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war es, die neue CDD-Klassifikation zu validieren und herauszufinden, ob eine bessere Stratifizierung der Verläufe und der Prognose gelingt.

Methodik In diese prospektive Beobachtungsstudie wurden in den beiden teilnehmenden Zentren alle Patienten gescreent und nach Einverständniserklärung rekrutiert, die CT-morphologisch, sonographisch oder koloskopisch eine nachgewiesene Divertikulose oder Divertikelkrankheit aufwiesen und volljährig waren. Alle Patienten wurden für 2 Jahre nachbeobachtet.

Ergebnis Es wurden 176 Patienten eingeschlossen; 85 Frauen und 91 Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 61,0 Jahren. Beim Vergleich der Patienten mit Typ Ib Divertikulitis (n = 56) vs. Typ IIa/IIb (n = 38) zeigte sich, dass die Liegedauer bei Ib mit durchschnittlich 5,6 Tagen vs. 11,3 Tagen (IIa/IIb) geringer lag; $p < 0,001$. Rezidive traten in 25% (Typ Ib) vs. 22,2% (Typ IIa/IIb) auf; $p = 0,495$. In der gastrointestinalen Lebensqualität nach 2 Jahren (GIQLI) ergaben sich 120,8 Punkte (Typ Ib) vs. 117,4 Punkte (Typ IIa/IIb); $p = 0,319$. Eine OP wurde in 7,7% in Typ Ib und in 50% in Typ IIa/IIb durchgeführt; $p < 0,001$. Beim Vergleich des Typs IIa (n = 20) vs. IIb (n = 18) zeigte sich eine kürzere Verweildauer für Typ IIa: 8,4 d vs. 14,6 d; $p = 0,019$, ein Trend zu einer höheren Punktzahl im GIQLI nach 2 Jahren (121,6 vs. 111,2; $p = 0,071$) und einem höheren Wert in der psychischen Subskala des SF-36: 52,2 vs. 43,2 ($p = 0,023$).

Schlussfolgerung Die unkomplizierte Divertikulitis (Typ Ib) geht mit einer geringeren Liegedauer einher als die komplizierten Formen mit Abszess (Typ IIa/IIb). Die laut Leitlinie geforderte zurückhaltende Indikation zur OP in Typ Ib wird umgesetzt. Die Differenzierung in Mikro- und Makroabszess (Typ IIa vs. IIb) ist sinnvoll und vermag bzgl. Liegedauer und Lebensqualität im Langzeitverlauf zu stratifizieren.

KV 084 Auf der Suche nach dem wahren Stadium – die Wertigkeit der Sonografie bei der Diagnostik der akuten Sigmadivertikulitis

Autoren Schmidt EU¹, Qemalli E¹, Ristig M¹, Ritz JP¹

Institut 1 Helios Kliniken Schwerin, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Schwerin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668722

Einleitung Ausgangspunkt einer Stadien-gerechten Therapie der akuten Sigmadivertikulitis (SD) ist die Schnittbildgebung. Sowohl die Sonografie (US) als auch die Computertomografie (CT) haben sich dazu als standardisierte Verfahren etabliert und sind durch die Leitlinie als gleichwertig anerkannt. Im klinischen Alltag stellt sich jedoch oft die Frage, ob eine alleinige US ausreicht, um die Diagnose und das Stadium der akuten SD mit Sicherheit festzulegen. In dieser Studie wurde die Wertigkeit von Routine-Sonografien mit der CT verglichen.

Methoden In einer prospektiven Analyse (StudoQ-Erfassung) wurden alle Patienten untersucht, die sich in den Jahren 2015–2017 mit einer akuten SD in unserer Klinik vorstellten und sowohl eine US als auch eine CT durch einen erfahrenen Gastroenterologen/Radiologen erhielten. Alle Patienten wurden einem Erkrankungsstadium gemäß neuer deutscher LL-Klassifikation zugeordnet. Dabei wurde die CT als Goldstandard festgelegt und die US mit ihr verglichen. Die Ergebnisse wurden weiterhin analysiert nach frühem (bis 48 h nach Aufnahme) und spätem Diagnosezeitpunkt (> 48 h nach Aufnahme).

Ergebnisse Im Untersuchungszeitraum wurden 110 Patienten mit einer akuten SD analysiert (n = 58 m, Alter 54,7 +/- 13 Jahre; n = 52 w, Alter 65 +/- 10 Jahre). In 27 Fällen (24,7%, 95%-Konfidenzintervall: [15,3%; 36,1%]) stimmen US- und CT-Befunde überein. In der Patientengruppe, die innerhalb von zwei Tagen beide Untersuchungen hatten (n = 75), stimmen in 20 Fällen (26,0%, (95%-Konfidenzintervall: [14,6%; 40,3%]) die Befunde überein. Bei einer Latenzzeit über 2 Tage (n = 35) beträgt die Übereinstimmung 21,7% (n = 8). Der Vergleich beider Raten erbringt einen p-Wert von 0,77 (nicht signifikant). Tendenziell nimmt die Rate der übereinstimmenden Befunde mit steigender Latenzzeit ab, mit Ausnahme des Zeitraums von 4–5 Tagen.

Schlussfolgerung In der Diagnostik der akuten SD zeigt sich eine geringe Übereinstimmung zwischen US- und CT-Befunden. Die US führt zu einer häufigen Unterschätzung des Stadiums mit bis zu 20% Op-Indikationsrelevantem Ausgang. Die US bleibt ein situations- und Untersucher-abhängiges Verfahren, dass der CT in der exakten Stadienbeurteilung deutlich unterlegen ist. Die US scheint vornehmlich zur Verlaufsbeurteilung niedriggradiger Stadien geeignet.

KV 085 Staged peritoneal lavage as an adjunct to damage control surgery following perforated diverticulitis with generalized peritonitis. A single center experience.

Autoren Ambe P¹, Plambeck J¹, Kankam J¹, Zarras K¹

Institute 1 Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimal-invasive und Onkologische Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668723

Background Damage control surgery with peritoneal lavage represents the gold standard for the management of perforated diverticulitis mit generalized peritonitis. Data on staged peritoneal lavage following damage control surgery is not available. The aim of this study was to investigate the outcomes of patients managed with staged lavage for peritonitis after damage control surgery.

Materials and methods This is a single center retrospective analysis. The data of patients undergoing staged lavage for the management of peritonitis in the setting of perforated diverticulitis was analyzed. Outcome measured included the number of staged lavage, in-hospital mortality and the rate of abdominal wall closure.

Results 24 patients (13 females and 11 males); median age of 67.0 yrs, ASA scores ≤ 2 in 10 cases, and ASA scores > 2 in 14 cases, managed within a 5–year period from 2013 to 2017 were identified from our departmental records. Preoperative Ct- scans were reviewed to confirm the indication for surgery. Median WBC, CRP and PCT were 12.6/ μ l, 54.5 mg/l and 1,2 ng/ml respectively. Three staged lavages were done in median, range 1–11. Median length of stay was 18 days, abdominal wall closure was achieved in all cases. The rate of mortality was 12.5% (three deaths).

Conclusion Staged lavage might represent a good adjunct to damage control surgery in the management perforated diverticulitis with abdominal sepsis.

KV 086 Efficacy of preoperative bowel prepping with oral antibiotic combination in reducing the rate of anastomotic leakage in patients undergoing oncologic resection for colorectal cancer

Autoren Ambe P^{1,2}, Zarras K², Stodolski M¹, Wirjawan I¹, Zirngibl H¹

Institute 1 Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten Herdecke, Lehrstuhl für Chirurgie II, Wuppertal, Deutschland; 2 Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimal-invasive und Onkologische Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668724

Background Anastomotic leakage (AI) following resection of colon cancer represents the most feared complication. Preoperative bowel prepping with oral antibiotics is thought to be associated with reduced risk of AI. It is unclear whether the reduced risk of AI is primarily due to bowel cleansing or is secondary to oral antibiotics. We investigated the effective of preoperative bowel cleansing with and without oral antibiotics on the rate of AI in patients undergoing oncologic colon resection with anastomosis.

Materials and methods The study group included patients undergoing oncologic colorectal resection after bowel cleansing with vancomycin and metronidazol adjunct (prepping + AB) while the control group consisted of patients undergoing bowel cleansing without antibiotics (cleansing – AB). The primary outcome was the rate of AI. Secondary outcome was the rate of surgical site infection (SSI).

Results The study group consisted of 126 patients (cleansing + AB) while 373 patients were included in the control group (cleansing – AB). Significantly more male patients were included in the study group; 45.2% vs. 39.7%, $p = 0.03$. Both groups were similar with regard to age distribution and clinicopathologic findings ($p > 0.05$). The rate of AI was significantly higher in the control group (Cleansing – AB) compared to study group (Cleansing + AB); 9.1% vs. 4.0%, $p = 0.03$. There was no significant difference amongst both

groups with regard to SSI; 1.6% and 2.6% in the study and control group respectively, $p = 0.49$.

Conclusion Preoperative bowel cleansing with oral antibiotics adjunct significantly reduces the risk of AI in patients undergoing colorectal resection with anastomosis.

KV 087 Influences of the anastomotic technique in right-sided hemicolectomy on the early postoperative outcome: data from the DGAV StuDoQ|ColonCancer registry

Authors [Wiegering A¹](#), [Germer CT¹](#), [Jurowich C²](#)

Institute 1 Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland;

2 Klinikum Altötting Burghausen, Altötting, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668725](#)

Background Despite recent improvements in colon cancer surgery, the rate of anastomotic leakage (AL) after right hemicolectomy is surprisingly high. This study examines whether anastomosis technique (hand-sewn, stapled) after right hemicolectomy for right-sided colon cancer impacts postoperative complications.

Method Patients prospectively documented in the German Society for General and Visceral Surgery StuDoQ registry from 2010 till 2017 were retrospectively analysed. Univariate and multivariate analysis were performed. Primary endpoint was AL, secondary endpoints were postoperative ileus, complications, and length of postoperative hospital stay (LOS).

Results A total of 4062 patients who had undergone right hemicolectomy for colon cancer were analysed. All patients received ileocolic anastomoses, 2742 were hand-sewn, 1320 stapled. Baseline characteristics were similar, although patients in the hand-sewn group were one year younger and had slightly better performance status. The two groups did not differ regarding major postoperative outcomes like AL, postoperative ileus, reoperation rate, surgical site infection or death. The stapled group had a significantly shorter operation time, and fewer minor complications (Clavien-Dindo classification grades 1 and 2); LOS did not differ. Multivariate logistic regression analyses found known factors such as ASA score, BMI and extended resection to be significantly associated with postoperative complications, but anastomosis technique was not.

Conclusion Hand-sewn anastomosis and stapled ileo-colostomy for right hemicolectomy for right-sided colon cancer are equally safe in terms of postoperative complications. Use of any stapler, however, is associated with reduced operation time and significantly fewer minor (CDC 1 and 2) complications.

KV 088 Protektiver Effekt der Wund-Drainage nach Ileostomarückverlagerung

Autoren [Neumann PA¹](#), [Berg F¹](#), [Jäger C¹](#), [Friess H¹](#), [Ceyhan G¹](#)

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668726](#)

Zielsetzung Auch heute kommt es noch in bis zu 30% der Fälle zu Wundheilungsstörungen (WHST) nach Ileostomarückverlagerung (ISRV). Der Effekt einer Wund-Drainage wird noch immer kontrovers diskutiert. Ziel dieser Arbeit war die multivariate Analyse von Risikofaktoren postoperativer WHST nach ISRV mit besonderem Augenmerk auf die Anlage einer Drainage.

Methodik Es wurden ausschließlich Pat. mit doppelläufigem Ileostoma analysiert bei denen von 2007 – 2017 eine ISRV durchgeführt wurde. Pat. mit ISRV in Kombination mit einem anderen Eingriff wurden ausgeschlossen. Als WHST wurde jede interventionsbedürftige Veränderung (Serom/Hämatom/Infekt) definiert. Nach der Hälfte der Pat. erfolgte nun eine Interimsanalyse mittels multivariater Regressionsanalyse (SPSS Version 24), ein p -Wert $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

Ergebnisse Es wurden 538 Pat. operiert. In der Interimsanalyse wurden 300 Pat. analysiert (59,5% männlich, 40,5% weiblich), 73 wurden ausgeschlossen. Das durchschnittliche Alter bei der ISRV war 62,5 Jahre (range 26 – 90). Indikationen für die primäre Operation waren kolorektale Karzinome (60,4%), entzündliche Darmerkrankungen (23,8%) und andere (15,9%). Die Stomaanlage erfolgte im Rahmen von Rektumresektionen (52,4%), Sigmaresektionen (20,3%), Hemikolektomien (10,1%), multiviszeralen Resektionen (7,5%), Stomaanlagen als alleiniger Eingriff (5,3%) und andere Eingriffen (4,4%). Der durchschnittliche Zeitraum zur ISRV betrug 5,2 Monate. Bei 134 Pat. (59%) wurden Redon-Drainagen eingelegt, während 93 (41%) keine Drainage erhielten. In 24,2% der Fälle kam es zu WHST. Dabei zeigten Pat. mit Drainage eine signifikant niedrigere WHST-Rate als Pat. ohne Drainage (18,7% vs. 32,3%, $p = 0,01$). Pat. mit WHST hatten im Durchschnitt einen 2 Tage längeren Krankenhausaufenthalt ($p < 0,001$). In der multivariaten Analyse war die Drainageanlage ein unabhängiger Einflussfaktor für postoperative WHST ($p = 0,01$). Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich Indikation, Medikation, Dauer bis zur ISRV oder Operationsdauer der ISRV.

Schlussfolgerung In der Interimsanalyse zeigte sich die Anlage einer Drainage als unabhängiger Einflussfaktor für das Auftreten von WHST. Unsere Daten unterstützen daher die Anlage einer Drainage.

KV 089 Transvaginaler overlapping Sphinkterrepair mit plastischer Dammrekonstruktion bei Dammriss 4.° nach vaginaler Entbindung

Autoren [Klem MT¹](#), [Schneidinger A²](#), [Hahn R¹](#), [Dornseifer U²](#), [Bader PFG¹](#)

Institut 1 Isarklinikum, Viszeralchirurgie, München, Deutschland;

2 Isarklinikum, Plastische Chirurgie, München, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668727](#)

Hintergrund Patientin 29 Jahre mit Dammriss 4.° nach vaginaler Entbindung mit Stuhlinkontinenz Grad 3 ohne primäre operative Rekonstruktion.

Methode DRU/Proktoskopie: Dammriss 4.° mit Kontakt der vaginalen Hinterwand zum Anus, Sphinkterdefekt, Vorwölbung der Rektumvorderwand durch die Vagina, keine Fistel.

Endosonografie: Sphinkterdefekt (Externus/Internus) 10 – 2 Uhr SSL.

Manometrie: erniedrigter Kneif- und Ruhedruck.

MRT: Beckenbodeninsuffizienz.



► **Abb. 1** Präoperativ: Dammriss 4.°

Operative Prozedur: Interdisziplinär erfolgte die anale Sphinkterrekonstruktion mittels Direktnaht der Sphinkterenden in überlappender Technik mit plasti-

scher Rekonstruktion des Damms durch einen modifizierten Bulbospongiosus Muskelflap und eine posteriore Kolporrhaphie mit protektivem Ileostoma (2 Monate).

Ergebnis Die Prävalenz von 3.° und 4.° Dammrissen variiert zwischen 3–25%. Die Stuhlinkontinenzrate liegt bei 31%.

Vorausgegangene Studien über anteriore Sphinkterrekonstruktionen bei Stuhlinkontinenz ergaben gute Kurzzeitergebnisse (Zufriedenheit in 70–90%), deutlich schlechtere Langzeitergebnisse >5 Jahre (46–62%).

Eine andere Option ist die Gracilisplastik mit Erfolgsraten von 80% im 1. Jahr, die Rate an Wundheilungsstörungen ist jedoch relativ hoch (9–26%).

Somit stellt die interdisziplinäre transvaginale Rekonstruktion des analen Sphinkters mit plastischer Dammrekonstruktion eine gute Alternative im Vergleich zur alleinigen Sphinkterrekonstruktion oder der Gracilisplastik dar.



► **Abb. 1** 10 Wochen postop: regelrechte Dammlänge, normaler vaginaler Durchmesser, guter Ruhe- und Kneifdruck

Schlussfolgerung In unserem Fall ist die interdisziplinäre transvaginale Sphinkter- und Dammrekonstruktion sehr effektiv mit einem guten funktionellen und ästhetischen Ergebnis nach 8 Monaten Follow-up. Keine Stuhlinkontinenz, guter Kneif- und Ruhedruck.

KV 090 Pilotstudie zur Behandlung komplexer Analfisteln durch eine endofistuläre Polyurethanschwamm Vakuumtherapie

Autoren Schniewind B¹, Schafmayer C², Kahlke V³, Klein G⁴, Kucharzik T⁴, Hampe J⁵

Institut 1 Städtisches Klinikum Lüneburg, Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Lüneburg, Deutschland; 2 UKSH Campus Kiel, Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Kiel, Deutschland; 3 Proktologische Praxis Kiel, Kiel, Deutschland; 4 Städtisches Klinikum Lüneburg, Lüneburg, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden, Medizinische Klinik I, Dresden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668728

Hintergrund Die chirurgische Behandlung hoher trans- bzw. suprasphinkterer Analfisteln ist vor allem durch Ihre Rezidivquoten und die potentielle Schädigung der Analkontinenz belastet.

Die endoluminale Polyurethanschwamm Vakuumtherapie hat mittlerweile einen festen Stellenwert am oberen und unter GI-Trakt. Es wurde ein entsprechend dimensioniertes, neues System entwickelt, um dieses Konzept bei der endofistulären Behandlung komplexer Analfistel anzuwenden.

Methode & Patienten 9 Patienten mit komplizierten Analfisteln (6x kryptoglandulär und 3x Morbus Crohn assoziiert) mit einem Fistelkanal >4 cm wurden behandelt. In der initialen Behandlung wurde der Fistelkanal kürettiert und ein erster endofistulärer Vakuumschwamm im Fistelkanal positioniert. Das innere Fistelostium wurde mit einer Naht verschlossen. Ein konstanter Sog von 125 mm Hg wurde appliziert. Der Schwamm wurde anschließend im Median viermal (3–6) alle 48–72 h gewechselt. Nach der abschließenden Schwammentfernung wurden die Patienten zunächst zweiwöchentlich klinisch über einen Zeitraum von 3 Monaten nachgesorgt. Als primäres Endergebnis wurde der klinische Fistelverschluss bewertet.

Ergebnisse Alle Patienten haben die Therapie gut toleriert. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Bei allen Patienten konnte zunächst klinisch eine Fistelverschluss 4 Wochen nach Beendigung der Therapie nachgewiesen werden. Je ein Patient mit einer transsphinkteren kryptoglandulären Fistel und ein Patient mit einem M. Crohn entwickelten 3 bzw. 5 Monate nach Therapieabschluss ein Rezidiv.

Schlussfolgerung Obwohl es sich lediglich um eine kleine beobachtende Pilotstudie ohne Kontrollarm handelt, sind die ersten Ergebnisse ermutigend. Die endofistuläre Polyurethanschwamm Vakuumtherapie ist ein neues, den M. sphinkter schonendes Therapiekonzept, dessen weitergehende Untersuchung in kontrollierten Studien angestrebt wird.

KV 091 Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Qualität des Kollagenen-Bindgewebes und der Entstehung eines Hämorrhoidalleidens? – Morphometrische Analysen

Autoren Langenbach MR¹, Lisovets R¹, Boenicke L²

Institut 1 Chirurgie II/Universität Witten/Herdecke/Helios St. Elisabeth Klinik, Allgemein-, Viszeralchirurgie und Koloproktologie, Oberhausen, Deutschland; 2 Chirurgie II/Universität Witten/Herdecke, Chirurgisches Zentrum Helios Klinikum, Wuppertal, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668729

Einleitung 80–90% des menschlichen Körpers bestehen aus den Kollagenen I-III. Kollagen-I-Fasern sind für die Gewebstabilität verantwortlich. Kollagen-III-Fasern sind dünner und weniger ausgereift. Die Stärke und Qualität des Gewebeszusammenhaltes wird bestimmt durch die Menge und dem Verhältnis von Kollagen I zu Kollagen III. Ein erniedrigter Quotient von Kollagen I zu III führt zu einer Reduktion der Vernetzungsstellen des Gewebes und somit zu einer Reduktion der mechanischen Stabilität des kollagenen Bindegewebes.

Ziel Klärung der Frage, ob es einen erniedrigten Quotient von Kollagen I zu III in vergrößertem Hämorrhoidalgewebe gibt.

Methodik Zur Betrachtung dieses Phänomens führten wir Untersuchungen an Hämorrhoidalgewebe von Patienten mit und ohne ein Hämorrhoidalleiden durch.

Die Gewebeproben von 71 Patienten mit einem dritt- bis viertgradigen Hämorrhoidalleiden, die sich zwischen Januar 2016 und März 2017 einer Hämorrhoidektomie unterzogen, wurden untersucht. 21 weitere Gewebeproben von Patienten ohne Hämorrhoidalleiden wurden als Kontrollgruppe verwendet. Die Proben wurden speziell angefärbt, fotografiert und die Qualität des Kollagens mittels eines Computerprogramms analysiert, indem das Verhältnis von Kollagen I zu Kollagen III bestimmt wurde. Es erfolgte auch eine Analyse in Untergruppen nach Geschlecht, Alter und BMI.

Ergebnisse Die Gewebeproben der Patienten mit Hämorrhoidalleiden zeigten ein signifikant niedrigeres Verhältnis von Kollagen I zu III. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Verhältnis von Kollagen I zu III in den Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht. Der BMI war jedoch signifikant ($p < 0,03$) mit einem erniedrigten Verhältnis von Kollagen I zu III vergesellschaftet.

Schlussfolgerung Bei der Pathophysiologie des Hämorrhoidalleidens scheint die Qualität des kollagenen Bindegewebes eine zentrale Rolle zu spielen. Alter oder Geschlecht alleine sind keine unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hämorrhoidalleidens. Das Körpergewicht scheint jedoch eine signifikante Einflussgröße darzustellen.

Reizdarm, Nahrungsmittelunverträglichkeit, refraktäre Zöliakie

Freitag, 14. September 2018, 15:10 – 16:22, 22a

KV 092 Weizen Amylase/Trypsin-Inhibitoren verstärken IgE-abhängige Nahrungsmittelallergien

Autoren Heib V¹, Steinbach F¹, Khan M¹, Rosigkeit S², Bellinghausen J³, Saloga J³, Schuppan D¹

Institut 1 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Institut für Translationale Immunologie, Mainz, Deutschland; 2 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Institut für Immunologie, Mainz, Deutschland; 3 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Abteilung für Dermatologie, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668730

Einleitung Wir konnten oral aufgenommene Amylase/Trypsin-Inhibitoren aus Weizen (ATI) als Aktivatoren von intestinalen Dendritischen und anderen myeloiden Zellen über den Toll-like-Rezeptor 4 identifizieren (Junker Y et al JEM 2012; Zevallos VF et al, Gastroenterology 2017). ATI machen etwa 3% der Weizenproteine aus und sind gegenüber Verdauungsenzymen resistent. Sie verstärken nicht nur intestinale, sondern auch periphere Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen. Mäuse, welche eine ATI-haltige Diät entsprechend dem täglichen menschlichen Konsum an Weizen erhalten, zeigen eine verstärkte Aktivierung von myeloiden Zellen sowohl im Darm als auch in den mesenterialen Lymphknoten.

Ziele Ziel war es, den Einfluss der ATI auf die Entstehung und den Verlauf von IgE-abhängigen Nahrungsmittelallergien im Mausmodell zu untersuchen.

Methodik Zunächst wurden die Tiere für 4–6 Wochen auf einer definierten Zein (Maisprotein)-basierten Diät mit und ohne ATI, letztere entsprechend dem Konsum einer weizenbasierte Normalkost des Menschen (0,5–1,0 g ATI pro Tag), gesetzt. Anschließend erhielten je 10 Balb/c Mäuse eine Immunisierung mit Ovalbumin/Alum i. p. Nach 14 Tagen erfolgte eine orale Provokation mit dem Allergen (Ovalbumin).

Ergebnis Es entwickelten bis zum Ende des 14-tägigen Versuchs alle Tiere, die eine ATI-haltige Diät erhalten hatten, eine Allergie gegen Ovalbumin mit ausgeprägter Diarrhoe (100% der Tiere, in der ATI-freien Gruppe dagegen nur 20% der Tiere). Weitere Untersuchungen zeigten eine signifikante erhöhte Anzahl von Mastzellen im Jejunum (12,5 vs. 28,5/hpf) und eine verstärkte Mastzellaktivierung (mMCP-1 im Serum: 6,0 vs. 8,3 ng/ml) bei den Tieren mit ATI-haltiger Diät. Die Migration Dendritischer Zellen in die mesenterialen Lymphknoten war ebenfalls erhöht. Der Ovalbumin-spezifische IgE-Titer zeigte

hingegen keinen Unterschied. Diese Versuche zeigen, dass ATI die experimentelle Nahrungsmittelallergie, ohne Erhöhung der IgE-Reaktion, verstärken. Durch adjuvante Wirkung der ATI kommt es zu einer vermehrten Migration von Dendritischen Zellen und einer erhöhten Anzahl und Aktivierung von Mastzellen im Darm.

Schlussfolgerung Eine ATI-freie Diät könnte somit allergenunabhängig zu einer verminderten Symptomatik bei Nahrungsmittelallergien führen.

KV 093 Analyse Nahrungsantigen-spezifischer T-Zellen im peripheren Blut bei CED-Patienten

Autoren Rodríguez Sillke Y^{1,2}, Schumann M¹, Lissner D¹, Branchi F¹, Siegmund B¹, Glauben R¹

Institut 1 Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Deutschland; 2 Universität Potsdam, Institut für Ernährungswissenschaften, Nuthetal, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668731

Einleitung Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind Dysregulationen des mukosalen Immunsystems, welche vermutlich durch eine Kombination von genetischen Prädispositionen und Umweltfaktoren wie Mikrobiota oder Nahrungsantigenen ausgelöst werden. Zöliakie gehört ebenfalls zu den entzündlichen Darmerkrankungen, welche auf einer fehlgeleiteten Immunreaktion (Autoimmunreaktion) auf das Klebweizenprotein Gluten basiert. Der Verlust von intestinaler Toleranz und Barrierefunktion steht bei beiden Erkrankungen im Vordergrund.

Ziele Durch die Analyse Gluten-spezifischer T-Zellen im peripheren Blut von Zöliakie-Patienten soll eine neue Möglichkeit der Diagnose evaluiert werden. Korrespondierend dazu soll der Einfluss von Nahrungsmittelantigenen auf das Entzündungsgeschehen bei CED-Patienten untersucht werden. Weiterhin kann hiermit auch der Zustand der intestinalen Barriere in der Peripherie beurteilt werden.

Methodik Antigen-spezifische T-Zellen aus peripherem Blut von CED-Patienten werden nach Stimulation mit dem Nahrungsantigen Gliadin (Gluten), mittels Antigen-reactive T cell enrichment-Methode („ARTE“), welche auf einer vorherigen magnetischen Anreicherung von CD154⁺ exprimierenden Zellen basiert, analysiert.

Ergebnis Eine erhöhte Expression von Gluten-spezifischen T-Zellen konnte bei neudiagnostizierten sowie refraktären Zöliakie-Patienten festgestellt werden. Interessanterweise zeigten MC-Patienten ebenfalls eine erhöhte Frequenz an Gluten-spezifischen T-Zellen im Vergleich zu CU-Patienten und gesunden Kontrollen. Ebenfalls konnte bei diesen Patientengruppen eine erhöhte Expression an pro-inflammatorischen Zytokinen wie IFN-gamma und TNF-alpha sowie dem anti-inflammatorischen Zytokin IL-10 innerhalb der Antigen-spezifischen T-Zellen festgestellt werden.

Schlussfolgerung Eine Analyse der Antigen-spezifischen T-Zellen im peripheren Blut kann zu einer Charakterisierung von verschiedenen Patientengruppen innerhalb der CED-Patienten dienen. Aktiver MC sowie aktive Zöliakie sind geprägt durch Störungen in der intestinalen Barriere, was sich nun mittels peripherer Nahrungsantigen-spezifischer T-Zellen weiter analysieren lässt.

KV 094 Diagnosestellung der Refraktären Zöliakie: die Rolle der fluoreszenz-aktivierten Durchflusszytometrie intestinaler Lymphozyten

Autoren Branchi F¹, Itzlinger A¹, Tangemann P¹, Heldt C¹, Bojarski C¹, Daum S¹, Schneider T¹, Siegmund B¹, Moos V¹, Schumann M¹

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie u. Rheumatologie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668732

Einleitung Patienten mit Refraktärer Zöliakie (RCD) Typ II haben eine schlechte Prognose, da sie ein intestinales T-Zell-Lymphom (EATL) entwickeln kön-

nen. Es wurde vorgeschlagen, die RCD Typ II bereits als niedrig-malignes intraepitheliales Lymphom (Prä-EATL) einzustufen. Die durchflusszytometrische Analyse intestinaler Lymphozyten wurde als eine neue diagnostische Modalität zum Nachweis sog. aberranter ILS eingeführt.

Ziele

1. Nachweis aberranter ILS in einer Kohorte von Nicht-Zöliakie- und Zöliakie-Patienten mittels Durchflusszytometrie,
2. Korrelation klinischer RCD-Charakteristika und Vorhandensein aberranter ILS,
3. Daten zur diagnostischen Genauigkeit der Detektion aberranter ILS für RCD II/Prä-EATL.

Methodik Immunfärbung und durchflusszytometrische Analyse isolierter ILS aus Duodenalbiopsien von Patienten mit (i) RCD, (ii) unkomplizierter CD und (iii) klinisch gesunden Kontrollen. Aberrante ILS wurden mittels verschiedener Gating-Strategien (einschl. cytCD3+surfCD3-CD7+ und surfCD3-CD7+CD103+) definiert.

Ergebnis Insgesamt wurden 130 Durchflusszytometrien an 109 Patienten durchgeführt (42 Kontrollen, 21 aktive CD, 16 CD unter glutenfreier Diät (GFD) und 30 RCD). RCD-Patienten wurden zunächst hinsichtlich ihrer TCR-Klonalität gruppiert (clon+, n = 17; clon-, n = 13). Erhöhte aberrante IL-Zahlen stellten sich ausschließlich in der RCDclon+ Gruppe dar. Patienten mit Nachweis aberranter ILS zeigten ebenfalls eine signifikant schwerere Malabsorption. Ein Cut-Off von 11% ILS erlaubte die Identifizierung einer kleinen Gruppe von RCD mit hohem Risiko (n = 5), die als Prä-EATL klassifiziert wurden. Dabei traten jedoch auf Sensitivitätslücken zu Tage: ein Patient mit ulzerativer Jejunoileitis, der später ein EATL entwickelte, wurde nicht als Prä-EATL identifiziert. Ferner waren 2 overt EATL-Fälle falsch-negativ (d.h. overall-Sensitivität 67%, NPV 89%). Alternative, einfachere Gating-Strategien für aberrante ILS zeigten eine ähnliche Genauigkeit wie die Hauptstrategie.

Schlussfolgerung In der klinischen Praxis könnte die Durchflusszytometrie von aberranten ILS ein einfacher Prädiktor für hoch-Risiko-RCDs sein. Jedoch kann ihre Verwendung als einzige Diagnosestrategie zur Identifizierung einer RCD II/prä-EATL auch zu Fehldiagnosen führen.

KV 095 Der Einfluss von Gluten auf Kolitis Suszeptibilität und das adaptive Immunsystem

Autoren Bertram F¹, Hübener S¹, Garcia Perez L¹, Schaltenberg N¹, Brockmann L¹, Soukou S¹, Gagliani N², Huber S¹

Institut 1 Universität Hamburg, I Medizinische Klinik, Molekulare Gastroenterologie, Hamburg, Deutschland; 2 Universität Hamburg, I Medizinische Klinik, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668733

Einleitung & Ziel Der Zusammenhang von verstärkten gastrointestinalen Symptomen und glutenhaltiger Nahrung wird insbesondere von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) häufig geschildert. Trotz zahlreicher Untersuchungen bleibt die Pathologie der Nicht-Zöliakie Weizen Sensitivität (NZWS) bisher weitestgehend unverstanden. Unser Ziel war es daher, am Mausmodell den Einfluss von Gluten auf die Suszeptibilität und den Verlauf einer Colitis zu untersuchen. Des Weiteren wollten wir den Zusammenhang zwischen Weizenproteinen und Veränderungen des adaptiven Immunsystems beschreiben.

Methodik Wir verwendeten glutenfrei gezüchtete C57BL/6, Rag1^{-/-} und Il10^{-/-} Mäuse. Nach der Umstellung auf glutenhaltige Nahrung wurde eine akute oder chronische Darmentzündung induziert. Die Krankheitsaktivität beurteilten wir an Hand von Gewichtsverlauf und der endoskopischen Colitis Scores. Des Weiteren wurden Immunzellen aus Dünndarm, Dickdarm, Payer Plaques und mesenterischen Lymphknoten isoliert und per Durchflusszytometrie analysiert. Um die Relevanz im humanen zu bestätigen, untersuchten wir PBMCs von Patienten mit CED. Hierbei wurde die adaptive Immunantwort nach Stimulation mit verschiedenen Weizenproteinen untersucht. Die Bildung von

Antikörpern gegen Weizenproteine wurde mithilfe eines ELISA im Serum bestimmt.

Ergebnisse Erste Untersuchungen im Mausmodell bestätigten einen Zusammenhang zwischen glutenreicher Nahrung und einem schwereren Colitis Verlauf im Modell der akuten DSS-Colitis. Dieser zeigte sich sowohl im signifikant verschlechterten endoskopischen Score (7,5 vs. 10,5 p = 0,0036) als auch im stärkeren Gewichtsverlust (9% vs. 20% p = 0,0238) verglichen mit glutenfrei gehaltenen Kontrolltieren.

Die Untersuchungen des Patientenbluts gaben erste Hinweise darauf, dass insbesondere bei Patienten mit Morbus Crohn eine Sensibilisierung gegenüber unterschiedliche Weizenproteine stattfindet.

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die klinisch beschriebenen Effekte von Gluten im Mausmodelle nachvollzogen und untersucht werden können. Dies eröffnet Möglichkeiten zugrundeliegende Pathomechanismen der NZWS zu identifizieren.

KV 096 Detektion von lokalem, intestinal gebildeten IgE-Antikörpern gegen Lebensmittel bei Reizdarm und Effekt einer Antigen-spezifischen Diät auf den Reizdarm (IBS)-Typ, Schweregrad und Symptome

Autoren Raithehl M¹, Kruschke E¹, Kressel J¹, Albrecht H², Hotfiel K¹, Schultis H³, Hagel A⁴

Institut 1 Malteser Waldkrankenhaus St. Marien, Medizinische Klinik II, Erlangen, Deutschland; 2 Klinikum Neumarkt, Medizinische Klinik II, Neumarkt i. d. Opf., Deutschland; 3 Synlab Labor Weiden, Weiden i. d. Opf., Deutschland; 4 Praxisklinik Schwabach, Schwabach, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668734

Hintergrund und Ziele Die Diagnose des Reizdarms (IBS) basiert auf dem Vorliegen charakteristischer darmbezogener Symptome ohne pathologische Anomalien und erfordert den Ausschluss von Differentialdiagnosen. In dieser Studie wurde nach dem Vorliegen einer GI-Allergie gesucht, indem das intestinale IgE in der endoskopisch gesteuerten Darmlavage gemessen und durch Vermeidung der verursachenden Nahrungsmittelallergene behandelt wurde.

Methoden Von 60 konsekutiven Patienten erfüllten 36 die Rom III-Kriterien. Alle Patienten hatten eine Koloskopie mit segmentaler Lavage, um IgE-Antikörper gegen häufige Nahrungsmittelallergene nachzuweisen. IgE-positive Teilnehmer entfernten die jeweiligen Nahrungsmittel aus ihrer Ernährung. Anschließend wurden IBS-Symptome, Schweregrad und Rom III vor und nach Antigenvermeidung untersucht.

Ergebnisse 30/36 Patienten (83%) wurden IgE-positiv (U/mg Protein) in der segmentalen Lavage (>0,15) getestet, 47% von ihnen zeigten signifikant erhöhte IgE > 0,35, vs. 25% bei Kontrollen. Intestinales IgE (Median) war signifikant höher bei IBS (0,08U/mg, 0,01 – 0,45) im Vergleich zu Kontrollen 0,02U/mg; 0,00 – 0,11, p < 0,03). Erhöhtes IgE wurde gegen Weizenmehl (33%), Roggenmehl (11,1%), Rindfleisch, Nüsse und andere Allergene gefunden. Der IBS-SSS korrelierte nicht mit der gemessenen IgE-Menge. Nach der Diät zeigten 23% eine fast vollständige Remission der Symptome, und 50% zeigten eine deutliche Linderung mit einer 46%-Reduktion der IBS-Symptome. Nicht-Atopiker reagierten am besten auf die Eliminationsdiät. In allen IBS-SSS-Kategorien konnte eine signifikante Verbesserung (p < 0,0001) erreicht werden. Während die IBS-D-Gruppe zuvor die dominierende Gruppe war, machte sie nach der Diät nur noch 27% aus.

Diskussion Die endoskopisch gesteuerte segmentale Lavage ermöglicht den Nachweis von lokalem intestinale IgE, welches eine effektive Erweiterung der gängigen Allergiediagnostik-Tools darstellt. Lokal produziertes IgE erwies sich bei 73% der IBS-Patienten als klinisch nachweisbar, bestätigte die Nahrungsmittelsensitivität in dieser Population und zeigt den hohen Bedarf an individuell angepassten Diäten.

KV 097 Effekte eines digitalen Symptom- und Ernährungstagebuchs auf Symptomschwere und Lebensqualität beim Reizdarmsyndrom

Autoren [Brinkmann J¹](#), [Geigis L²](#), [Feist DTJ³](#)

Institut **1** Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland;

2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; **3** HiDoc

Technologies GmbH, Data Science, Berlin, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668735](#)

Einleitung Digitale Gesundheitsanwendungen konnten in vielen Bereichen der Medizin bereits therapeutische Wirksamkeit zeigen. In der Gastroenterologie sind entsprechende Anwendungen noch rar. Um die Behandlung des Reizdarmsyndroms (IBS) zu verbessern haben wir ein App-basiertes Symptom- und Ernährungstagebuch entwickelt und die Auswertung automatisiert.

Ziel Messung des Einflusses eines digitalen Symptom- und Ernährungstagebuchs auf die Symptomschwere und Lebensqualität bei IBS.

Methodik Rekrutierung, Intervention und Datenerfassung erfolgten über die App Cara der Firma HiDoc Technologies GmbH. Die Nutzer wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. An Tag 1 (Baseline) und Tag 28 ± 2 (Follow-up) füllten die Nutzer entweder den IBS-QOL-Fragebogen (Gruppe 1) zur Erfassung der Lebensqualität oder den IBS-SSS-Fragebogen (Gruppe 2) zur Erfassung der Symptomschwere aus. Es wurden nur App-Nutzer mit einer IBS-Diagnose inkludiert, die das Follow-up nach 28 ± 2 Tagen abgeschlossen haben. Während des Beobachtungszeitraums protokollierten die Nutzer täglich zusätzlich in der App ihre Beschwerden (Bauchschmerzen, Blähungen, Stuhlverhalten, Kopfschmerzen, andere Schmerzen) sowie Ernährung, Zyklus, Stimmung und Stress. Die App gab den Nutzern automatisiert individuelles Feedback zu ihren Einträgen.

Ergebnis *Gruppe 1 (Lebensqualität)*: 33 Probanden im Alter von 18 – 68 Jahren (ø 30,0 ± 10,3 Jahre; w: 91%) schlossen die Studie ab. Der IBS-QOL-Score verbesserte sich von 37,1 auf 45,6 Punkte nach 28 ± 2 Tagen ($p < 0,001$).

Gruppe 2 (Symptomschwere): 56 Nutzer im Alter von 18 – 63 Jahren (ø 33,6 ± 11,0 Jahre; w: 77%) nahmen am Follow-up nach 28 ± 2 Tagen teil. Der IBS-SSS-Score verbesserte sich von 272,9 auf 222,4 signifikant ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung Die Nutzung der App Cara geht mit einer Verbesserung der Symptomschwere und Lebensqualität einher. Ob dieser Effekt kausal auf die App-Nutzung zurückzuführen ist, sollte unter kontrollierten Bedingungen überprüft werden. Ferner gilt es zu untersuchen, wie man im klinischen Alltag von dem Einsatz der App profitieren kann.

KV 098 Entwicklung und Validierung eines Fragebogens (FIS-Q) zur einfachen Quantifizierung des FODMAP-Gehalts in der Ernährung

Autoren [Menge D¹](#), [Hedinger A¹](#), [Bertram F¹](#), [Wendt S¹](#), [Keller J¹](#), [Layer P¹](#), [Andresen V¹](#)

Institut **1** Israelitisches Krankenhaus Hamburg, Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668736](#)

Einleitung Die low-FODMAP-Diät (LFD) hat sich als ernährungstherapeutisches Konzept für die Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) etabliert. Die Komplexität des FODMAP-Gehalts in Nahrungsmitteln erschwert jedoch die schnelle Einschätzung der FODMAP-Aufnahme vor und während der LFD, was für die Prognose des Therapieerfolgs relevant wäre.

Ziel war daher die Entwicklung eines Fragebogens zur schnellen und einfachen objektiven Quantifizierung des FODMAP-Gehaltes in der Ernährung anhand eines Scores (FODMAP-Intake-Score, FIS).

Methodik Auf Basis der Lebensmittelliste des „Low-FODMAP Diet Booklets“ der Monash University, Melbourne, wurde ein Verzehrshäufigkeits-Fragebogen mit einem Bewertungssystem für den FODMAP-Gehalt (niedrig, mittel, hoch) erstellt. Zur Überprüfung der Anwendbarkeit des Fragebogens (FIS-Q) und der Ermittlung von Normwerten wurde dieser 40 Gesunden zum Ausfüllen ausgehändigt. Bislang füllten zudem 11 RDS-Patienten den FIS-Q vor einer ge-

planten LFD aus, vier davon zusätzlich nach vierwöchiger LFD (Work in progress).

Ergebnisse Für die Ermittlung der Normwerte konnten vollständige FIS-Q von 20 Gesunden (65% weiblich, mittleres Alter 27) ohne spezielle Diätgewohnheiten ausgewertet werden. Der mittlere FIS betrug 48 (SD ± 8,5). Als Normbereich (ermittelt anhand der 2,5%/97,5% Perzentilen) ergab sich 31 – 66. Frauen hatten einen höheren FIS als Männer (51 vs. 43; $p = 0,12$). Bei 11 RDS-Patienten (91% weiblich, mittleres Alter 46) betrug der mittlere FIS vor LFD 25 (SD ± 10). Der bei vier RDS-Patienten zusätzlich ermittelte FIS-Wert nach vierwöchiger LFD war jeweils deutlich gesunken auf Werte < 10 .

Schlussfolgerung Der FIS-Q eignet sich zur einfachen und schnellen Quantifizierung des FODMAP-Gehalts in der Ernährung. Bei Gesunden zeigt sich ein Trend zu einem höheren FIS bei Frauen. Der niedrigere FIS-Wert bei RDS-Patienten deutet auf eine bereits erfolgte Ernährungsanpassung zur Meidung von Symptom-Trigger hin. Durch eine gezielte LFD gelingt trotzdem noch eine deutliche FIS-Senkung. Das belegt auch die Eignung des FIS-Q als Instrument zur Verlaufskontrolle und Überprüfung der LFD-Adhärenz. Inwieweit die FIS-Verläufe mit dem therapeutischen Ansprechen auf die LFD korrelieren, wird derzeit an größeren Kollektiven evaluiert (work in progress).

KV 099 Einsatz einer spezifischen Ernährungstherapie (SIBO-Diät) zur Behandlung einer bakteriellen Dünndarm-Überwucherung (SIBO)

Autoren [Menge D¹](#), [Nannen-Ottens S²](#), [Hedinger A¹](#), [Castell C von²](#),

[Ludewig E²](#), [Wendt S¹](#), [Klump J²](#), [Keller J¹](#), [Peter L¹](#), [Andresen V¹](#)

Institut **1** Israelitisches Krankenhaus Hamburg, Medizinische Klinik, Hamburg,

Deutschland; **2** Hochschule für angewandte Wissenschaften, Institut für

Ökotrophologie, Hamburg, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668737](#)

Einleitung Die bakterielle Überwucherung des Dünndarms (SIBO) ist ein zunehmend erkanntes klinisches Problem. Sie führt zu RDS-artigen Beschwerden und kann mittels eines Glukose-H₂-Atemtests (G-AT) nachgewiesen werden. Zu den Risikofaktoren zählen u.a. anatomische oder physiologische Barriere-Störungen. Therapie-Standard bei SIBO ist derzeit das Antibiotikum Rifaximin (in D „off-label“), das aber nur in 70,8% der Fälle effektiv ist und mit Nebenwirkungen einhergehen kann [1]. Zudem machen häufige Rezidive bei oft fortbestehenden Risiko-Faktoren wiederholte Antibiotika-Gaben erforderlich. Ziel war daher die Entwicklung einer alternativen Behandlungs-Option der SIBO in Form einer gezielten Ernährungstherapie: der SIBO-Diät.

Methodik Basierend auf einer bei SIBO als effektiv beschriebenen Formel-Diät [2] und unter Einbindung von Konzepten der low-FODMAP-Diät, für die eine Reduktion und Modulation der Mikrobiota belegt ist, haben wir eine gezielte SIBO-Ernährungstherapie entwickelt, die wir Patienten mit SIBO-Nachweis als alternativen Behandlungsversuch anbieten. Zur Erfassung der Wirksamkeit dienen Symptomtagebücher und ein G-AT nach der Diät.

Ergebnisse Bislang liegen uns Kontroll-Ergebnisse für 9 SIBO-Patienten (89% weiblich, mittleres Alter 44) vor, die statt Antibiotika die Diät durchgeführt haben. Die Patienten hatten vor der Therapie täglich Bauchschmerzen und Blähungen und im Mittel 2 weiche Stuhlgänge. Nach der SIBO-Diät hatten 55% der Patienten einen negativen G-AT und 75% eine befriedigende Besserung ihrer Symptome. 100% der Patienten gaben eine regelmäßige Einhaltung der Ernährungsempfehlungen an. Weitere Patienten führen die Diät derzeit durch (work in progress).

Schlussfolgerung Die vorläufigen Ergebnisse deuten an, dass die SIBO-Diät bei einem relevanten Teil der Patienten zu einer Eradikation der SIBO und zu einer Linderung der Beschwerden führen kann. Angesichts der häufigen SIBO-Rezidive und der dadurch erforderlichen wiederholten Antibiotika-Gaben mit möglichen assoziierten Problemen (Nebenwirkungen, Resistenz-Entwicklungen, teure Off-Label-Behandlung) könnte diese Diät perspektivisch manchen Patienten einen alternativen Behandlungsversuch bieten.

Literatur [1] Gatta L, Scarpinato C. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:604–616

[2] Pimentel M et al. *Dig Dis Sci* 2004;49:73–77

KV 100 Transitionseffizienz und Transferintervall bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten

Autoren Köhler JP¹, Allo RS¹, vom Dahl S¹, Santosa D¹, May P¹, Keitel-Anselmino V¹, Ensenauer R², Schlune A², Thimm E², Mayatepek E², Häussinger D¹

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

2 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland

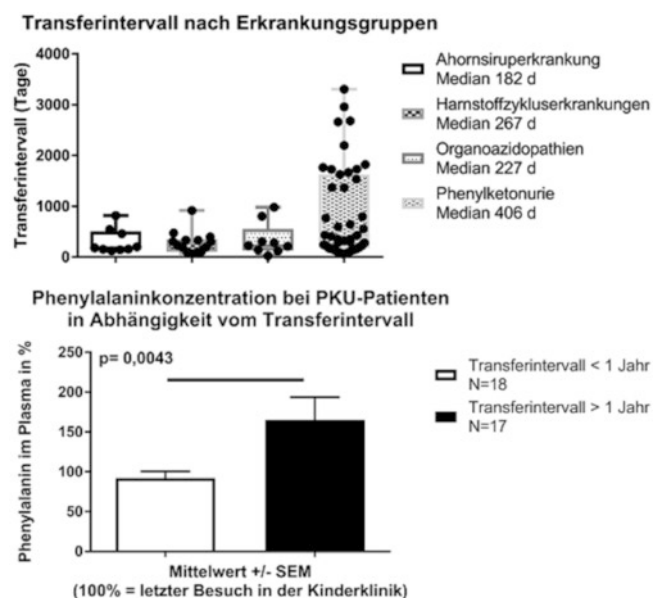
DOI 10.1055/s-0038-1668738

Einleitung Daten zur Transition (Übergang Kinderklinik-Erwachsenenmedizin) bei Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten („inborn errors of metabolism“, IEM) fehlen weitgehend. Therapeutische Ziele bei IEM sind oft gut definierbar (Bsp. [Phe] im Plasma < 600 µmol/l bei Phenylketonurie (PKU)). Als Transition bezeichnet man den mehrjährigen Zeitraum des Übergangs Adoleszenz-Erwachsenenmedizin. Transfer ist der konkrete Zeitpunkt des Übergangs mit Wechsel der Behandlungsverantwortung auf Gastroenterologen.

Ziel Die Effizienz einer strukturierten Transition in einer monozentrischen retrospektiven Analyse zu untersuchen.

Methoden 75 Transitionspatienten aus dem Düsseldorfer Zentrum mit vollständigen Daten wurden untersucht. Hierzu wurde retrospektiv bei Patienten mit MSUD (Ahornsirupkrankheit), UCD (Harnstoffzyklusdefekten), OA (Organoazidurien) sowie der PKU das Transferintervall (Zeitraum „last visit“ Kinderklinik-„first visit“ Gastroenterologie) bestimmt. Die Erreichung therapeutischer Ziele wurde anhand von Biomarkern (Metabolitkonzentrationen in Serum/Plasma/Urin) ermittelt.

Ergebnis Das Transferintervall bei UCD lag bei 267 d (Median), bei Organoazidopathien bei 227 d sowie bei MSUD bei 182 d. Die Stoffwechseleinstellung der MSUD war nach erfolgreichem Transfer vergleichbar ($p = 0,9533$), ebenso für OA und UCD. Das Transferintervall für die PKU war gegenüber diesen Krankheitsgruppen verlängert (406 d, $p = 0,012$). PKU-Patienten, deren Transferintervall > 1 Jahr war, zeigten eine schlechtere Stoffwechseleinstellung als Patienten mit einem Transferintervall < 1 Jahr ($p = 0,0041$).



► Abb. 1 Zusammenfassung der Transferdaten

Schlussfolgerung Das Transferintervall lag bei MSUD, UCD sowie OA in einem akzeptablen Bereich, bei vergleichbarer guter Stoffwechseleinstellung. Der Subgruppenvergleich innerhalb der PKU zeigt eine signifikante Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung bei späterer Präsentation. Die Befunde unterstreichen die Notwendigkeit einer strukturierten Transition.

Pankreas

Pankreas: Sternzellen, Stammzellen, Regeneration Freitag, 14. September 2018, 14:35 – 15:55, 21a

KV 101 PPDPF impacts pancreatic progenitor cell formation derived from human pluripotent stem cell

Autoren Breunig M¹, Hohwieler M¹, Seufferlein T¹, Glöckner J², Liebau S², Kleger A³

Institute 1 Department of Internal Medicine 1, Ulm University Hospital, Ulm, Deutschland; **2** Tübingen University, Tübingen, Deutschland;

3 Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin 1, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668739

Given their capability to differentiate into every cell type of the adult human body, human embryonic stem cells (hESCs) provide a unique platform for developmental studies and regenerative medicine. The generation of pancreatic progenitor (PP) cells from pluripotent stem cells follows the sequential induction of virtually pure definitive endoderm (DE), foregut endoderm (GTE) and pancreatic endoderm (PE). We have recently reported the generation of a novel three-dimensional pancreatic organoid culture system that generates functional acinar-/ductal-like structures from pluripotent stem cells (Hohwieler et al, *GUT*, 2016). In the current study we implemented this culture system to understand the role of pancreatic progenitor differentiation and proliferation factor (PPDPF), a signalling molecule, whose orthologue *Xdpf* is involved in pancreatic differentiation in the zebrafish. *CrisprCas9* technologies were used to ablate PPDPF in human embryonic stem cells, while a transient mRNA transfection approach allowed us timed over expression to study the role of both loss and gain of PPDPF function during pancreatic differentiation. First, a limited role of PPDPF was observed until the PE stage, while PP formation was strongly diminished as shown by immunostaining and FACS analysis. Next, RNA-sequencing of entire transcriptomes was performed followed by gene mining and gene set enrichment analysis to further substantiate our findings of altered capacity to form pancreatic progenitors. Finally, we were seeking for the mechanism of PPDPF, a small signalling peptide, harbouring several protein-protein interaction domains. To do so, we performed mass spectrometry using tagged PPDPF in Hek293 but also Panc1 cells. Indeed, we found a set of candidates e.g. the cancer-testis protein *MAGED2* to impact the role of PPDPF during pancreatic development. Thus, we report a novel signalling molecule playing a critical role during human pancreas development based on a pluripotent stem cell differentiation platform.

KV 102 Etablierung und Aktivierung von Sphäroiden hepatischer und pankreatischer Sternzellen

Autoren Mielke S¹, Wissniowski T², Gress T², Bartsch D¹, Di Fazio P¹

Institut 1 Klinik für Viszeral Thorax und Gefäßchirurgie, UKGM Marburg, Marburg, Deutschland; **2** Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Marburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668740

Einleitung Humane Sternzellen gelten als mitwirkend an der Entstehung einiger Krankheiten. So sind sie auch an dem fibrotischen bzw. zirrhotischem Umbau von Organgewebe in der Leber beteiligt und fördern die Tumorentstehung. Das Pankreas verfügt ebenfalls über Sternzellen, die die Tumorbildung mittels spezieller Autophagiemechanismen begünstigen. Bisher war un-

bekannt, dass die pankreatischen und hepatischen Sternzellen in der Lage sind in einer 3D-Monozellkultur Sphäroide zu bilden. Diese werden genutzt um die adhäsionsvermittelten Signaltransduktionen in einer organähnlicheren funktionellen Einheit besser nachvollziehen zu können als in 2D-Zellkulturen.

Ziele Hier wurden 3D-Monozellkulturen aus hepatischen und pankreatischen Sternzellen etabliert, ihre Aktivierung durch den Transforming Growth Factor beta 1 untersucht und außerdem die Expression des Toll like Rezeptor 5 beobachtet.

Methodik Es wuchsen jeweils Sphäroide hepatischer LX-2 Zellen und HPSC 2.2 (Human Pancreatic Stellate Cells) einzeln auf Agarose in 96-Well Platten. Am 3. Tag wurden sie für 48 Stunden mit 2,5 ng/ml TGF-beta 1 behandelt. Ein Nachweis bekannter Aktivierungsmarker erfolgte anhand von RT-qPCR. Die Morphologie wurde mittels Kontrastphase Mikroskopie verglichen.

Ergebnisse LX-2 Sternzellen und HPSC Sternzellen bildeten Sphäroide, welche am 3. Tag einen Durchmesser von 300 Mikrometer (LX-2) bzw. 350 Mikrometer (HPSC) besaßen. Sphäroide beider Zelltypen zeigten eine hochregulierte Expression des RNA-Transkripts des Aktivierungsmarkers Kollagen 1 (COL1A1) nach Behandlung mit TGF-beta 1. Bei der weiteren Untersuchung von ACTA2 und SNAI 1 (Zinc Finger Protein SNAI 1) konnten außerdem erhöhte Transkripte bei HPSC Sphäroiden nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse verdeutlichen anhand eines realistischen Modells durch Sphäroide die Aktivierung humaner Sternzellen durch TGF-beta 1. Die Rolle des TLR 5 Rezeptor wird in diesem Zusammenhang weiter untersucht, im Vergleich zu bisher erfolgten Modellen an mono-layer Zellkulturen, um die Verbindung zwischen Immunsystem und Sternzellen erklären zu können. Es könnte sich um ein neues Ziel bei gastrointestinalen Erkrankungen handeln.

KV 103 Induktion des Autophagie-assoziierten Zelltodes durch Histon-Deacetylase Inhibition in pankreatischen neuroendokrinen Tumorzellsphäroiden

Autoren Matrood S¹, Wissniewski T², Wiese D¹, Griesmann H³, Egidi M³, Wanzel M⁴, Stiewe T⁴, Buchholz M⁴, Gress T², Bartsch D¹, Di Fazio P¹

Institut 1 Klinik für Viszeral Thorax und Gefäßchirurgie, UKGM Marburg, Marburg, Deutschland; 2 Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Marburg, Deutschland; 3 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Halle, Halle, Deutschland; 4 Zentrum für Tumor- und Immunbiologie (ZTI), Philipps Universität Marburg, Marburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668741

Einleitung Die Inzidenz neuroendokriner Tumore des Pankreas (PNET) stieg in den letzten Jahren. Neben der chirurgischen Resektion und palliativen Therapie wurde noch keine effektive Therapie entwickelt.

Ziele In diesem Projekt wird die Rolle der Autophagie und seine Mechanismen, insbesondere die Induktion des Autophagie-assoziierten Zelltodes, in pankreatischen neuroendokrinen Tumorzellsphäroiden und pankreatischen Sternzellsphäroiden untersucht.

Methodik In BON1, HMEG2725 (PNET), HPSC2.2 (Human pancreatic stellate cells) Sphäroiden werden Autophagiemarker nach 72h Behandlung mit 100pM Bafilomycin (v-ATPase Inhibitor) und 10nM Panobinostat (Histon-Deacetylase Inhibitor) durch Western Blot und RT-qPCR bestimmt. Bestimmung der Autophagieaktivität in GFP-RFP-LC3B transfizierten BON1 und HPSC2.2 durch Fluoreszenzmikroskopie nach Behandlung.

Ergebnisse BON1 und HMEG Sphäroide zeigen unter Panobinostat eine signifikant erhöhte Expression der Autophagie-Markertranskripte BECN1, MAP1LC3B, SQSTM1, UVRAG, TFEB und PRKAA. In HPSC Sphäroiden verursacht Panobinostat eine Senkung der BECN1 und TFEB Transkripte. Unter Bafilomycin ist die Markerexpression in BON1, HMEG und HPSC stabil. BON1 zeigt eine schwache p-AMPK Expression, die unter Panobinostat noch weiter gesenkt ist. Bei HMEG wird durch Panobinostat sowohl p-AMPK als auch AMPK vermindert. HPSC zeigt weder eine Expression von AMPK noch p-AMPK.

Panobinostat verursacht in BON1 nur eine Reduktion von MAP1LC3B Protein und in HMEG den Abbau von p62 und eine stark erhöhte UVRAG Proteinexpression. Unter Bafilomycin sind kaum Veränderungen in der Proteinexpression erkennbar, bis auf eine erhöhte p-AMPK-alpha Aktivität in HMEG. Panobinostat verursacht in BON1 eine Senkung/Erhöhung der grün/rot Fluoreszenz, die einen ausgereiften Autophagieprozess zeigt. In HPSC ist diese Fluoreszenzveränderung nicht zu sehen.

Schlussfolgerung Autophagie liegt in PNET Sphäroiden basal vor und kann durch Histon-Deacetylasen Inhibition im hohen Maße aktiviert werden und in Autophagie-assoziierten Zelltod übergehen. In HPSC Sphäroiden ist die Autophagie inaktiv und kann nicht durch den Histon-Deacetylasen Inhibitor aktiviert werden.

Der Mechanismus der Autophagie ist in PNETs AMPK-alpha unabhängig und könnte ein Ziel für zukünftige Therapien sein.

KV 104 Charakterisierung von epigenetischen Modulatoren in pankreatischen Neuroendokrinen Tumorzellen

Autoren Kleilein J¹, Michl P¹, Krug S¹

Institut 1 Universitätsklinikum Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin I, Halle, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668742

Einleitung Pankreatische Neuroendokrine Tumore (PanNETs) stellen eine seltene und heterogene Tumorentität dar. Neue Genomweite Sequenzierungen zeigten eine hohe Rate an Mutationen unter Genen von epigenetischen Modulatoren. Unter den aktuell zur Verfügung stehenden antiangiogenen Behandlungsstrategien entwickeln PanNETs häufig sekundäre Resistenzen und verändern die Somatostatinrezeptor (SSTR) Expression.

Ziele Evaluierung der Effekte von Histondeacetylase-Inhibitoren (Panobinostat, Valproat) und DNA-Methyltransferase-Inhibitoren (Azacitidine) in pankreatischen neuroendokrinen Tumorzellen.

Methoden Funktionelle Effekte und Veränderungen auf Signalkaskaden und Differenzierungsstatus in humanen Bon1 und QPG1 Zellen wurden anhand von Proliferations-Assays, Western Blot-Analysen, RT-qPCR und FACS-Analysen evaluiert.

Ergebnisse Unter den HDAC- und DNMT Inhibitoren zeigte Panobinostat die ausgeprägtesten antitumoralen Effekte mit Induktion von Zellzyklusarrest und Apoptose, wie mit FACS, PARP-Spaltung und Annexin V Induktion gezeigt werden konnte. Dies war auf Signalebene mit Modulation von Zellzyklusproteinen (Cyclin D1 und CDK4), Proliferationsmarkern (PCNA) und verringerter Proteinsynthese (rPS6 und eIF4E). Die Effekte von Panobinostat zeigten sich Konzentrations-abhängig bereits ab einer Dosis von 10nM und wurden durch den Nachweis einer ubiquitär steigenden Acetylierung bestätigt. Zusätzlich regulierte Panobinostat die SSTR Expression in den neuroendokrinen Zellen, was zu einem Expressionsanstieg von SSTR2 und -5 führte. Im Gegensatz zum HDAC Inhibitor Panobinostat zeigten Azacitidine und Valproat keine signifikanten Effekte auf Proliferation und Apoptose, führten allerdings ebenso zu einer Hochregulation der SSTR Expression.

Schlussfolgerung Die Modulation des epigenetischen Acetylierungsstatus durch den HDAC Inhibitor Panobinostat führt zu einem ausgeprägten antitumoralen Effekt und erhöht die Somatostatinrezeptor-Expression. Die HDAC Inhibition stellt somit eine vielversprechende Strategie für Kombinationstherapien mit Angiogenese-Inhibitoren und Somatostatin-Analoga in pankreatischen Neuroendokrinen Tumoren dar, die präklinisch und klinisch in vivo evaluiert werden sollte.

KV 105 Mesenchymal Wt1 positive stellate cells represent a source of the fibrotic response in pancreatitis

Autoren Regel J¹, Benitz S¹, Beyer G¹, Dreyer T², Teller S², Mayerle J¹, Steiger K³, Esposito I⁴, Kleeff J⁵, Michalski CW⁵

Institute 1 Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland; 2 Klinikum Rechts der Isar der TU München, München, Deutschland; 3 Institut für Pathologie, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland; 4 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; 5 Chirurgische Klinik, Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668743

Introduction Severe pancreatitis is accompanied by a strong fibrotic response characterized through the presence of activated myofibroblasts. Beside hematopoietic stem cells and resident fibroblasts, pancreatic stellate cells are traded as the main cell population giving rise to activated myofibroblasts. The origin of myofibroblasts is highly under debate and so far not successfully clarified. In vivo evidences that stellate cells are predominantly responsible for the stromal reaction are still missing.

Aim The aim of the project was the lineage tracing of pancreatic stellate cells.
Methods We performed lineage-tracing experiments in Wt1Cre^{ERT2};LSL-td-Tomato mice and analyzed the fibrotic response after caerulein treatment and pancreatic duct ligation. Wt1 positive cell identity, localization and quantification were determined with immunohistochemistry and immunofluorescence staining as well as FACS analyses.

Results We identified a periacinar stellate cell population, which is positive for Wt1Cre expression. Induction of cerulein-mediated pancreatitis associated with a fibrotic reaction lead to a slightly elevated number of Wt1-positive cells indicating that Wt1-positive cells represent only a minor cell population of alpha-Sma positive myofibroblasts. However, after duct ligation an increasing number of Wt1-positive cells can be found in the myofibroblast population. Nevertheless, isolated pancreatic fibroblasts from cerulein-treated mice show an elevated number of Wt1 positive cells compared to untreated control mice and a strong myofibroblast activation of Wt1 positive cells is discovered under cell culture conditions.

Conclusions Based on our lineage tracing data, we consider that Wt1-positive pancreatic stellate cells represent a source of mesenchymal cells, which are responsible for the fibrotic reaction in vivo. However, the quantity of Wt1-positive cells in the myofibroblast population highly depends on the model of fibrosis. Similarly, Wt1-positive stellate cells demonstrate a high capacity of myofibroblast formation in vitro.

KV 106 Bedeutung exosomaler microRNAs beim Pankreasadenokarzinom

Autoren Dhayat SA¹, Ströse AJ¹, Flammang I¹, Reese M¹, Pascher A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Münster, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668744

Einleitung Die Prognose des duktales Pankreasadenokarzinoms (PDAC) bleibt schlecht. Dies liegt nicht zuletzt an fehlenden Biomarkern mit Diagnose im fortgeschrittenen Tumorstadium. Der prognostische Wert zirkulierender microRNAs beim PDAC konnte bereits gezeigt werden.

Ziele Inwiefern exosomale microRNAs als liquid biopsy Marker geeignet sind, ist Gegenstand dieser Studie.

Methodik Gewebe- und Blutproben von 121 Patienten mit PDAC UICC Stadium 2–4, chronischer Pankreatitis und gesunden Probanden wurden prospektiv zwischen 2014 und 2016 gesammelt. Eine Auswahl prognostischer microRNAs wurde mittels qRT-PCR in makrodisseziertem Tumorgewebe, Blutserum und Serum-Exosomen analysiert. Zielproteine deregulierter microRNAs wurden mittels Western Blot untersucht. Die microRNA Expression wurde mit klinisch-pathologischen und Überlebens-Daten korreliert.

Ergebnis Besseres Gesamtüberleben der PDAC Patienten korrelierte mit einem geringeren Tumorstadium ($p=0,001$) und -grading (0,012). Hauptsächlich die Expression der microRNA-200b zeigte eine signifikante Herabregulation im Tumorgewebe ($p=0,001$) mit inverser Hochregulation im Serum ($p=0,38$) und in Serum-Exosomen ($p=0,01$) gegenüber gesunden Probanden und Patienten mit chronischer Pankreatitis. Dementsprechend zeigte sich eine erhöhte Expression von ZEB-1 als Regulator von microRNA-200b im Tumorgewebe. Exosomale microRNA-200b konnte gut zwischen PDAC und nicht-PDAC unterscheiden mit einer Fläche unterhalb der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUC) von 0,865 ($p=0,001$). Eine erhöhte exosomale microRNA-200b Expression ging mit einer verbesserten Progressions-freien Überlebensrate einher ($p=0,04$).

Schlussfolgerung Exosomale microRNA-200b könnte als diagnostischer und prognostischer Marker beim PDAC dienen. Die multizentrische Validierung steht aus.

KV 107 Evaluation eines Metabolom-Tumormarker-Panels bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas und chronischer Pankreatitis

Autoren Fahlbusch T¹, Buchholz M², Majchrzak-Stiller B², Braumann C¹, Uhl W¹

Institut 1 Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bochum, Deutschland; 2 Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Forschungslabor, Bochum, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668745

Einleitung Das duktales Adenokarzinom (PDAC) des Pankreas zeichnet sich durch unspezifische Symptomatik sowie durch eine schlechte Prognose aus. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung können nur wenige Patienten einer kurativen Behandlung zugeführt werden. Insbesondere in Risikokohorten-zum Beispiel bei Patienten mit chronischer Pankreatitis-ist die Diagnosefindung erschwert. Der Tumormarker CA 19–9 gilt als etabliert, weist jedoch Nachteile auf. Durch ein neues Multimarker-Panel soll die Erkrankung früher und einfacher diagnostiziert oder ausgeschlossen werden können.

Ziele Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind die Metabolite korrekt identifiziert und der sich ergebende MetaScore bei den PDAC-Patienten erhöht?
2. Lässt sich ein Grenzwert berechnen, ab welchem der MetaScore als erhöht gilt?
3. Kann man mithilfe des MetaScores eine Diagnose stellen? Wie sicher ist die Diagnosestellung?
4. Lässt sich der Krankheitsverlauf prognostizieren?

Methodik Es handelt sich um eine Multicenterstudie, die der Identifikation von peripheren Metaboliten des Pankreaskarzinoms dient. Die Ergebnisse der Studie und der sich daraus ergebende MetaScore wurden in dieser Untersuchung re-evaluiert und um verschiedene Patientencharakteristika und klinische Verläufe erweitert.

Ergebnis Am St. Josef-Hospital wurden insgesamt 192 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der MetaScore war bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom signifikant höher ($p<0,001$) als bei Patienten mit einer chronischen Pankreatitis oder der Kontrollgruppe. Störgrößen konnten nicht identifiziert werden. Es wurden für den neuen Marker eine Sensitivität von 86,2% und eine Spezifität von 84,8% errechnet. Der positive Vorhersagewert liegt bei symptomatischen Patienten bei 95,3%.

Schlussfolgerung Durch den MetaScore ergibt sich ein vielversprechender Ansatz in Kombination mit der konventionellen Diagnostik ein PDAC mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vorherzusagen oder auszuschließen. Somit könnte in Zukunft die Gestaltung von Therapiekonzepten grundlegend vereinfacht werden.

KV 108 Expression des EWS/FLI-1 Onkogens in pankreatischen Azinzellen führt zur einer Ausbreitung von Adipozyten im Pankreas

Autoren Sunami Y¹, Regel I², Kong B³, Raulefs S³, Michalski C¹, Kleeff J¹
Institut 1 Universitätsklinikum Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie, Halle, Deutschland; 2 Klinikum der Universität München, Ludwigs-Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland; 3 Klinikum Rechts der Isar der TU München, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668746

Einleitung Ewing Sarkome (EWS) sind bösartigen Tumoren, die entweder vom Knochen oder vom Weichgewebe ausgehen. Die EWS-Fälle weisen bestimmte Chromosomenveränderungen auf, an denen das EWS-Gen auf Chromosom 22 beteiligt ist. In den meisten Fällen liegt eine Translokation zwischen dem EWS-Gen und dem ETS-Familien Gen *Friend Leukemia Insertion (FLI1)* auf Chromosom 11 vor. Das Onkofusionsprotein EWS/FLI1 hat die DNA-bindende Fähigkeit von FLI-1 aber wird von dem Promotor des EWS-Gens reguliert. Es wurde bereits gezeigt, dass EWS/FLI1 zur Transformation der Zellen des Knochenmarks oder mesenchymaler Vorläuferzellen führt, und für die Tumorentwicklung eine entscheidende Rolle spielen kann.

Ziele Das Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkung der chromosomalen Translokation sowie des EWS/FLI1 Onkofusionsproteins auf pankreatischen Erkrankungen zu untersuchen.

Methodik Um die Rolle von EWS/FLI1 Onkofusionsprotein in pankreatischen Zellen zu charakterisieren, haben wir eine knock-in Mauslinie *ROSA26 EWS/FLI1* mit der *Ptf1-cre* Transgenlinie, in der die Cre-Rekombinase im prepankreatischen Entoderm und Vorläuferzellen sowie in exokrine Pankreas-Zellen exprimiert wird, gekreuzt. Die ROSA26 EWS/FLI1 Linie enthält eine Lox-Stop-Lox (LSL) Sequenz. Unter Anwendung des Cre/loxP-Rekombinationssystems wird die gezielte Expression von EWS/FLI1 in Pankreaszellen erreicht.

Ergebnis Die pankreatische Expression von EWS/FLI1 allein ist für die Krebsentstehung nicht ausgereichend (Beobachtung bis zu 18-Monaten). Dahingegen führt die pankreatische Expression des Onkofusionsproteins zu einer Anreicherung von adipose differentiation-related proteins (ADRP, perilipin 2)-positive Fettzellen, so dass fast das ganze exokrine sowie endokrine Zellkompartiment durch Adipozyten ersetzt wird.

Schlussfolgerung Das EWS/FLI1 Onkofusionsprotein kann das Differenzierungsprogramm der Zellen modulieren. Im Pankreas, kann die Expression von EWS/FLI1 zu einer Adipogenese der pankreatischen Vorläuferzellen führen, anstatt zur Differenzierung in exokrine Pankreaszellen. Zwar konnten wir keine Tumorentwicklung durch die EWS/FLI1 Expression im Pankreas nachweisen, jedoch ist es möglich, dass EWS/FLI1 durch die Störung des zellulären Differenzierungsprogramms die Tumorentwicklung beeinflusst.

KV 109 Geschlechtsspezifische Regulation der chronischen Pankreatitis im Mausmodell

Autoren Berninger A¹, Kowalska M¹, Görgülü K¹, Lesina M¹, Ai J¹, Karpathaki AF¹, Kabacaoglu D¹, Ciecieski K¹, Kaya-Aksoy E¹, Schmid RM¹, Algül H¹, Diakopoulos KN¹
Institut 1 Klinikum rechts der Isar, II. Medizinische Abteilung, Gastroenterologie, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668747

Einleitung Die chronische Pankreatitis ist eine progressive fibrosierende Zerstörung der Bauchspeicheldrüse, die häufiger in Männern als in Frauen aufzutreten kann. Autophagie beschreibt die lysosomale Degradation von intrazellulären Aggregaten und ist an der Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase beteiligt. Unsere vergangenen Arbeiten haben gezeigt, dass pankreas-spezifischer Verlust des Autophagie-assoziierten Gens 5 (*Atg5*) zur Schädigung des exokrinen und endokrinen Pankreasgewebes im Sinne einer chronischen Pankreatitis führt. Überraschenderweise ist diese Schädigung geschlechtsab-

hängig und kann nur in Männchen beobachtet werden. Unsere nachfolgenden Arbeiten sollen den Einfluss des Geschlechts auf die chronische Pankreatitis näher untersuchen.

Methodik Geschlechtsabhängige Regulation der chronischen Pankreatitis wird in Mäusen nach pankreasspezifischer Deletion von *Atg5* (*A5*) untersucht und mit Wildtypen (*A5^{F/F}*) verglichen. Kastrationen an weiblichen sowie männlichen Mäusen sollen Hormonentzug rekapitulieren während eine Behandlung mit Estradiol bzw. Testosteron-haltiger Diät die jeweilige Hormonsupplementierung darstellen soll. Serumanalysen sowie mechanistische Untersuchungen werden die Interaktion von Geschlecht und chronischer Pankreatitis näher dokumentieren.

Ergebnis Geschlechtsspezifischer Vergleich von *A5* Mäusen zeigte, dass männliche im Vergleich zu weiblichen Mäusen mehr Gewebeschädigungen, Inflammation, zellulären/oxidativen Stress aufweisen sowie eine geringere Überlebenszeit haben. Des weiteren induziert Autophagiedefizienz Veränderungen in der Transkription von Sexualhormon-abhängigen Genen. Überraschenderweise, führt die Kastration von männlichen Mäusen zur Erneuerung des exokrinen Pankreasgewebes. Eine zeitgleiche Hormonsubstitution durch Estradiol zeigt eine zusätzliche schützende Wirkung auf endokrine Inselzellen.

Schlussfolgerung Unsere ersten Ergebnisse weisen auf eine geschlechtsabhängige Regulation der chronischen Pankreatitis hin, welche durch die Gabe von Hormonen beeinflusst werden kann. Weitere Analysen zielen darauf hin den Mechanismus aufzuklären und eine Anwendung in der Klinik zu finden.

KV 110 Functional genomic screening during somatic cell reprogramming identifies Dkk3 as a roadblock of pancreatic regeneration

Authors Gout J¹, Perkhofor L¹, Seufferelein T¹, Frappart P¹, Kleger A¹
Institute 1 Department of Internal Medicine 1, Ulm University Hospital, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668748

The reprogramming process partly eliminates disease- and aging-associated phenotypes, inducing a „partial cure“ or „rejuvenation“ in pluripotent stem cells as shown in studies using somatic cells from centenarians or chronically sick patients as templates. Interestingly, adult stem cells share common features with their pluripotent counterparts, such as differentiation potential and self-renewal, and at least partially share certain molecular programs. Thus, we propose that studying somatic cell reprogramming could serve as a tool to gain valuable insights into adult stem cell fitness and organ regeneration. As logical consequence we have successfully applied a straightforward functional genomics approach using RNA-interference techniques during iPS formation. This way we have identified a set of factors limiting both cellular reprogramming and stem cell fitness in the hematopoietic system. Since *Dkk3* (Dickkopf 3) is a factor limiting these two features, we aimed to investigate the role of *Dkk3* during liver and pancreas regeneration upon injury. To do so, we used *Dkk3* null mice to examine its role in a cerulein-induced acute pancreatitis context. First, there was no effect acute injury but *Dkk3* loss appeared relevant in the regeneration phase of the pancreas. Specifically, we demonstrated that *DKK3* inactivation triggers a better pancreatic acinar regeneration four days after pancreatitis induction. Furthermore, *DKK3* knockout mice display a significant decrease of acinar-to-ductal metaplasia lesions, correlated with lower edema and inflammation scores, and a diminished fibrotic content. Additional mechanistical insights are given by organoid cultures derived from wild type and *Dkk3* null pancreata. In contrast, partial hepatectomy in *Dkk3* null mice revealed just a trend toward better regeneration. As suggested by these results, *DKK3* appears to act as a brake of acinar regeneration after pancreatic insult in a tissue-specific manner.

Pankreaschirurgie: Technik und Ergebnisse

Donnerstag, 13. September 2018, 14:50 – 16:26, 21a

KV 111 Eine Kombination aus blutbasierten Biomarkern zur nichtinvasiven Diagnose des resektablen dukalen Adenokarzinom des Pankreas

Autoren Ettrich T¹, Berger A², Schwerdel D², Reinacher-Schick A³, Algül H⁴, König A⁵, Gallmeier E⁶, Wille K⁷, Daum S⁸, Geissler M⁹, Tannapfel A¹⁰, Uhl W¹¹, Seufferlein T²

Institut 1 Universitätsklinik Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 2 Universitätsklinik Ulm, Klinik für Innere Medizin 1, Ulm, Deutschland; 3 Ruhr-Universität Bochum, Hämatologie, Onkologie & Palliativmedizin, Bochum, Deutschland; 4 Technische Universität München, Klinik für Innere Medizin I, München, Deutschland; 5 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und Gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 6 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie, Marburg, Deutschland; 7 Johannes-Wesling-Klinikum Minden, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Minden, Deutschland; 8 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 9 Klinikum Esslingen, Klinik für Innere Medizin, Esslingen, Deutschland; 10 Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Pathologie, Bochum, Deutschland; 11 Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Chirurgie, Bochum, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668749

Einleitung Aufgrund der schlechten Prognose des dukalen Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC) wären Biomarker wünschenswert, die eine frühe und nichtinvasive Diagnose ermöglichen. Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) wurde bereits in der metastasierten, jedoch bisher kaum in der resektablen Situation beim PDAC untersucht. Der einzige validierte Serummarker CA19–9 bietet nur mäßige Sensitivität und Spezifität. Kürzlich wurde von erhöhten Thrombospondin-2 (THBS2) Konzentrationen in verschiedenen Stadien des PDAC berichtet.

Ziele Ziel dieser Arbeit war es, die Sensitivität und Spezifität des blutbasierten Nachweises eines resektablen PDAC durch die Kombination von THBS2 mit weiteren Markern zu verbessern, um die Differentialdiagnose von suspekten Pankreasläsionen zu unterstützen.

Methodik 39 Patienten der NEONAX-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02047513) mit histologisch gesichertem PDAC wurden studienunabhängig retrospektiv untersucht. 15 Patienten mit gutartiger Pankreaserkrankung (IPMN) dienten als Kontrolle. Blutproben wurden zum Zeitpunkt der Krankheitsdiagnose gesammelt. Die KRAS-Genotypisierung der ctDNA erfolgte durch digital droplet PCR für die 7 häufigsten KRAS-Mutationen bei PDAC. CA19–9- (Roche; cut-off 55U/ml) und THBS2- (Quantikine; R&D Systems; cut-off 42 ng/ml) Spiegel wurden mittels ELISA bestimmt.

Ergebnis PDAC-Patienten (12,6 ng/ml) wiesen signifikant mehr cfDNA auf, als IPMN-Patienten (5,5 ng/ml; $p = 0,0006$). Bei 5% der PDAC- und 7% der IPMN-Patienten waren KRAS-Mutationen in der ctDNA nachweisbar. CA19–9 war bei 56% und THBS2 bei 44% der PDAC-Patienten erhöht. Beide Marker waren bei keinem der IPMN-Patienten erhöht. Folglich erwies sich die parallele Bestimmung der THBS2- und CA19–9-Konzentrationen als am besten geeignet, um die PDAC Kohorte mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 100% von der IPMN Kohorte abzugrenzen.

Schlussfolgerung Die kombinierte Bestimmung von THBS2 und CA19–9 im Blut kann die Diagnose von Pankreasläsionen im resektablen Stadium der Erkrankung verbessern. Während die gesamte cfDNA-Menge bei Patienten mit gutartigen und bösartigen Pankreasläsionen unterschiedlich ist, war die KRAS-Genotypisierung nicht nützlich, was eventuell auf die geringe Tumorlast zurückzuführen ist.

KV 112 En bloc Venenresektion der mesentericoportalen Achse bei Pankreasresektionen – Sind Morbidität und Mortalität in der Praxis erhöht?

Autoren Bultmann U¹, Dimitriou I¹, Niedergethmann M¹

Institut 1 Alfried Krupp Krankenhaus, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668750

Einleitung Die en-bloc Resektion von Pankreas und Segmenten der Pfortader oder V. mesenterica superior beim Pankreaskarzinom ist zum Erreichen einer R0 Situation in kurativer Intention häufig notwendig. Die vorliegende Arbeit vergleicht Morbidität und Mortalität bei Patienten des eigenen Kollektivs mit und ohne Venenteilresektion.

Methoden Von Januar 2013 bis Dezember 2017 wurden alle Patienten mit Pankreasresektionen in einer prospektiven Datenbank gesammelt und retrospektiv auf das Vorliegen postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit einer en bloc Venenteilresektion (VR) der mesentericoportalen Achse mit Rekonstruktion mittels End-zu-End-Naht, Veneninterponat oder Venen Patchplastik untersucht. Folgende Faktoren wurden am eigenen Patientenkollektiv untersucht: PPH (postpancreatectomy haemorrhage), POPF (postoperative Pankreasfistel), intraabdomineller Verhalt, Wundheilungsstörung sowie die 30 Tage Krankenhausmortalität.

Ergebnisse Insgesamt wurden 197 formale Pankreasresektionen durchgeführt, davon 122 Pankreaskopfresektionen, 20 totale Pankreatektomien und 55 Pankreaslinksresektionen. Bei 11,7% der Pankreasresektionen (23/197) erfolgte eine VR (Direktnaht 34,8%, Venenpatch 34,8%, Veneninterponat 30,4%). Es zeigte sich im Vergleich beider Gruppen (VR+ vs. VR-) kein signifikanter Unterschied für die PPH (VR+: 4,4% vs. VR-: 3,4%; $p > 0,05$), den intraabdominellen Verhalt (VR+: 8,7% vs. VR-: 16,1%; $p > 0,05$), die Wundheilungsstörung (VR+: 21,8% vs. VR-: 16,7%; $p > 0,05$) und die 30 Tage Mortalität (VR+: 0% vs. VR-: 4%; $p > 0,05$). Lediglich bei der POPF zeigten Patienten mit Venenresektionen eine signifikant niedrigere Fistelrate (VR+: 0% vs. VR-: 21,3%; $p < 0,05$).

Schlussfolgerung Die en-bloc Venenresektion ist vom postoperativen Komplikationsspektrum und der 30 Tage Mortalität der Standardresektion nicht unterlegen. Somit sollte die en bloc Venenresektion der mesentericoportalen Achse sowie die Rekonstruktion mit autologem Material zum Erreichen einer R0 Resektion wenn immer nötig angestrebt werden.

KV 113 Ligamentum falciforme for mesenteric and portal vein reconstruction in local advanced pancreatic tumor: A surgical guide and single-center experience

Authors Malinka T¹, Klein F¹, Denecke T², Uwe P³, Pratschke J¹, Bahra M¹

Institute 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum, Chirurgische Klinik, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Institut für Radiologie, Berlin, Deutschland; 3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668751

DOI 10.1055/s-0038-1668751

Background Since local tumor infiltration to the mesenterico-portal axis might represent a challenging assignment for curative intended resectability during pancreatic surgery, appropriate techniques for venous reconstruction are essential. In this study, we acknowledge the falciforme ligament as feasible and convenient substitute for mesenteric and portal vein reconstruction with high reliability and patency for local advanced pancreatic tumor.

Methods Retrospective single-center analysis. Between June 2017 and January 2018, a total of eleven consecutive patients underwent pancreatic resections with venous reconstruction using falciforme ligament. Among them, venous resection was performed in nine cases by wedge and in two cases by full segment. Patency rates and perioperative details were reviewed.

Results Mean clamping time of the mesenterico-portal blood flow was 34 min, while perioperative mortality rate was 0%. By means of Duplex ultrasonography nine patients were shown to be patent on the day of discharge, while two cases revealed an entire occlusion of the mesenterico-portal axis. Orthograde flow demonstrated a mean value of 34 cm/s. All patent grafts on discharge revealed persistent patency within various follow-up assessments.

Conclusion Falciforme ligament appears to be a feasible and reliable autologous tissue for venous blood flow reconstruction with high postoperative patency. Especially the possibility to customize graft dimensions to the individual needs based on local findings, allows an optimal size matching of the conduit. The risk of stenosis and/or segmental occlusion may thus be further reduced.

KV 114 Temporärer meso-cavaler Shunt während einer Pankreatektomie bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom – Chirurgische Technik und Ergebnisse

Autoren Distler M¹, Weitz J¹, Welsch T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden, Klinik und Poliklinik für VTG Chirurgie, Dresden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668752

Hintergrund Eine komplexe Tumorresektion oder vaskuläre Rekonstruktion bei Okklusion der portalvenösen Achse kann eine Limitation einer kurativ-intendierten Resektion bei lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen darstellen. Ein temporärer meso-cavaler Shunt (tmc-Shunt) kann in diesen Fällen durch die portovenöse Entlastung eine diffizile Tumorresektion ermöglichen. Wir demonstrieren unsere Technik und Ergebnisse.

Methodik Retrospektive Analyse der Fälle mit tmc-Shunt die an unserer Klinik zwischen 2016 und 2017 bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eine Pankreasresektion erhielten.

Ergebnisse Eine Pankreasresektion mit tmc-Shunt wurde bei 4 Patienten durchgeführt. Medianes Alter 69 Jahre; 3 Patienten erhielten bei lokal fortgeschrittenem PDAC eine neoadjuvante Chemotherapie. Die mittlere Tumorgroße betrug 7,4 cm; die mediane OP-Dauer betrug 11 h; bei 3 Patienten erfolgte eine simultane arterielle Rekonstruktion mit totaler Pankreatektomie. Die mittlere Krankenhaus-Verweildauer betrug 30,7 Tage. Ein Patient wurde relaparotomiert; kein Patient verstarb nach der Operation im Krankenhaus. Der tmc-Shunt wurde mittels einem Interponat aus der V. jugularis interna (n = 3) oder einem bovinen Pericard (n = 1) realisiert.

Schlussfolgerung Dies ist die erste Beschreibung des tmc-Shunts zur erweiterten Pankreasresektion im deutschsprachigen Raum. Die Technik ermöglicht eine komplexe Tumorresektion bei lokal fortgeschrittenen Pankreastumoren bei kaverner Transformation oder Okklusion der Pfortader.

KV 115 Prognostischer Wert von Tumor budding und Perineuralscheideninfiltration beim Pankreaskarzinom

Autoren Petrova E¹, Zielinski V¹, Knief J², Bausch D¹, Thorns C², Keck T¹, Wellner U¹

Institut 1 UKSH Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie, Lübeck, Deutschland; 2 Marienkrankenhaus Hamburg, Institut für Pathologie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668753

Einleitung Tumor budding und Perineuralscheideninfiltration sind morphologische Zeichen für besonders infiltratives Tumorwachstum. Tumor budding wird in der Literatur oft als ein Korrelat für epithelio-mesenchymale Transition angesehen. Eine Schweregradeinteilung der Perineuralscheideninfiltration wurde kürzlich etabliert.

Methoden Retrospektive Studie an archiviertem paraffineingebettetem Tumorgewebe. H&E gefärbte Gewebeschnitte wurden verwendet um das Tumor

budding und die Perineuralscheideninfiltration zu quantifizieren. Die statistische Auswertung erfolgte mit R software und Signifikanzniveau $p = 0,05$.

Resultate Es wurden 137 Patienten mit Resektion eines Pankreaskarzinoms zwischen 1996 und 2016 an der Klinik für Chirurgie UKSH Campus Lübeck eingeschlossen. Die univariable Analyse identifizierte Grading, Lymph node ratio, Lymphangiosis, Hemangiosis, R status und adjuvante Therapie als Prognosefaktoren. Perineuralscheideninfiltration im Grading nach Ceyhan zeigte keine prognostische Wertigkeit. Tumor budding (cutoff > 10/HPF) erwies sich in der Gruppe der R0-Resektionen als ein unabhängiger Prognosefaktor in der multivariablen Analyse.

Schlussfolgerung Tumor budding ist ein unabhängiger Prognosefaktor nach R0-Resektion eines duktales Pankreaskarzinoms.

KV 116 Laparoskopisch assistierte Duodenopankreatektomie versus offene Duodenopankreatektomie. Ergebnisse einer Metaanalyse

Autoren Vladimirov M¹, Bausch D², Stein H¹, Keck T², Wellner U²

Institut 1 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Chirurgie, Nürnberg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, Chirurgie, Lübeck, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668754

Einleitung Medizintechnische Entwicklungen führten zur Einführung laparoskopischer Techniken in der Pankreaschirurgie. Im eigenen Krankengut wurden die Vorteile der laparoskopisch assistierten Duodenopankreatektomie mit der offenen Rekonstruktion der zur Wiederherstellung der intestinalen Passage erforderlichen Anastomosen kombiniert.

Material und Methoden Im Rahmen der durchgeführten Metaanalyse wurden die in der Literatur verfügbaren Daten zur im eigenen Krankengut angewandten Hybridtechnik evaluiert und mit der konventionellen Duodenopankreatektomie verglichen. Detektiert wurden 324 Patienten in 11 komparativen Studien, 6 Fallserien und 5 Fallbeispiele, bei denen eine Analyse von 14 Qualitäts- und Risikoparametern erfolgen konnte.

Ergebnisse Prospektiv randomisierte Doppelblindstudien bzw. prospektiv randomisierte Studien standen zur Auswertung nicht zur Verfügung, sodass die analysierten Studien ein hohes Risiko eines systematischen Fehlers aufweisen. Auch eine Bewertung entsprechend der Maastricht-Amsterdam Kriterien ergab keine optimale Studienqualität.

Unter Berücksichtigung obiger Kriterien zeigten die komparativen Studien trotz einer statistisch niedrig signifikant längeren Operationsdauer für die Hybridtechnik statistisch signifikant geringere Raten für intraoperativen Blutverlust und Transfusion, postoperative Blutung, Pankreasfistel und Magenentleerungsstörung. Weitere Parameter wie Gesamtkomplikationsrate und Mortalität waren nach den Hybrideingriffen geringer, jedoch statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassung Die ermittelten Daten sprechen für die Durchführung der laparoskopisch assistierten partiellen Duodenopankreatektomie.

KV 117 Roboter-assistierte Pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie – Operationsvideo

Autoren Welsch T¹, Weitz J²

Institut 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland; 2 Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668755

Hintergrund Zunehmend wird der Roboter für komplexe Pankreasoperationen eingesetzt. Wir demonstrieren die Technik der Roboter-assistierten Pankreatoduodenektomie (RAPD) anhand eines Operationsvideos.

Methodik Operationsvideo einer RAPD unter Verwendung des DaVinci Xi Systems.

Ergebnisse Die Operation wird bei einer 64-jährigen Patientin einem zystischen Pankreaskopftumor angewandt. Die Operation wird vollständig mit dem Roboter durchgeführt. Nach Resektion erfolgt die Anastomosierung von Pankreas- und Gallengang mittels modifizierter Blumgart-Anastomosen; die Duodenojejunostomie wird zweireihig fortlaufend genäht.

Schlussfolgerung Die RAPD ist sicher durchführbar und mit einem minimalen Trauma verbunden. Trainingskonzepte sind notwendig, um die Operationszeit weiter zu reduzieren.

KV 118 Frühpostoperatives Outcome in der Pankreaschirurgie – Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie

Autoren Meyer F¹, Ptok H¹, Dralle H², Gastinger I³

Institut 1 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Essen, Sektion Endokrine Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Deutschland;

3 Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg, AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668756

Die Hospitalletalität nach komplexen Pankreasresektionen muss in der Analyse einen risikoadjustierten Klinikvergleich mit kontinuierlicher Auswertung unter Berücksichtigung der Eingriffshäufigkeit und des perioperativen Managements einbeziehen.

Material/Methoden Im Rahmen der „Prospektiven Evaluationsstudie Elektive Pankreaschirurgie“ (PEEP) wurden im 3-Jahres-Zeitraum vom 01.01.2006 – 31.12.2008 insgesamt 2.003 Patienten eingeschlossen, die in 27 Kliniken einem resektiven Pankreaseingriff unter elektiven Kautelen unterzogen wurden. Neben der Evaluierung der aktuellen chirurgischen Behandlungssituation interessierte insbesondere die komplexe Untersuchung der Hospitalletalität als härtestes Qualitätskriterium.

Ergebnisse Im Gesamtkrankengut (n = 2003) verstarben während des Klinikaufenthaltes 75 Patienten (3,7%). Insgesamt wurden nach 1.045 partiellen Pankreatikoduodenektomien (PD) 43 Verstorbene (4,1%) registriert. Ähnlich niedrige Hospitalletalitätsraten wurden nach totaler Duodenopancreatektomie (3,8%) sowie nach Pankreaslinksresektion (1,9%) beobachtet. Hinsichtlich der univariaten Risikostratifizierung zeigte im Gesamtkrankengut nur das fortgeschrittene Alter und ein ASA-3- und -4-Stadium einen signifikanten Einfluss auf die Hospitalletalität. Die multivariate Regressionsanalyse in der PD-Gruppe unterstreicht mit einem gesteigerten Transfusionsbedarf und dem verzögerten enteralen Kostaufbau als Folge spezifischer Komplikationen den engen Zusammenhang mit der Hospitalletalität. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Hospitalletalität wurden in den beiden „Volume“-Gruppen 10 – 20 vs. > 20 für die 831 partiellen Duodenopancreatektomien bei Adenokarzinomen und chronischer Pankreatitis nachgewiesen.

Diskussion Eine adäquate Hospitalletalitätsrate im kontinuierlichen Benchmarking ist Ausdruck einer akzeptablen Struktur- und Behandlungsqualität im Rahmen der resektiven Pankreaschirurgie. Die Teilnahme der Kliniken mit komplexen onkochirurgischen Eingriffen an multizentrischen klinischen Beobachtungsstudien im Rahmen der chirurgischen Versorgungsforschung erscheint sinnvoll, denn die Ergebnisse solcher Studien können einen Beitrag zu praxisrelevanten Entscheidungen leisten.

KV 119 Der Einfluss von Somatostatinanaloga auf den postoperativen Verlauf nach Pankreasresektion in Abhängigkeit des Operationsverfahrens sowie der unterschiedlichen Somatostatinanaloga – Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse

Autoren Schorn S¹, Vogel T¹, Demir IE¹, Tieftrunk E¹, Schirren R¹, Reim D¹, Ceyhan GO¹, Friess H¹

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668757

Hintergrund Bis zu 30% aller Patienten entwickeln nach Pankreaseingriffen eine Pankreasfistel/PF. In Abhängigkeit der Operationstechnik variiert hierbei nicht nur die Inzidenz sondern auch der Schweregrad und die klinische Relevanz der PF. So sind PF nach Pankreaslinksresektion zwar häufiger, entwickeln jedoch seltener einen protrahierenden Verlauf im Vergleich zu Pankreas-kopfresektionen. In randomisiert-kontrollierten Studien/RCT wurde die perioperative Gabe von Somatostatinanaloga nach Pankreaseingriffen bereits untersucht. Eine Zusammenfassung mit Unterteilung in die unterschiedlichen Operationstechniken und in die einzelnen Somatostatinanaloga erfolgte jedoch bislang nicht.

Ziel Welchen Effekt haben die einzelnen Somatostatinanaloga in Abhängigkeit der Operationstechnik nach Pankeaseingriffen?

Methodik Die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse wurde gemäß den PRISMA-Richtlinien konzipiert. Medline, Web of Science, Scopus und CENTRAL wurden auf vordefinierte Schlüsselbegriffe durchsucht. Metaanalysen wurden anschließend in Abhängigkeit der Operationstechnik (Pankreas-kopfresektion vs. Pankreaslinksresektion vs. gemischtes Patientenkollektiv) konzipiert, welche Subgruppen der unterschiedlichen Somatostatinanaloga enthielten.

Ergebnisse 18 RCT konnten in die Übersichtsarbeit eingeschlossen werden. Hier zeigte sich kein Einfluss der Somatostatinanaloga nach Pankreas-kopfresektion, da kein Unterschied in der Mortalität (p = 0,15), in der Morbidität (p = 0,15), PF (p = 0,19) und bei intraabdominalen Verhalten (p = 0,48) festgestellt werden konnte. Einen deutlichen Abfall zeigte sich dagegen in der Metaanalyse mit einer gemischten Patientenpopulation bei der Morbidität (p = 0,04) und bei PF (p < 0,00001) ohne Einfluss auf die Mortalität (p = 0,78) oder auf intraabdominale Verhalte (p = 1,00) zu nehmen.

Schlussfolgerung Somatostatinanaloga nach Pankreasresektionen reduzieren die Morbidität und die Inzidenz an PF. Dieser Effekt ist jedoch bei Pankreas-kopfresektionen nicht feststellbar, sodass von einem protektiven Effekt von Somatostatinanaloga insbesondere nach Pankreaslinksresektion ausgegangen werden kann. Da hier nur insuffiziente Daten vorliegen, erfolgte die Planung einer RCT, um die Daten dieser Arbeit zu bestätigen.

KV 120 Eine Analyse von 1.675 konsekutiven Pankreasresektionen bei maligner Grunddiagnose in Bezug auf den Einfluss des präoperativen Body-Mass-Index auf den postoperativen Verlauf und das Langzeitüberleben

Autoren Seika P¹, Klein F¹, Pratschke J¹, Bahra M¹, Malinka T¹

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668758

Einführung Mit allen Fortschritten in der Operationstechnik und dem perioperativen, interdisziplinären Management können Pankreasresektionen heutzutage sicher durchgeführt werden. Allerdings sind bis heute prognostische Marker bekannt, die mit einem erhöhten Risiko für postoperative Morbidität und auch Mortalität einhergehen. Ziel unserer Studie war es daher den Einfluss des präoperativen Body Mass Index (BMI) bei Patienten mit Pankreasresektionen bei maligner Grunddiagnose in Bezug auf die unmittelbaren postoperativen Ergebnisse und den Langzeitverlauf zu untersuchen.

Patienten und Methoden Der BMI und die relevanten postoperativen Parameter von 1.675 Patienten, bei denen an unserer Klinik eine Pankreasresektion durchgeführt wurde, wurden dazu analysiert. Indikationen für Pankreasresektionen waren bei 1.209 Patienten (72,2%) ein Pankreasadenokarzinom, bei 200 Patienten (11,9%) ein Papillenkarzinom, bei 235 Patienten (14,0%) ein distales Gallengangskarzinom und bei 31 Patienten (1,9%) ein Duodenalkarzinom. Die Patienten wurden nach ihrem BMI (kg/m²) in vier Gruppen eingeteilt (Gruppe A <20, Gruppe B, 20 – 25, Gruppe C 25 – 30, Gruppe D >30).

Ergebnisse Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 1.360 Pankreaskopfresektionen (81,2%), 179 Pankreasschwanzresektionen (10,7%), 131 totale Pankreatektomien (9,6%) und 5 sonstige Resektionen (0,1%) durchgeführt. In der Risikofaktoranalyse zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen > Clavien II (Gruppe A, 18,6%; Gruppe B, 22,5%; Gruppe C, 28,4%, Gruppe D, 39,7%), der postoperativen Krankenhausverweildauer, der Reoperations-Rate und auch im Gesamtüberleben zwischen den BMI-Gruppen.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass der präoperative BMI ein prognostisch relevanter Parameter für das postoperative Ergebnis und das Gesamtüberleben bei Patienten mit Pankreasresektionen bei maligner Grunddiagnose ist. Insbesondere bei Patienten der BMI-Gruppe D besteht ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen ausgesetzt. Eine chirurgische Therapie sollte daher in dieser Konstellation sorgfältig und individuell evaluiert werden.

KV 121 Totale Pankreatektomie – unterschätzte Morbidität und Mortalität

Autoren [Globke B¹](#), [Klein F¹](#), [Andreou A¹](#), [Pratschke J¹](#), [Bahra M¹](#)
Institut 1 [Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Charité Campus Mitte | Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland](#)
DOI [10.1055/s-0038-1668759](#)

Einleitung Die Indikation zu totalen Pankreatektomie (TP) ergibt sich häufig erst während einer Operation aufgrund von Schnellschnittergebnissen oder aufgrund von chirurgisch-technischen Aspekten. Als Rescue-TP kann sie bei septischen Geschehen in der Notfallsituation indiziert sein. Trotz der Vermeidung einer Pankreasanastomose durch die TP scheint dieser Eingriff mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität einherzugehen.

Material und Methoden Wir erhoben die Daten aller TPs, die zwischen 2005 und 2017 an unserem Zentrum durchgeführt wurden. Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo (CD) Klassifikation erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS.

Ergebnisse Unser Patientenkollektiv umfasst 122 Patienten davon 117 Elektiv- und 5 Notfalleingriffe. 88,5% (n = 108) waren onkologisch indizierte Resektionen. Primär als TP geplant waren lediglich 36,1% (n = 44) der Eingriffe, bei den restlichen Fällen wurde die Entscheidung intraoperativ getroffen. In 18 Fällen wurde die Entscheidung aufgrund der OP Situation getroffen, um eine Hochrisiko-Anastomose zu vermeiden. Bei den Elektiveingriffen lag die Rate an mildereren Komplikationen (CD 1 – 3A) bei 29,1%, schwerwiegendere Komplikationen (CD 3B-4B) traten in 21,4% der Fälle auf. Die Mortalität lag hier bei 7,7% (CD 5). Der Anteil chirurgischer Komplikationen betrug 34%. In fast der Hälfte der Fälle (n = 56) erfolgte eine über die Organgrenzen hinausgehende Resektion. Morbidität und Mortalitätsrate unterscheidet sich zwischen ausgedehnten Operationen, definiert als TP mit Resektion mindestens eines tumorbefallenden Nachbarorgans +/- Gefäßrekonstruktion und einfachen TPs nicht. Auch zeigte sich kein Zusammenhang mit Alter, Geschlecht oder Z.n. Chemotherapie. Als Risikofaktoren für die Entwicklung hochgradiger Komplikationen konnte lediglich der präoperative ASA Score identifiziert werden.

Schlussfolgerung TP nehmen insgesamt nur einen geringen Teil der Pankreasresektionen ein, gehen jedoch auch in Zentren mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Komplikationen sind unabhängig vom Ausmaß der Operation. Entscheidend scheinen Co-Morbiditäten vor der Operation. Ist die

Indikation für eine TP gegeben, können in Kenntnis der Komplikationsrate durchaus ausgedehnte Eingriffe durchgeführt werden.

KV 122 Evaluation der postoperativen Lebensqualität sowie deren Risikofaktoren in der Pankreaschirurgie

Autoren [Deichmann S¹](#), [Manschikow SG¹](#), [Wellner U¹](#), [Honselmann K¹](#), [Bolm L¹](#), [Frohneberg L¹](#), [Keck T¹](#), [Bausch D¹](#)
Institut 1 [UKSH Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie, Lübeck, Deutschland](#)
DOI [10.1055/s-0038-1668760](#)

Einleitung Resektionen des Pankreas sind anspruchsvolle und herausfordernde Operationen. Trotz sinkender Mortalität bleibt die postoperative Morbidität unverändert hoch. Aufgrund des medizinischen Fortschrittes wird das Indikationsspektrum zur Pankreasresektion zunehmend ausgeweitet. Daten und Studien zur postoperativen Lebensqualität und Risikofaktoren welche diese beeinflussen gibt es nur wenige.

Ziel Ziel dieser Studie war die Evaluation der Lebensqualität sowie deren beeinflussbare Faktoren nach Pankreasresektion.

Methoden Eine retrospektive Patientenbefragung von 101 Patienten wurde durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 2013 – 2017 am Pankreas operiert wurden. Alle Entitäten und Pankreasresektionen wurden eingeschlossen. Es wurde der SF-36 Fragebogen zur Lebensqualität verwendet. Da der Fragebogen nicht Pankreaspezifisch ist wurden 4 zusätzliche Fragen mit dichotomen Ja/Nein-Antworten hinzugefügt. Neben deskriptiven Analysen wurden Uni- und Multivariate Analysen durchgeführt.

Ergebnisse Zusammenfassend lässt sich sagen, dass pankreasresezierte Patienten in allen Bereichen des Fragebogens schlechter als die Allgemeinbevölkerung abschließen. Aus der Studiengruppe hatten die Patienten mit einer distalen Pankreasresektion (DPR) die besten Werte. In der Uni- und Multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass neben Weiteren folgende Faktoren die Lebensqualität signifikant negativ beeinflussen: Laparotomie, totale Pankreatektomie, Operationsdauer, Clavien-Dindo-Klassifikation, chronischen Pankreatitis, schwere COPD, Alkoholabusus, und Gewichtsverlust.

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse zeigen, dass pankreaschirurgische Eingriffe die Lebensqualität der Patienten nachhaltig beeinflussen. Ein komplikationsreicher Verlauf ist dabei weniger ausschlaggebend während die Pankreaslinksresektion von den Patienten am besten toleriert wurde. Die Gruppe der Patienten mit einer totalen Pankreatektomie erzielten die niedrigsten Werte in der Lebensqualität. Von großer Relevanz ist der OP-Zugang. Patienten die laparoskopisch operiert wurden erzielten bessere Werte im Fragebogen als laparotomierte Patienten. Die Ergebnisse spielen insbesondere bei der Indikation zur Operation bei benignen zystischen Tumoren eine wesentliche Rolle.

Pankreaschirurgie: Postoperative Komplikationen Donnerstag, 13. September 2018, 16:30 – 17:42, 21a

KV 123 Perioperative Antibiotikaphylaxe bei Pankreasresektionen – keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne präoperativem Stenting?

Autoren [Dimitriou I¹](#), [Bultmann U¹](#), [Niedergethmann M¹](#)
Institut 1 [Alfried Krupp Krankenhaus, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Essen, Deutschland](#)
DOI [10.1055/s-0038-1668761](#)

Einleitung Die aktuelle S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom empfiehlt die perioperative Antibiotikaphylaxe (Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1c) regelhaft. Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen (Empfehlungsgrad C, Evidenzstärke 4).

Ziele In unserer Studie soll am eigenen Patientenkollektiv das Keimspektrum der intraoperativen Gallengangabstriche bei Patienten mit präoperativem

Stenting ausgewertet und eine aktuelle Antibiotikarempfehlung erarbeitet werden.

Methodik In unserer Klinik wurden von Januar 2013 bis Dezember 2017 197 Pankreasresektionen durchgeführt. Relevante Daten wurden in einer prospektiven Datenbank gesammelt und retrospektiv analysiert. Das perioperative Standardantibiotikum in unserer Klinik ist ein Aminopenicillin mit einem β -Lactamasehemmer. Das Keimspektrum der Gallengangabstriche mit präoperativem Stenting vor einer Pankreasresektion wurde analysiert und auf die resistogrammgerechte Sensibilität gegenüber dem Standardantibiotikum überprüft.

Ergebnisse Im untersuchten Zeitraum wurden 197 Pankreasresektionen durchgeführt (122 Pankreaskopfresektionen, 20 Pankreatektomien und 55 Pankreaslinkresektionen). Insgesamt erfolgte bei 28,2% der Patienten vor einer Pankreaskopfresektion oder Pankreatektomie (40/142) ein präoperatives Stenting. Bei 2 Patienten lag kein intraoperativer Gallengangabstrich vor. Bei den Patienten mit Abstrich ($n=38$) war das Standardantibiotikum in 47,4% (18/38) der Fälle für mindestens einen vorliegenden Keim nicht sensibel. Dabei waren die häufigsten Keime (14/20; 70%) ein Enterococcus, Enterobacter oder Citrobacter. In 90% (18/20) deckte Imipenem oder ein Gyrasehemmer das gesamte Keimspektrum ab. Bei den anderen beiden Keimen handelte es sich um einen VRE und einen Staphylococcus epidermidis, beide zeigten sich z. B. gegen Linezolid sensibel.

Schlussfolgerung Im untersuchten Patientenkollektiv deckt das hausinterne Standardantibiotikum in lediglich 52,6% der Fälle das Keimspektrum des intraoperativen Gallengangabstrichs der Patienten mit präoperativem Stenting resistogrammgerecht ab. Somit sollte die unterschiedslose perioperative Antibiotikaprophylaxe überdacht und bei präoperativem Stenting auf einen Gyrasehemmer (z. B. Ciprofloxacin) erweitert werden.

KV 124 Gallenwegsinfekte in der Pankreaschirurgie – Mikroorganismen und outcome

Autoren Herzog T¹, Tan M¹, Luu A¹, Belyaev O¹, Uhl W¹

Institut 1 St. Josef Hospital Bochum, Ruhr Universität, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bochum, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668762

Hintergrund Eine präoperative biliäre Drainage (PBD) führt zu einer polymikrobiellen Infektion der Gallenflüssigkeit. Das Risiko für postoperative infektiöse Komplikationen ist jedoch nicht zwangsläufig erhöht, sondern scheint von der Resistenzlage der Mikroorganismen in der Gallenflüssigkeit abzuhängen.

Material und Methoden Es erfolgte eine retrospektive Kohortenanalyse von 1004 intraoperativen Gallengangkulturen, die im Rahmen pankreaschirurgischer Eingriffe unmittelbar nach Durchtrennung des Gallengangs entnommen wurden. Die nachgewiesenen Mikroorganismen wurden als antibiotikaresistent definiert, wenn eine Resistenz gegenüber 3 unterschiedlichen Antibiotikaklassen vorlag.

Ergebnisse Bei 710 Patienten erfolgte eine Pankreaskopfresektion, bei 294 Patienten erfolgte die Anlage einer Hepaticojejunostomie. Bei 49,4% (496/1004) erfolgte eine PBD, 50,6% (508/1004) wurden primär operiert. Infizierte Gallenflüssigkeit lag bei 61,5% (617/1004). Nach PBD lag in 94,5% (469/496) infizierte Gallenflüssigkeit vor, gegenüber 29,1% ohne PBD ($p<0,001$). Resistente Mikroorganismen lagen in 24,6% vor (247/1004). Bei Patienten mit resistenten Mikroorganismen traten in 12,6% (31/247) postoperative Wundinfektionen auf, gegenüber 4,5% (34/757), ($p<0,001$). Postoperative Cholangitiden traten bei Patienten mit resistenten Mikroorganismen in 13% (32/247), gegenüber 5,5% (42/757) auf, ($p<0,001$).

Schlussfolgerung Bei mehr als 50% der Patienten, die wegen eines periampullären Tumors operiert werden, haben infizierte Gallenflüssigkeit. Bei jedem Vierten Patienten handelt es sich um resistente Mikroorganismen, die vermehrt zu postoperativen Wundinfektionen führen. Kenntnisse der hausinternen Surveillance Daten können helfen eine adäquate Antibiotikaprophylaxe auszuwählen um das Risiko postoperativer Wundinfektionen zu reduzieren.

KV 125 Charakterisierung und Einfluss des intraoperativen Gallengang- und Pankreasgang-Abstrich auf den postoperativen Verlauf nach Pankreaskopfresektion bei malignen Tumoren der periampullären Region

Autoren Alqasim K¹, Klein F¹, Malinka T¹, Schmuck R¹, Pratschke J¹, Bahra M¹

Institut 1 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Chirurgische Klinik, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668763

Einleitung Bei Patienten mit Tumoren der periampullären Region besteht ein erhöhtes Risiko für einen Verschlussikterus und damit einer bakteriellen Kolonisation von Gallengang- und Pankreasgangsekret. Es liegen keine Studien vor, die die Art der bakteriellen Kolonisation differenzieren.

Ziele die mikrobiologischen Befunde der intraoperativen Abstriche für Patienten mit Pankreaskopfresektion bei maligner Grunddiagnose zu analysieren.

Methodik 90 konsekutive Patienten mit Pankreaskopfresektion bei Tumoren der periampullären Region untersucht. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen der intraoperativen Gallengang- und Pankreasgangabstriche wurden dokumentiert und mit relevanten Parametern des postoperativen Verlaufes korreliert.

Ergebnis Pankreaskopfresektionen wurden bei 65 Patienten mit einem Pankreaskopfkarcinom (72%), bei 8 Patienten mit einem Papillenkarzinom (9%), bei 14 Patienten mit einem distalen Gallengangskarzinom (16%), sowie 3 Patienten mit einem Duodenalkarzinom (3%) durchgeführt. Mikrobiologische Befunde des intraoperativen Gallengangs- und Pankreasgangabstriches lagen bei 78 (88%) bzw. 49 (62%) Patienten vor. Im Gallengangabstrich wurden am häufigsten, bei insgesamt 32 Patienten (41%) Enterokokken und bei 18 Patienten (23%) Enterobakterien nachgewiesen. Im Pankreasgangabstrich Enterokokken (16%), Enterobakterium und Klebsiellen (jeweils 10%) nachgewiesen wurden. Multiresistente Keime (methicillin resistant staphylococcus aureus – MRSA; vancomycin resistant enterococci – VRE; multi-resistant gram-negative bacteria – MRGN; Extended spectrum beta-lactamases – ESBL) wurden bei insgesamt 3 Patienten (3%) nachgewiesen. Die Inzidenz einer postoperativen Pankreasfistel betrug 21% (19 Patienten), die mittlere Krankenhausverweildauer 22,6 Tage. Das Vorliegen einer multiresistenten bakteriellen Kolonisation korrelierte mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen.

Schlussfolgerung Eine bakterielle Kolonisation des Gallengangs- bzw. Pankreasgangsekretes darstellt ein relevanter prognostischer Marker für den postoperativen Verlauf nach Pankreaskopfresektion. Wir werden die Analyse ausweiten und erhoffen uns relevante Aussagen auf die Auswahl einer perioperativen bzw. postoperativen kalkulierten antibiotischen Therapie.

KV 126 Vergleich frühe vs. späte chirurgische Revisionen bei Komplikationen nach Pankreaskopfresektionen: Revidieren wir zu spät?

Autoren Biesel EA¹, Sick O¹, Makowiec F¹, Hopt UT¹, Fichtner-Feigl S¹, Wittel UA¹

Institut 1 Uniklinik Freiburg, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668764

Einleitung Pankreaskopfresektionen sind komplexe Eingriffe, welche eine hohe perioperative Morbidität mit sich bringen. Zu den Komplikationen, die eine chirurgische Revision erfordern, zählen Insuffizienzen der biliodigestiven Anastomose, Typ C-Pankreasfisteln und Blutungen.

Ziele In unserer Analyse vergleichen wir Komplikationen sowie Outcome bei Patienten mit Revisionen bis zum 5. postoperativen Tag und danach.

Methodik Die Daten von 854 Patienten, die in den Jahren 2001 – 2017 in der Uniklinik Freiburg pankreaskopfreseziert wurden, wurden retrospektiv analysiert. Alle Patienten mit Revisionsoperationen wurden eingeschlossen. Als

Grenze zwischen frühen und späten Revisionen wurde der 5. postoperative Tag festgelegt. Komplikationen wurden nach internationalen Definitionen eingeteilt. Die statistische Signifikanz wurde mittels Chi-Quadrat-Test sowie Fisher's Test ermittelt.

Ergebnis 126 Patienten, die mindestens eine Revision nach Pankreasresektion benötigten, wurden in die Analyse eingeschlossen, wobei 53 dieser Patienten eine Revision in den ersten fünf postoperativen Tagen erhielten. Verglichen mit den 73 späten Revisionen fanden wir keinen Unterschied bzgl. Wundinfekten, Magenentleerungsstörungen und Thrombembolien. Unter den späten Revisionen gab es signifikant mehr Fälle von postoperativer Sepsis (32,9% spät vs. 13,2% früh, $p = 0,009$) und Nierenversagen (17,8% spät vs. 5,7% früh, $p = 0,037$). Über ein Drittel der späten Revisionen (38,4%) benötigten im Verlauf eine Reintubation aufgrund respiratorischen Versagens, dagegen nur 15,1% der frühen Revisionen ($p = 0,003$). Die Mortalität bei den späten Revisionen war signifikant erhöht (23,3% vs. 7,5% früh, $p = 0,016$). Auch bei speziell pankreasassoziierten Revisionsindikationen wie Fisteln und Blutungen zeigte sich ein signifikant schlechterer Verlauf bei den späten Revisionen, wobei mehr als 90% der späten Blutungskomplikationen Arrosionsblutungen waren.

Schlussfolgerung Die Ursachen einer späten chirurgischen Revision sind mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert, während dies bei Revisionsoperationen vor dem 5. postoperativen Tag nicht der Fall ist. Möglicherweise können septische Komplikationen durch eine frühere chirurgische Revision z. B. bei ausgeprägten Fisteln verringert werden.

KV 127 Erhöhte Inzidenz einer postoperativen Pankreasfistel nach Pankreatikoduodenektomie (PD) bei Patienten mit distalem Gallengangskarzinom und Ampullenkarzinom vs. Pankreaskarzinom

Autoren Scheufele F¹, Jäger C¹, Demir E¹, Schorn S¹, Tieftrunk E¹, Sargut M¹, Friess H¹, Ceyhan G¹

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668765

Einleitung Bösartige Tumoren des Pankreas Kopfes können verschiedenen Ursprungs sein. Die häufigste Entität stellen Pankreaskarzinome (PK) sowie distale Gallengangskarzinome (GK) und Ampullenkarzinome (AK) dar. Alle werden – bei kurativem Therapieziel – mittels PD behandelt. Diese Operation ist auch in Zentren für Pankreaschirurgie nach wie vor mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet.

Ziele Da sich die verschiedenen Entitäten in ihrer Biologie unterscheiden, ist Ziel der Arbeit das postoperative Outcome in Bezug auf Morbidität und Mortalität sowie das Überleben nach PD zu vergleichen.

Methodik Hierzu wurde eine retrospektive unicenter Datenanalyse von Patienten mit Pankreas Kopf tumor durchgeführt, die von 2007 bis 2015 eine PD erhielten. Die postoperativen Komplikationen wurden nach Clavien-Dindo verschlüsselt und postoperative Pankreasfisteln (POPF) nach ISGPF-Klassifikation eingeordnet.

Ergebnis Von den 290 analysierten Patienten (Pat.) hatten 228 (78,6%) ein PK, während 36 (12,4%) ein GK und 26 (9,0%) ein AK hatten ($p = 0,023$). Fortgeschrittene Tumorstadien ($T > 2$; $p < 0,001$), positive Lymphknoten ($p = 0,004$) und perineurale Invasion ($p < 0,001$) waren beim PK häufiger. Bei Pat. mit AK traten mehr (65,4% vs. 55,6% vs. 40,4%; $p = 0,019$) und schwerere Komplikationen (C.D. > 2 ; 50,0% vs. 50,0% vs. 21,9%; $p = 0,003$) auf als bei GK und PK. Die Inzidenz einer POPF (26,9% vs. 27,8% vs. 5,7%; $p < 0,001$) sowie einer klinisch relevanten POPF (Grad B+C; 26,9% vs. 27,8% vs. 4,4%; $p < 0,001$) war bei Pat. mit AK oder GK signifikant höher als bei PK. Dies zog eine höhere Rate an interventionellen Drainagen (34,6% vs. 25,0% vs. 6,1%; $p < 0,001$) sowie Antibiotikatherapien (96,2% vs. 91,7% vs. 75,4%; $p = 0,007$) in den jeweiligen Gruppen nach sich. Die Krankenhausmortalität war nicht unterschiedlich (3,8% vs. 0% vs. 2,6%; $p = 0,559$). Das Langzeitüberleben war bei

Pat. mit AK (> 34 Monate) und GK (41 Monate) signifikant besser als bei PK (22 Monate; $p = 0,008$).

Schlussfolgerung In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Pat. mit AK und GK im Vergleich zu Pat. mit PK nach PD einen komplikationstärkeren Verlauf haben. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Krankenhausmortalität. Pat. mit PK hatten das schlechteste Gesamtüberleben.

KV 128 EUS gesteuerte Drainage im Vergleich zur Behandlung postoperativer Pankreasfisteln

Autoren Jürgensen C¹, Distler M², Arlt A³, Brückner S⁴, Ellrichmann M³, Matthes K⁴, Ludwig M⁵, Sulk S⁴, Romberg L⁴, Zeisig S⁴, Schafmayer C⁵, Hinz S⁵, Welsch T², Bahra M⁶, Aselmann H⁵, Weitz J², Klein F⁶, Becker T⁵, Hampe J⁴

Institut 1 Charité Campus Mitte, Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland; 3 UKSH Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Innere Medizin I, Dresden, Deutschland; 5 UKSH Kiel, Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Kiel, Deutschland; 6 Charité Campus Virchow-Klinikum (CVK), Klinik für Chirurgie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668766

Hintergrund Postoperative Pankreasfisteln (POPF) sind die häufigste Komplikation nach partieller Pankreasresektion. Die Behandlungsalgorithmen sind aktuell nicht standardisiert. Es mangelt an Vergleichsdaten zur Rolle der Endoskopie in dieser Situation.

Methoden 196 POPF Patienten mit oder ohne begleitende Pankreasflüssigkeitsansammlungen (pancreatic fluid collections = PFC) aus den Studienzentren in Berlin, Kiel und Dresden wurden retrospektiv ausgewertet. Als primärer Endpunkt wurde der klinische Erfolg gewählt, definiert als stabiler ambulanter Patient ohne externe Drainage bei oraler Nahrungsaufnahme. Mortalität und weitere Daten zu Patienten und Behandlungen wurden erfasst.

Ergebnisse Die Analyse wurde nach der An- oder Abwesenheit der PFC stratifiziert, da diese Patienten sich in den Behandlungswegen und dem Ausmaß der systemische Inflammation unterscheiden (medianes CRP 30,7 mg/dl bei Patienten ohne PFC versus 131,0 mg/dl bei Patienten mit PFC ($p = 3,4 \times 10^{-4}$). Bei Patienten mit PFC führte eine Endoskopische Ultraschall (EUS) geführte Intervention zu einer Lösung in einem Median von 8 Tagen verglichen mit 25 Tagen bei perkutaner Drainage und 248 Tagen bei Operation ($p = 3,75 \times 10^{-14}$). In einer Multivarianzanalyse zeigte kein Parameter außer der Behandlungsmodalität eine Korrelation mit der Zeit bis zum klinischen Erfolg. Es gab einen Trend zu einer erhöhten Erfolgsrate, wenn eine EUS-geführte Intervention als erste Behandlungsmodalität gewählt wurde mit 85% ($p = 0,034$), gefolgt von perkutaner Drainage (64%) und Chirurgie (41%). Wenn sekundär als Rescue-Intervention ($N = 24$) angewendet, führte die EUS in 96% der Fälle zu einer Lösung. Bei Patienten ohne PFC führte die EUS-geführte Internalisierung in einer neuen endoskopischen Technik nach einem Median von 4 Tagen zum Erfolg verglichen mit 51 Tagen bei Persistenz der chirurgischen Drainage ($p = 9,3 \times 10^{-9}$) ohne Unterschied in der Gesamterfolgsrate.

Zusammenfassung In dieser retrospektiven Analyse führte die EUS-geführte Drainage bei POPF mit und ohne Flüssigkeitsansammlung zu einer schnelleren Problemlösung und zeigte einen Trend zu einer höheren Gesamteffektivität. Die Endosonografie kann als hilfreiche Therapieoption bei PFCs und POPF bewertet werden und sollte in prospektiven Studien evaluiert werden.

KV 129 Postoperative Gallenfistel nach Pankreatikoduodenektomie (PD) bei malignen Pankreaskopfraumforderungen

Autoren Scheufele F¹, Jäger C¹, Demir E¹, Schorn S¹, Tieftrunk E¹, Sargut M¹, Friess H¹, Ceyhan G¹

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668767

Einleitung Neben einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) stellt eine Gallengangs-fistel (POGF) eine schwerwiegende Komplikation nach PD dar. Während die Risikofaktoren (RF) für eine POPF gut aufgearbeitet sind, ist die Lage bezüglich der Entwicklung einer POGF unklar.

Ziele Deshalb führten wir eine Studie an Patienten durch, die bei Pankreaskopftumoren eine PD erhielten um RF für eine POGF zu ermitteln.

Methodik Hierzu wurde eine retrospektive Analyse von 290 Patienten durchgeführt, die zwischen 2007 und 2015 bei Pankreaskopftumoren (Pankreas-karzinom (PK), distales Gallengangskarzinom (GK) und Ampullenkarzinom (AK)) eine PD erhielten.

Ergebnis Insgesamt wurden 290 Patienten mit GK (n=36, 12,4%), AK (n=26;9,0%) und PK (n=228; 78,6%) eingeschlossen. Die Rate an POGF lag bei 3,1% (9/290). Die Fistelrate zeigte keinen Zusammenhang zur Diagnose der Patienten (GK: 2,8%; AK: 3,8%; PK: 3,1%; p=0,970). Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang einer POGF mit einer POPF (p=0,236), einer Blutung (p=0,642), DGE (p=0,113), einer Wundheilungsstörung (p=0,118) oder einer postoperativen Cholangitis (p=0,101). Die Rate an Relaparotomien war in der Gruppe mit POGF erhöht (23,1% vs. 2,2%; p=0,005). Dies hatten jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität der Patienten (p=0,200). Interessanterweise zeigte sich eine erhöhte Rate an POGF in Patienten, die präoperativ kein Stenting des DHC zur Entlastung einer Cholestase erhalten hatten (5,9% vs. 1,2%; p=0,034). Ebenso zeigte sich eine erhöhte Inzidenz einer POGF bei negativen Lymphknotenstatus (7,6% vs. 1,4%; p=0,014). Das T-Stadium hingegen hatte keinen Einfluss auf die POGF-Rate (p=0,608).

Schlussfolgerung In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne Stenting des DHC sowie Patienten ohne Lymphknotenbefall eine erhöhten POGF-Rate aufwiesen. Diese Eigenschaften sind bei Patienten mit Cholestase anzutreffen, die durch Erweiterung des Gallengangs eine günstigere Situation für eine biliodigestiven Anastomose schaffen können.

KV 130 Arrosionsblutungen bei Insuffizienz der Hepatikojejunostomie

Autoren Herzog T¹, Skrobisch M¹, Luu A¹, Belyaev O¹, Uhl W¹

Institut 1 St. Josef Hospital Bochum, Ruhr Universität, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bochum, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668768

Zu den gefürchtetsten Komplikationen nach Pankreasresektionen zählen postoperative Arrosionsblutungen, die meist auf dem Boden einer Pankreasfistel entstehen, jedoch auch bei einer Insuffizienz der Hepatikojejunostomie auftreten können.

Im St. Josef Hospital Bochum wurden retrospektiv alle Patienten analysiert, die aufgrund von periampullären Tumoren operiert wurden, bei denen im Rahmen einer Insuffizienz der Hepatikojejunostomie eine Arrosionsblutung auftrat.

Bei 1406 Patienten erfolgte eine Pankreaskopfresektion oder ein biliärer Bypass. Eine Insuffizienz der Hepatikojejunostomie trat in 4% (54/1406) auf. Bei Patienten mit Insuffizienz der Hepatikojejunostomie trat in 19% (10/54) eine Arrosionsblutung auf. Das Durchschnittsalter lag bei 56 Jahren (± 20 Jahre). Die Arrosionsblutungen traten im Mittel 23 Tage (± 19 Tage) postoperativ auf. Bei 70% (7/10) der Patienten kam es vor der Arrosionsblutung zu einem „sentinel bleeding“. Der mittlere Hb-Wert beim Auftreten der Blutung lag bei 7,9 g/dl (± 2,4 g/dl). Über den gesamten Aufenthalt wurden im Durchschnitt 13 Eks transfundiert (± 2). 70% (7/10) der Patienten erhielten ein

Angio CT und in 86% (6/7) konnte das blutende Gefäß im Angio CT identifiziert werden. In 60% (6/10) stammte die Blutung aus der A. hepatica dextra, in 20% (2/10) stammte die Blutung aus der A. hepatica sinistra und in 20% (2/10) aus dem Stumpf der A. gastroduodenalis. 60% (6/10) der Patienten wurden angiografiert. Letztendlich erfolgte jedoch bei 70% (7/10) der Patienten eine Revisionsoperation. Bei allen 7 Patienten mit einer Revisionsoperation erfolgte eine Neuanlage der insuffizienten Hepatikojejunostomie mit einer T-Drainage in der Hepatikojejunostomie. Der durchschnittliche postoperative Intensivaufenthalt betrug 12 Tage (± 12 Tage). Die 30-Tagesmortalität lag bei 10% (1/10), die 90-Tagesmortalität lag bei 30% (3/10).

Nach Pankreasresektionen treten Arrosionsblutungen bei einer Insuffizienz der Hepatikojejunostomie in etwa 20% auf. Meistens stammt die Blutung aus der A. hepatica dextra. Zur Blutungskontrolle sollte immer eine Angiografie durchgeführt werden, bei einer Revisionsoperation ist die Neuanlage der Hepatikojejunostomie mit einer T-Drainage in der Anastomose ein sicheres und effektives Verfahren.

KV 131 Präoperative Stentimplantation von relevanten Stenosen der Arteria mesenterica superior (AMS) bzw. Des Truncus coeliacus (TC) vor Pankreasresektion und deren Einfluss auf Morbidität und Mortalität

Autoren Markus Z¹, Pedersoli F¹, van der Kroft G², Eickhoff R², Kröger N², Lurje G², Ulmer F², Neumann UP², Wiltberger G²

Institut 1 Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Aachen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Aachen, RWTH, Klinik für Allgemein-, Visceral- & Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668769

Einleitung Klinisch relevante Stenosen der Arteria mesenterica superior bzw. Des Truncus coeliacus sind selten, könnten sich jedoch bei Pankreaschirurgischen Eingriffen negativ auf den postoperativen Verlauf auswirken.

Ziele Ziel dieser Studie ist es zum einen die generelle Durchführbarkeit von radiologischer Intervention mittels Stentimplantation der AMS bzw. TC vor Pankreasresektion zu klären und einen möglichen Einfluss auf den perioperativen Verlauf zu untersuchen.

Methodik Retrospektive Datenanalyse der Patienten welche am UK-Aachen einen Stent in die AMS bzw. TC vor Pankreasresektion erhielten zwischen 2011 und 2018.

Ergebnis Im Zeitraum zwischen 2011 und 2018 wurden bei insgesamt 7 Patienten (4 männlich; 3 weiblich) im Alter zwischen 48 und 82 Jahren präoperativ ein Stenting der AMS (n=3) und des TC (n=4) mit postinterventioneller Gabe von einem Mono-Thrombozytenaggregationshemmer. Anschließend erfolgte eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD) in 6 Fällen und in einem Fall eine totale Pankreatektomie. Bei einem Patienten wurde zusätzlich eine atypische Leberresektion und bei einem anderen Patienten eine Pfortaderresektion durchgeführt. Die Mortalitätsrate betrug 0%, die Morbiditätsrate betrug 28, 57% (Pankreasfistel Grad B = 1, Wundheilungsstörung mit operativer Revision = 1). Bei 5 Patienten war der postoperative Verlauf unauffällig. Eine Nachblutung ergab sich bei keinem Patienten.

Schlussfolgerung Ein präoperatives Stenting von relevanten Stenosen sowohl der AMS als auch der TC vor Pankreasresektion ist sicher durchführbar. Der postoperative Verlauf war in Bezug auf die Morbidität und Mortalität mit Patienten ohne Stenting vergleichbar. Eine präoperative Gefäßintervention sollte daher bei Stenosen in Erwägung gezogen werden.

Akute und chronische Pankreatitiden und Komplikationsmanagement

Freitag, 14. September 2018, 11:15 – 12:35, 22b

KV 132 Prognose der akuten Pankreatitis: Ein prospektiver Vergleich von APACHE II-, BISAP-Score und SIRS mit dem „QuickBISAP“-Score

Autoren Hage S¹, Phillip V¹, Beitz A¹, Lahmer T¹, Rasch S¹, Huber W¹
Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668770

Einleitung Die frühe Identifizierung von Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis (SAP) ist wichtig, um die Therapie zu intensivieren. Einzel-Parameter mit hoher Sensitivität und Spezifität fehlen. Daher wurden Scoring-Systeme wie der Ranson- und BISAP-Score entwickelt. Die Erhebung dieser Scores ist z.T. aufwändig. BISAP beinhaltet Harnstoff im Serum (BUN), neurologische Beeinträchtigung (IMS), SIRS-Kriterien, Alter und Pleura-Erguss.

Ziele Ziel dieser Studie war es, die BISAP-Kriterien und ihre Schwellenwerte zu validieren sowie einen vereinfachten „QuickBISAP“-Score zu entwickeln.

Methodik Analyse von 442 Patienten mit AP, die für die EAGLE-Studie gescreent wurden. Binäre logistische Regression, ROC-AUCs. IBM SPSS 24.

Ergebnis n = 442 (175 w, 267 m); 54 ± 18 Jahre; Ätiologie: 32% biliär, 28% alkoholisch, 15% idiopathisch, 10% post-ERCP, 3% medikamentös, 12% Sonstige.

Krankenhausmortalität: 13/442 (2,9%). Intensivbehandlung: 71/442 (16,1%). Alle BISAP-Kriterien BUN (AUC = 0,844; p < 0,001; bester Cut-off 25,5 mg/dl), SIRS (AUC = 0,869; p < 0,001; Cut-Off bei 2 von 4 Kriterien), Alter (AUC = 0,661; p = 0,047; bester Cut-Off 63,4 Jahre) und Pleura-Erguss (AUC = 0,762 p = 0,001) außer IMS (AUC = 0,604; p = 0,202) waren signifikant mit der Krankenhausmortalität assoziiert. Unter den SIRS-Kriterien zeigte eine Herzfrequenz >90/min für die Krankenhausmortalität die höchste Sensitivität (0,846) und eine gute Spezifität (0,834). Eine Herzfrequenz >90/min war als einzige SIRS-Kriterium unabhängig mit der Krankenhausmortalität assoziiert. In der kombinierten logistischen Regression waren BUN >25 mg/dl, Pleura-Erguss und Herzfrequenz >90/min unabhängig mit der Mortalität assoziiert. Ein vereinfachtes Modell, das jeweils einen Punkt für das Zutreffen dieser Kriterien vergab, wurde „Quick-BISAP“ genannt. Die AUCs betr. KH-Mortalität betragen 0,946 (p < 0,001) für den Quick-BISAP, 0,928, (p < 0,001) für den APACHE-II, 0,924 (p < 0,001) für BISAP und 0,869 (p < 0,001) für SIRS.

Schlussfolgerung BISAP, APACHE II und SIRS sind signifikante Prädiktoren der Mortalität bei AP. Von den BISAP Kriterien waren BUN >25 mg/dl, Pleura-Erguss und eine Herzfrequenz >90/min die besten Prädiktoren. Der Quick-BISAP ist hervorragender, einfach zu bestimmen Prädiktor der Krankenhausmortalität.

KV 133 Kein Zusammenhang des intra-abdominalen Fettgehaltes zum Schweregrad der akuten Pankreatitis

Autoren Beer S¹, Mahle M², Erichson-Kirst L¹, Linder N³, Busse H³, Mössner J¹, Michl P², Rosendahl J²

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Gastroenterologie, Leipzig, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin I, Halle (Saale), Deutschland; 3 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668771

Die akute Pankreatitis (AP) ist eine häufige Diagnose in der Gastroenterologie und macht eine stationäre Behandlung erforderlich. In ca. 20% der Fälle kommt es zu einem schweren, potentiell lebensbedrohlichen Verlauf. Einige Studien legen nahe, dass Adipositas, insbesondere der intraabdominale Fettgehalt, ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf ist. Andere Studien zeigen diesen Zusammenhang nicht.

Die vorliegende Arbeit untersucht in einer europaweiten Kohorte retrospektiv den Einfluss des intra-abdominalen Fettgehaltes auf den Schweregrad der AP. Patienten mit AP aus 8 Zentren im Zeitraum von 2010 bis 2016, welche während der Behandlung eine CT des Abdomens erhalten haben, wurden für die retrospektive Analyse herangezogen. Erfasst wurden BMI, der Schweregrad der AP anhand der Atlanta Klassifikation und axiale Schnitte der CT auf L3/L4 Ebene für die Erfassung von Muskelverfettung (Mean Muscle Attenuation, MMA) und Fettmengen (Visceral Adipose Tissue, VAT) entsprechend der Hounsfield Einheiten in die jeweiligen Kompartimenten. Insgesamt konnten 456 Patienten (266 Männer, 190 Frauen) eingeschlossen werden. Entsprechend der revidierten Atlanta Klassifikation wiesen 166 Patienten einen milden, 215 Patienten einen moderat-schweren und 75 Patienten einen schweren Verlauf auf. Ein Zusammenhang des Schweregrades der AP konnte weder für den BMI, noch für die Menge des VAT oder der MMA gefunden werden (Tab. 1).

Tab. 1 BMI, VAT und MMA als Median und Range in Gruppen des milden, moderat-schweren und schweren Verlaufs der Pankreatitis.

	BMI (Range) in kg/m ²	VAT (Range) in cm ²	MMA (Range) in HU
milder Verlauf	29,0 (18,7 – 58,4)	222,7 (6,0 – 587,5)	29,8 (8,6 – 54,7)
moderat-schwerer Verlauf	28,6 (17,3 – 54,1)	209,2 (9,7 – 603,5)	29,6 (8,7 – 56,0)
schwerer Verlauf	28,2 (20,8 – 46,3)	223,2 (20,0 – 519,4)	25,1 (4,7 – 50,1)

Entgegen der Studien aus Asien und den USA konnte in Übereinstimmung mit einer aktuellen niederländischen Arbeit in der vorliegenden Untersuchung in einer durchschnittlichen europäischen Kohorte kein Zusammenhang des abdominalen Fettgehaltes mit dem Schweregrad der AP gefunden werden. Auffällig ist, dass die Studien welche einen Zusammenhang aufzeigten deutlich niedrigere VAT aufwiesen, welches nicht offensichtliche Unterschiede in der Kohorte vermuten lässt.

KV 134 Akute nekrotisierende Pankreatitis: Änderung des Keimspektrums und antimikrobielle Resistenzentwicklung im Verlauf der Erkrankung – Ergebnisse einer retrospektiven multizentrischen Studie mit Fokus auf das klinische Outcome

Autoren Würstle S¹, Hapfelmeier A², Wöhrle C¹, Dichtl K³, Lahmer T¹, Rasch S¹, Algül H¹, Spinner CD¹, Huber W¹, Weber A¹, Pichler M¹, Schmid RM¹, Mayerle J⁴, Schneider J¹

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Innere Medizin II, München, Deutschland; 2 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, München, Deutschland; 3 Ludwigs-Maximilians-Universität München, Max von Pettenkofer-Institut, München, Deutschland; 4 Ludwigs-Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668772

Einleitung Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität bei Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen ist eine rationale antimikrobiellen Therapie essentiell für das klinische Outcome.

Ziel Analyse des Keimspektrums sowie der antimikrobiellen Resistenzentwicklung bei Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen im zeitlichen Verlauf und in Bezug auf das klinische Outcome.

Methodik Retrospektive multizentrische Analyse von 139 Patienten mit Pankreaspunkaten.

Ergebnis 87,8% der Patienten waren mikrobiell infiziert. Insgesamt wurden 309 Mikroorganismen aus Pankreasnekrosen isoliert, am häufigsten *Enterococcus* spp. (46,0%) und *Candida* spp. (35,9%). Vor allem *Enterococcus* spp. (Δ d150-d1 = 95,0%-21,4% = 73,7%) nahmen über die Zeit zu, gefolgt von *Candida* spp. (Δ d150-d1 = 71,4%-22,3% = 49,2%) und *Non-Fermentern* (Δ d150-d1 = 42,7%-2,7% = 40,0%). Mit zunehmender Krankenhausverweildauer zeigte sich ein signifikanter Shift von *Enterococcus faecialis* (Δ d150-d1 = 16,1%-13,3% = 2,8%) zu *Enterococcus faecium* (Δ d150-d1 = 94,0%-12,4% = 81,7%) [P < 0,001]

und von *Candida albicans* ($\Delta d150-d1 = 42,8\% - 18,7\% = 24,1\%$) zu *Candida non-albicans* ($\Delta d150-d1 = 45,9\% - 5,1\% = 40,8\%$) [$P = 0,001$]. Hinsichtlich der antimikrobiellen Resistenzentwicklung nahm die Anzahl der Patienten mit Nachweis von *Enterobacteriaceae* ohne erworbene Resistenzen über die Zeit um 59,7% ($\Delta d1-d100 = 87,0\% - 27,3\% = 59,7\%$) ab. Insgesamt wurden bei 10,8% der Patienten multiresistente Bakterien isoliert, deren kumulative Inzidenz signifikant mit der Krankenhausverweildauer zunahm ($\Delta d150-d1 = 51,3\% - 2,5\% = 48,8\%$) [$P = 0,002$]. Bezüglich des klinischen Outcomes wiesen Patienten mit *Candida non-albicans* spp. [$P = 0,036$, OR 3,32 (95%CI: 1,08 – 10,22)], *Enterococcus faecium* [$P = 0,009$, OR = 3,43 (95%CI: 1,36 – 8,63)] oder multi-resistenten Bakterien [$P = 0,007$, OR 5,06 (95%CI: 1,56 – 16,40)] eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Schlussfolgerung Unsere Daten legen nahe, dass die antimikrobielle Therapie von Patienten mit infizierten Pankreasnekrosen bei protrahierten Verläufen eine zunehmende Herausforderung darstellt, da die Anzahl schwierig zu behandelnder Pathogene (wie z. B. *Candida non-albicans*) und multi-resistenter Bakterien über die Zeit signifikant ansteigt und deren Nachweis mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert ist.

KV 135 Ein verlängertes Intervall bis zur Evaluation der Stentpassage und Entfernung prophylaktischer Pankreasstents ist nicht mit vermehrten Komplikationen assoziiert

Autoren Dultz G¹, Gerber L¹, Zeuzem S¹, Bojunga J¹, Friedrich-Rust M¹
Institut 1 Uniklinik Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668773

Einleitung Das Risiko einer post-ERCP Pankreatitis (PEP) kann durch die prophylaktische Einlage eines Stents in den Pankreasgang reduziert werden. Stents, die nicht spontan disloziert sind, werden in der Regel 5 – 10 Tage später endoskopisch entfernt.

Ziele Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob eine spätere Evaluation (> 10 d nach Implantation) der Stentpassage und damit einhergehende ggf. spätere Stententfernung mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert ist.

Methodik In die retrospektive Studie wurden alle Patienten, die in unserer Klinik zwischen 2011 und 2017 einen Pankreasstent zur PEP-Prophylaxe erhalten haben, eingeschlossen. Das Studienkollektiv umfasste 182 Patienten. Klinische Daten und alle Komplikationen vom Zeitpunkt der Stentimplantation bis zur Evaluation der Stentpassage oder -entfernung wurden erfasst.

Ergebnis Die häufigsten ERCP-Indikationen waren Cholechololithiasis (40,1%) gefolgt von maligner DHC-Stenose (30,8%) und Anastomosenstenose nach LTX (12,6%). Die Evaluation der Stentpassage erfolgte in 34,1% der Patienten an d1 – 4, 23,6% an d5 – 10, 17,6% an d11 – 28 und 24,7% später als d28 nach Stentimplantation. Eine PEP trat in 13,1% der Patienten auf. Es wurde keine Assoziation zwischen dem Auftreten einer PEP und Zeitpunkt der Evaluation der Stentpassage ($p = 0,72$), der Retention des Stents zum Zeitpunkt der Evaluation ($p = 0,87$) oder einer verlängerten Retention nach Tag 10 ($p = 0,23$) festgestellt. Abgesehen von der PEP wurde nur in einem Fall eine Komplikation nach Stentimplantation beobachtet. Es handelte sich um eine späte a. e. Stent-assoziierte milde Pankreatitis an Tag 9, die sich nach der Entfernung des Pankreasstents komplett zurückbildete. In der Gruppe mit später Evaluation der Stentpassage (> 10 d) wurde keine Komplikation beobachtet.

Schlussfolgerung Ein verlängertes Zeitintervall bis zur Evaluation der Stentpassage prophylaktischer Pankreasstents ist nicht mit einer erhöhten Rate an Komplikationen assoziiert. Somit könnte eine spätere Evaluation und Exzision verbliebener Stents gerechtfertigt sein, wenn hiermit eine zusätzliche radiologische Evaluation oder Endoskopie eingespart werden kann. Dies ist der Fall wenn eine endoskopische Folgeuntersuchung z. B. zur Entfernung oder zum Wechsel von Gallenwegstents erforderlich ist.

KV 136 Endoskopische Therapie von Pankreaspseudozysten und walled-off Nekrosen: Nachweis einer intrakavitären Pilzinfektion bei Initialpunktion korreliert mit schlechterem Outcome

Autoren Kaczmarek DJ¹, Nattermann J¹, Strassburg CP¹, Weismüller TJ¹
Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668774

Einleitung Peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen (PFC [„pancreatic fluid collection“]) stellen eine typische Komplikation akut oder akut auf chronischer Pankreatitiden dar. Dabei kommt es häufig zu mikrobiellen Superinfektionen der PFC.

Ziele Ziel der Studie war es, die Häufigkeit und Art mikrobieller Superinfektion bei PFC sowie Assoziationen mit klinischen Verläufen zu evaluieren.

Methodik Retrospektive Analyse von 41 konsekutiven Patienten, die aufgrund einer postpankreatitischen symptomatischen Pankreaspseudozyste (PP, ohne soliden Inhalt) oder walled-off Pankreasnekrose (WON), von 2014 bis 2016 in unserer Endoskopieabteilung transgastral oder transduodenal drainiert und behandelt wurden. Bei allen Patienten wurde während der initialen Drainageanlage Material für die mikrobiologische Analyse entnommen. Laborwerte, klinische Verläufe, Dauer und Ausmaß der endoskopischen Therapie sowie Krankheitsausgang wurden analysiert (Therapieerfolg vs. PFC-Rezidiv oder Tod).

Ergebnis 12 Patienten hatten eine PP (29,3%), 29 eine WON (70,7%). Bei 27 Patienten (65,9%), 8 mit PP und 19 mit WON, fand sich mikrobielles Wachstum. 13 Patienten wiesen eine poly-, 14 eine monomikrobielle Infektion auf. Bei 9 Patienten (22,0%), 2 mit PP und 7 mit WON, zeigte sich eine Pilzbesiedelung der PFC. Insgesamt wurden 43 unterschiedliche Mikroorganismen identifiziert, 22 davon gram(+), 12 gram(-) Bakterien und 9 Pilze (alle *Candida*). 2 Bakterien, beide aus WON isoliert, waren multiresistente Erreger (*Klebsiella pneumoniae* und *E. coli*). Alle 4 der 41 Patienten, die an pankreatitissoziierten Komplikationen verstarben, wiesen eine Pilzbesiedelung der PFC auf ($p = 0,00007$). 6 der 9 Patienten mit Pilzbefall (66,7%) mussten zwischenzeitlich auf einer Intensivstation behandelt werden (vs. 8 von 32 Patienten ohne Pilzbefall [25,0%; $p = 0,02$]). 5 der 9 Patienten (55,6%) wurden wegen Sepsis und/oder septischen Schocks behandelt (vs. 4 von 32 Patienten [$p = 0,006$]). **Schlussfolgerung** 2/3 unserer Patienten wiesen eine mikrobielle Superinfektion der PFC auf, meist mit gram(+) Bakterien. Bei 22% der Patienten zeigte sich eine Candidabesiedelung der PFC. Dabei war eine Pilzbesiedelung mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko und einem schwereren Krankheitsverlauf verbunden.

KV 137 Endoskopische Nekrosektomie bei der infizierten WON – Erarbeitung eines effektiven Behandlungsalgorithmus anhand eines großen monozentrischen Krankengutes

Autoren Jäger K¹, Will U¹
Institut 1 SRH Wald-Klinikum Gera, Innere Medizin 3, Gera, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668775

Einleitung Für die Therapie der infizierten Walled-off Nekrosen (WON) bei nekrotisierender Pankreatitis stehen minimalinvasive endoskopische oder chirurgische Verfahren im Vordergrund.

Aufgabenstellung Anhand eines monozentrischen Patientengutes von 105 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis, die zwischen 2004 und 2017 einer endoskopischen Nekrosektomie in Gera unterzogen wurden, erfolgte die Datenanalyse.

Ergebnisse 68 Männer und 37 Frauen wurden eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 59 Jahren. Die durchschnittliche Liegezeit betrug 44 Tage. Die erste Intervention fand nach durchschnittlich 28 Tagen statt, in 54% handelte es sich um externe Drainagen (10Fr). Interne großlumige Drainagen wurden

durchschnittlich nach 35 Tagen bei 43% der Patienten angelegt. Eine Kombination aus interner und externer Drainage erlaubte ein konsequentes Spülregime und fand bei 54% der Patienten Anwendung. Die endoskopische Nekrosektomie erfolgte bei 87 Patienten über den internen Zugang, bei 8 Patienten wurde außerdem eine perkutane Nekrosektomie über die primäre Drainage durchgeführt. Im Durchschnitt erfolgten drei Nekrosektomiesitzungen und bei 20/105 Patienten (19%) wurde eine makroskopisch komplette Nekrosektomie durchgeführt. Bei 31/105 (29,5%) wurde der Axios mit Pigtail belassen. Im Durchschnitt platzierten wir 2 Pigtails (1–8) pro Patient. Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen traten in 7,6% der Fälle auf. In 11 Fällen musste eine chirurgische Intervention erfolgen. Die Mortalität lag bei 7,6%. Die Stents wurden nach 3 Monaten entfernt. Eine ERP mit Pankreasdrainage erfolgte in 16 Fällen. In 8 Fällen kam es nach Stententfernung zur Ausbildung von Rezidivzysten oder WON, die in 4 Fällen endoskopisch behandelt wurden. Pankreatikokutane Fisteln traten in 3 Fällen auf. Das Keimspektrum der WON zeigte in 64% eine Mischflora und in 40% eine Pilzbesiedlung.

Diskussion Bei infizierten Nekrosen ist neben intensivmedizinischer und antibiotischer Therapie die Anlage von Drainagen essentiell. Bei septischen Patienten präferieren wir die perkutane Drainage, die im Intervall durch großlumige interne Drainagen ergänzt wird. Komplette Nekrosektomien sind keine Voraussetzung für ein gutes Outcome, entscheidend erscheint die suffiziente Langzeitdrainage.

KV 138 Transluminale Nekrosektomie via selbstexpandierender Metallgitterstents bei nekrotisierender Pankreatitis mit Superinfektion: frühe Intervention verbessert outcome

Autoren Albers D¹, Meining A², Seufferlein T², Hann A², Schumacher B¹

Institut 1 Elisabeth-Krankenhaus Essen, Gastroenterologie, Essen, Deutschland; 2 Universitätsklinik Ulm, Gastroenterologie, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668776

Einleitung In der Therapie der nekrotisierenden Pankreatitis werden invasive, chirurgische Eingriffe zunehmend durch weniger invasive, interventionelle Maßnahmen ersetzt. Der günstigste Zeitpunkt der ersten Intervention ist weiterhin Gegenstand der Diskussion. Diese retrospektive Zwei-Zentrums-Studie evaluiert die frühe endoskopische Nekrosektomie via transluminalem Metallgitterstent im Falle einer Nekroseninfektion.

Methodik 60 Patienten (mittleres Alter 53,1 Jahre) wurden zwischen 6/12 und 2/18 eingeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte mittels CT-scan und klinischer und laborchemischer Marker. Bei Nekroseninfektion wurde ein Metallgitter-Stent (hot-Axios™-Stent, Boston scientific, Marlborough, Massachusetts, USA or NAGI™-Stent, Taewoong medical, wolgot-myeon, South Korea) via transgastralem oder transduodenalem Zugang implantiert.

Anschließend wurden Nekrosektomien bis zur vollständigen Abtragung des nekrotischen Materials durchgeführt.

Die Patienten wurden in eine Gruppe mit früher Intervention (erste Intervention innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung) sowie in eine Gruppe mit später Intervention (erste Intervention später als 30 Tage nach Nekrosenachweis) eingeteilt.

Ergebnis Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv war der CRP-Wert 219,2 ± 134,9 mg/l und 56 ± 74 mg/l zu Beginn und nach der Therapie. Die Zeit zwischen Nekrosenachweis und erster Intervention betrug 20 ± 33,1 Tage, die Gesamt-Mortalität 9,7%, die klinische Erfolgsrate 86,7%. 4,9 ± 3,4 Nekrosektomien wurden durchgeführt. Die Patienten verbrachten 5,4 ± 11,5 Tage auf der Intensivstation und 3,2 ± 6,1 Tage auf der Intermediate-Care-Station. Das Follow-up betrug 19 ± 12,4 Monate.

Die frühe Interventionsgruppe (n = 49) erhielt 4,7 ± 3,2 Nekrosektomien nach 8,9 ± 7,8 Tagen, die Mortalität betrug 8,2%, die klinische Erfolgsrate 87,8%, ICU-Tage 5,0 ± 9,8, IMC-Tage 4,4 ± 7,1.

Die späte Interventionsgruppe (n = 11) erhielt 5,4 ± 3,3 Nekrosektomien nach 67,6 ± 52,2 Tagen, die Mortalität betrug 18,2%, die klinische Erfolgsrate 81,8%, ICU-Tage 11,4 ± 18,3, IMC-Tage 0,8 ± 1,3.

Schlussfolgerung Die retrospektiven Daten zeigen einen Vorteil der frühzeitig durchgeführten Intervention gegenüber dem verzögerten Eingriff bei infizierten Pankreasnekrosen in Bezug auf Mortalität und Aufenthaltszeit auf der Intensivstation.

KV 139 Serielles endoskopisches Debridement über den Zugangsweg des Video-assistierten retroperitonealen Debridements (VARD) bei der Behandlung der nekrotisierenden Pankreatitis

Autoren Roeth AA^{1,2}, Herbold T¹, Scholten D³, Zimmermann H³, Eickhoff RM¹, Neumann UP^{1,2}, Binnebösel M^{1,2}

Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland; 2 European Surgical Center Aachen Maastricht (ESCAM), Maastricht, Niederlande; 3 Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen und Internistische Intensivtherapie, Aachen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668777

Einleitung Obwohl der Krankheitsverlauf der meisten Patienten, die aufgrund einer akuten Pankreatitis stationär aufgenommen werden, milde verläuft, kommt es in ca. 15% der Fälle zu einer nekrotisierenden Form mit Mortalitätsraten bis zu 20%. In den letzten Jahren hat sich der Step-Up-Approach durchgesetzt, bei dem zuerst eine endoskopische oder transcutane Drainage erfolgt, bevor in einem zweiten Schritt ein Video-assistiertes retroperitoneales Debridement (VARD) durchgeführt wird. Ein weiterer Schritt wäre die Laparotomie mit Entfernung der Nekrosen als Ultima Ratio.

Ziele Erstbeschreibung und erste Auswertung eines seriellen endoskopischen Debridements über den VARD-Zugangsweg.

Methodik Systematische Kohortenstudie aller Patienten, die zwischen 2016 und 2018 an der Uniklinik RWTH Aachen eine VARD mit nachfolgendem endoskopischen Debridement erhalten haben. Hierbei wird über den retroperitonealen Zugangsweg einer VARD ein flexibles Endoskop eingeführt und anschließend eine Nekrosektomie mit endoskopischem Instrumentarium (Polypenzange, endoskopisches Fangnetz, etc.) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit einer bereits von uns beschriebenen Kohortenstudie zu Patienten mit alleiniger VARD verglichen.

Ergebnis Bei 6 Patienten wurde eine VARD mit anschließendem seriellen endoskopischen Debridement durchgeführt. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 5: 1, das durchschnittliche Alter betrug 50,8 ± 17,5 Jahre. Die 30-Tage-Mortalität betrug 0%. Die Patienten erhielten im Durchschnitt 3,2 [1–7] endoskopische Debridements. Im postoperativen Aufenthalt kam es zu keiner behandlungsbedürftigen chirurgischen Komplikation. Der Zeitraum, in dem die verschiedenen endoskopischen Debridements durchgeführt wurden betrug im Durchschnitt 21,2 [5–48] Tage. Der durchschnittliche intensivmedizinische Aufenthalt nach der VARD konnte von durchschnittlich 29 ± 41 Tagen auf 18,2 ± 18,1 Tage reduziert werden. Der postoperative Aufenthalt nach VARD betrug 76,4 ± 12,5 Tage.

Schlussfolgerung Das erstmalig beschrieben serielle endoskopische Debridement nach VARD ist ein weiterer Schritt der Eskalation im Rahmen des Step-Up-Approaches bei der Behandlung der nekrotisierenden Pankreatitis. In prospektiven Studien muss der Benefit dieses Zwischenschrittes bestätigt werden.

KV 140 Die Inhibition von nNOS reduziert das Schmerzempfinden bei der chronischen Pankreatitis

Autoren Demir IE¹, Heinrich T¹, Carty DG¹, Saricaoglu ÖC¹, Klaus S¹, Diakopoulos KN², Algül H², Friess H¹, Ceyhan GO¹

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland; 2 Klinikum rechts der Isar,

Technische Universität München, Klinik für Innere Medizin II, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668778

Einleitung Abdominale Schmerzen stellen das schwerwiegendste Symptom bei chronischer Pankreatitis (CP) dar.

Ziele In dieser Studie haben wir eine umfassende Analyse der nozizeptiven (schmerz-vermittelnden) Neuropeptide in humaner CP unternommen und neue Inhibitoren zur Analgesie getestet.

Methodik Intrapankreatische Nerven aus humanen CP-(n=23), Pankreaskarzinom (PCa)-Resektaten (n=19) und normalem Pankreas (NP, n=10) wurden immunhistochemisch gegen die nozizeptiven Neuropeptide *Substanz P* (SP), *Calcitonin-gene-related-peptide* (CGRP), *Vasoactive intestinal peptide* (VIP) und die neuronale *Stickoxid-Synthase* (nNOS) gefärbt, und der Anteil der Nervenfasern mit diesen Neuropeptiden wurde quantitativ verglichen. Murine Spinalganglien (SG)-Neurone wurden mit Extrakten aus humanen CP-, PCa- und NP-Resektaten behandelt und die Dichte an nozizeptiven Neuriten wurde bestimmt. In genetisch induzierten PCa- und CP-Modellen, aber auch im Cerulein-induzierten CP-Modell, wurde unter Einsatz von spezifischen Inhibitoren das Schmerzverhalten der Mäuse verglichen.

Ergebnis In humanen CP- oder NP-Resektaten wurden vergleichbare, in PCa-Gewebe abnehmende Mengen an intra-nervaler SP, CGRP, VIP und nNOS festgestellt. Interessanterweise zeigte sich bei CP-Patienten eine stetige Zunahme an intra-nervaler nNOS mit steigendem Schweregrad der Schmerzen. Entsprechend führten CP-Extrakte, aber nicht NP- oder PCa-Extrakte, zur vermehrten Aussprossung von nNOS-haltigen Neuriten aus murinen SG. Die Dichte von nNOS-haltigen Nervenfasern im Pankreas war in BDNF-knockout-Mäusen, sowie nach in vitro-Behandlung von SG-Neuronen mit anti-BDNF reduziert. Die Behandlung von Mäusen mit Cerulein-induzierter CP, aber nicht von KPC-Mäusen, mit dem spezifischen nNOS-Inhibitor NPLA führte zur Verminderung der abdominalen Mechanosensitivität.

Schlussfolgerung Das Targeting von nNOS mittels spezifischer Inhibitoren lindert die Schmerzen bei der CP und stellt damit eine neuartige analgetische Therapie dar.

KV 141 Ciliaten Lipasen zur Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz

Autoren Herzog T¹, Aldag I², Brock A³, Schnekenburger J³, Edskes S², Hartmann M², Luu A¹, Uhl W¹

Institut 1 St. Josef Hospital Bochum, Ruhr Universität, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bochum, Deutschland; 2 CILIAN AG Münster, Münster, Deutschland; 3 Westfälische Wilhelms- Universität Münster, Biomedizinisches Technologiezentrum der Medizinischen Fakultät Münster, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668779

Hintergrund Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz (EPI) benötigen als Substitutionstherapie enteral zugeführte Pankreasenzyme, die hauptsächlich aus Schweine- Pankreata hergestellt werden. Derart hergestellte tierische Enzympräparate werden von der FDA zunehmend kritisch bewertet. Ein Verbot existiert bisher jedoch noch nicht, da es keine Konkurrenzprodukte gibt.

Material und Methoden In Ciliaten der Gattung Tetrahymena thermophila erfolgte die Clonierung und Expression von 3 neuartigen Lipasen. In vitro zeigten die Ciliaten Lipasen eine hohe lipolytische Aktivität über einen breiten pH Bereich, so dass die Wirksamkeit im Tierversuch untersucht wurde. In einem cross-over Studiendesign erfolgte bei 14 Göttinger Minipigs eine operative Pankreasgangligatur. Anschließend erhielten die Tiere zu den 7-tägigen Testphasen eine hoch fetthaltige Nahrung, die aus 200 g Schweinenahrung, 75 g Sahne (25% Fett) und 25 g Olivenöl bestand. Als Kontrolle erhielten die Tiere ein Placebo und Kreon, sowie die Testlipasen A, B und C sowie einen Mix aus den 3 Ciliaten Lipasen. Zur Bestimmung der Fettverdaulichkeit wurde der Fettgehalt der Nahrung und der Faeces gemessen.

Ergebnisse Nach der Pankreasgangligatur kam es zu einer Reduktion der Fettabsorption von 90% ($\pm 2,9$) präoperativ auf 26% ($\pm 9,1$) postoperativ. Durch die Behandlung mit Kreon konnte die Fettabsorption wieder auf 77% ($\pm 5,1$) gesteigert werden. Die saure Lipase A steigerte die Fettabsorption auf ein vergleichbares Niveau wie Kreon mit 72% ($\pm 7,0$), die Lipase C steigerte die Fettabsorption auf 40% ($\pm 8,7$), während die Lipase B die Fettabsorption mit 29% ($\pm 10,5$) praktisch nicht veränderte. Der Mix der Ciliaten Lipasen steigerte die Fettabsorption auf 65% ($\pm 4,0$).

Schlussfolgerung Ciliaten Lipasen sind geeignet, die durch eine operative Pankreasgangligatur induzierte EPI bei Göttinger Minipigs effektiv zu behandeln. Obwohl die galenische Formulierung der neuen Ciliaten Lipasen qualitativ nicht annähernd der ausgefeilten Formulierung von Kreon gleichkommt, sind insbesondere die Lipase A und der Mix der Ciliaten Lipasen hoch effektiv. Daher sind Ciliaten Lipasen aussichtsreiche Kandidaten für eine Substitutionstherapie von Patienten mit EPI, die eine weitere Testung und Validierung implizieren.

Leber und Galle

Leber: Fibrose, Steatose, Speicherkrankheiten
Donnerstag, 13. September 2018, 09:50 – 11:18, 22a

KV 142 Systemic treatment with adipose-tissue derived mesenchymal cells (MSC) induce regression of fibrosis and improves hepatic arterial vascular dysfunction and angiogenesis

Autoren Gluhmann A¹, Pohl S¹, Zipprich A¹

Institute 1 Martin-Luther-Universität Halle, Klinik für Innere Medizin I, Halle/Saale, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668780

We have shown that MSCs improved portal pressure and fibrosis in cirrhotic livers. The liver has a dual blood supply and in cirrhosis the hepatic artery shows vascular dysfunction and increased angiogenesis. So far, it is unknown what role the hepatic artery has under regression of fibrosis. The aim of the study was to investigate the hepatic arterial vascular changes under regression of fibrosis in MSC treated cirrhotic animals.

Methods Systemic treatment with adipose tissue-derived MSCs, pre-differentiated into hepatocytic cells, was investigated in CCl₄-cirrhosis with ascites. Cirrhotic animals without treatment served as controls. Three weeks after treatment with MSC a bivasal liver perfusion was performed in presence or absence of NO-blocker LNMMA and log EC₅₀ of increasing doses of methoxamine (vasoconstrictor) was calculated. Additional animals were sacrificed to extract sinusoidal endothelial cells (LSEC) and liver samples for investigation of cellular mechanisms.

Results Log EC₅₀ of hepatic artery in absence of LNMMA was not different between control animals and MSC treated animals. Presence of LNMMA increased the logEC₅₀ significant in MSC treated animals compared to control animals ($p = 0.008$). TGFbeta ($p = 0.01$) and alphaSMA ($p = 0.01$) were significant lower in livers of treated compared to control animals. LSEC of MSC treated animals revealed significant lower VEGF levels ($p = 0.007$) compared to control animals. Endothelial NOS and phospho eNOS were unchanged between both groups.

Conclusion Treatment of cirrhotic livers with MSC increase the sensitivity to vasoconstrictor of the hepatic artery implicating less vascular dysfunction. Levels of VEGF were decreased in MSC treated animals suggesting less angiogenesis. Therefore, improvement of hepatic arterial dysfunction and angiogenesis seems to be important in MSC induced regression of fibrosis.

KV 143 Double-labeled cyclopeptide that bind alpha-v-beta-6 integrin for the quantification of liver fibrogenesis

Authors Kim YO¹, Park KS¹, Engelbogen N², Diken M³, Popov Y⁴, Ross T⁵, Schuppan D^{1,4}

Institute 1 Univ. Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Institute for Translational Immunology, Mainz, Deutschland; 2 Johannes Gutenberg University Mainz, Institute of Nuclear Chemistry, Mainz, Deutschland; 3 University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Institute for Translational Oncology (TrOn), Mainz, Deutschland; 4 Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Division of Gastroenterology, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika; 5 Hannover Medical School, Clinic for Nuclear Medicine, Hannover, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668781

Aim Integrin alpha-v-beta-6 ($\alpha\text{v}\beta\text{6}$) is a heterodimeric adhesion protein that is exclusively expressed on cholangiocytes during liver fibrogenesis. With the aim of developing a quantitative imaging agent for the detection of liver fibrosis progression, we developed and validated a dual-function near infrared fluorescence (NIRF)/positron emission tomography (PET) probe targeting $\alpha\text{v}\beta\text{6}$.

Material and methods A dual-labeled cyclic peptide recognizing integrin $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ was designed based on a 9-mer cyclic RGD peptide, attaching a functional group with sulfo-Cy5.5 and a Ga-68-chelator for NIRF and PET imaging, resp. Binding specificity was tested in vitro on target vs. non-target expressing cell lines. We investigated the in vivo uptake, biodistribution and blood clearance in the mouse models of biliary (Mdr2 KO) and toxin (CCl4)-induced fibrosis. Whole body and organ imaging were performed using NIRF imaging at 15 min, 6 and 12 h post injection (5.84 nM/mouse). For PET imaging the Ga-68-labeled construct (5 MBq/mouse) was injected and organ specific signals were quantified after 2 h using a gamma-counter. Fibrosis and target expression were assessed by hydroxyproline quantification and real-time qRT-PCR.

Results The dual-labeled construct bound specifically and dose-dependently to $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ expressing cells (highest at 1 μM in 5.2-fold vs. control; $p < 0.01$). Both mouse fibrosis models displayed significantly elevated levels of hepatic collagen (3-fold; $p < 0.0001$) and *Itgb6* expression compared to the non-fibrotic controls (43-fold and 4.6-fold in Mdr2 KO and CCl4 treated fibrotic mice, resp.; $p < 0.05$). NIRF imaging with the bimodal construct revealed a liver-specific 3.4-fold (Mdr2 KO) and a 3.2-fold (CCl4) enhanced uptake in the fibrotic livers ($p < 0.01$) at 6 h post injection, compared to the non-fibrotic controls, with similar results in PET imaging using the Ga-68-radiolabeled bimodal cyclopeptide.

Discussion We designed a bimodal integrin $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ -specific fibrogenesis imaging agent based on a cyclic RGD peptide that can be used for NIR imaging in mice and for PET-imaging in patients. This opens the possibility of molecular imaging to quantify liver fibrogenesis in vivo and therefore to assess early treatment responses in patients treated with potential antifibrotic agents.

KV 144 Inhibition of TGF- β 1 pathway reduces fibrosis in ABCB4ko mouse model

Authors Werle J¹, Caruso ML², Giannelli G², Hammad S^{1,3}, Dooley S¹

Institute 1 Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Molekulare Hepatologie, AG Dooley, Mannheim, Deutschland; 2 University of Bari Medical School, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Bari, Italien; 3 Faculty of Veterinary Medicine, South Valley University, Department of Forensic and Toxicology, Qena, Ägypten

DOI 10.1055/s-0038-1668782

Background and aims Since the only therapy of end-stage liver disease still is transplantation, the need for an early treatment in the stage of fibrosis is

becoming more important. The transforming growth factor (TGF)- β has been identified as a master regulator of liver fibrogenesis.

Here we targeted the TGF- β 1 pathway via a small molecule, Galunisertib, which is inhibiting ALK5 intracellularly and thereby the phosphorylation of SMAD2/3. The inhibitor has already been tested, among others, in clinical trials phase II to treat hepatocellular carcinoma patients (NCT02423343).

Methods ABCB4ko mice, a well-established model for CLD, were treated at the age of 6 months. Twice a day the animals received 150 mg/kg body weight Galunisertib via oral gavage. Two days after the last dosage, blood plasma and livers were harvested for standard CLD assessments.

Results No changes were observed in body weight of Galunisertib-exposed mice compared to vehicle treated or untreated group. Phosphorylation of SMAD2 showed a significant reduction in the number of positive stained hepatocytes and non-parenchymal cells, as estimated by immunostaining after Galunisertib administration. Analysis of TGF- β 1 pathway target genes further indicates the efficacy of the treatment.

Moreover, Galunisertib reduced the level of ECM components as tested by Picro-Sirius Red staining, hydroxyproline analysis and collagen expression on mRNA level. Furthermore anti-fibrotic genes, e.g. MMPs, were upregulated by the treatment.

The downregulated TGF- β 1 cascade did not result in less activated hepatic stellate cells but achieved a significant change in ECM constituents, as evident by a decrease in laminin and fibronectin. Interestingly already in this early stage of CLD, fibrosis, the carcinogenic β -catenin pathway was downregulated in the animals treated with Galunisertib.

Conclusion Galunisertib shows a trend to regress fibrosis in the ABCB4ko model of CLD. This is not only due to a less fibrogenic phenotype, but also by modulating the biochemical composition of the deposited ECM. The down-regulation of β -catenin pathway on the other hand might indicate the stopped progress or even regress of CLD by the treatment with Galunisertib.

KV 145 Rapamycin and Zoledronic acid exert a potent antifibrotic effect in murine biliary fibrosis

Authors Aslam M¹, Ashfaq-Khan M¹, Qureshi MA¹, Kaps L¹, Kim YO¹, Schuppan D¹

Institute 1 Institute of Translational Immunology and Research Center for Immunotherapy, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668783

There is an urgent need for effective antifibrotic therapies for biliary fibrosis. The *in vivo* microenvironment, especially macrophages, can modulate hepatic stellate cell (HSC) activation. We therefore assessed the antifibrotic efficacy of a combination of two clinically used drugs, Zoledronic acid (ZA) and Rapamycin (RA), that affect macrophage polarization and putative fibrogenic activation.

Methods Mdr2-knockout (Mdr2KO) mice that had received one dose of diethylnitrosamine (DEN) at day 5 after birth were treated from month 5–6 (stage of advanced fibrosis with emerging HCC) with 1) ZA alone (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight i.p., thrice weekly), 2) RA alone (5 mg/kg body weight in the chow), 3) the combination of both drugs. A fourth group of Mdr2KO mice (without DEN and no signs of HCC) was treated with the combination. The degree of fibrosis and extent of inflammation was quantified histologically using staining with H&E, Sirius Red, for αSMA and CD68. Collagen deposition was confirmed by hydroxyproline determination. Moreover, the hepatic expressions of TNF- α , CCL2, TGF β 1, HIF1 α and several MMPs, liver SECs (VEGF) were significantly reduced in the treated group compare to control mice.

Results Compared to the untreated controls and to animals treated with the single drugs alone, Mdr2KO mice that received the ZA/RA combination for only one month demonstrated a twofold reduced collagen deposition, with elimination of bridging fibrosis ($p < 0.0001$). This was accompanied by a similar reduction of αSMA expression and a significant suppression of profibrogenic

transcripts like Col1a1, Col3a1, Asma, Tnfa, and of markers of M2 macrophage polarization, including Hif1a and Mmp9. Moreover, the number of YM-1 relative to CD68 positive macrophages was significantly reduced in the combination treatment vs. the other groups.

Conclusion The combination of RA and ZA, two agents with macrophage modulating activity, induces a remarkable regression of even advanced biliary fibrosis. This antifibrotic effect goes along with a marked antitumorous activity. Since both drugs are used in the clinic for other indications, with a reasonable safety profile, their clinical testing should be considered in patients with fibrotic and (pre) cancerous PSC and other unaddressed indications.

KV 146 Organic cation transporter 3 ist im hepatischen Kupfermetabolismus involviert

Authors Guttman S¹, Reinartz Groba S¹, Niemi C¹, Sandfort V¹, Zibert A¹, Schmidt H¹

Institute 1 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668784

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement. Störungen des Kupferhaushaltes durch Überladung oder Defizit, wie es bei der Wilson (WD) und Menke Krankheit auftritt, sind lebensbedrohlich. Dem WD liegt ein Funktionsverlust der ATPase 7B zugrunde, welches vorrangig in der Leber exprimiert wird. Die Kenntnis über alle beteiligten molekularen Mechanismen an der Kupferpathophysiologie ist grundlegend für die Verbesserung von therapeutischen Optionen.

Das Ziel des Projektes war die Identifizierung unbekannter Kupfertransporter in einer Hepatomazelllinie.

Für die Untersuchungen wurde eine humane Hepatomazelllinie (HepG2) ohne funktionelles ATP7B (KO), sowie zwei Varianten von kupferresistenten KO Zelllinien (CpR, CuR) verwendet. Es wurde die Lebensfähigkeit (MTT) und die intrazelluläre Kupfer (Cu) Akkumulation (AAS) nach Kupferexposition untersucht. RT-qPCR Analyse, sowie Überexpression und siRNA vermittelter Knockdown wurden zur Detektion und Validation von Transporterkandidaten eingesetzt.

Die Kupferresistenz der beiden KO Varianten CuR und CpR wurde im MTT Test bestätigt. Eine Genexpressionsanalyse beider Zelllinien, CpR und CuR, zeigte eine Runterregulation des Organic cation transporter 3 (CpR 5,17 ± 2, CuR -3,3 ± 0,4). Durch die Behandlung von naiven Zellen mit einer gegen OCT3 gerichteten siRNA konnte eine Erhöhung der Überlebensfähigkeit nach Kupferexposition um 21% detektiert werden. Eine Behandlung der CpR Zellen mit einem OCT3 Expressionsvektor führte hingegen zu einem Verlust der Kupferresistenz. Im Weiteren zeigte die Analyse des intrazellulären Kupfergehaltes nach OCT3-siRNA Behandlung eine Reduktion um 33,2% im Vergleich zur naiven Zelle.

Unsere Untersuchungen an kupferresistenten und naiven Hepatomazellen, legen eine Beteiligung von OCT3 am hepatischen Kupfermetabolismus nahe. Diese bislang unbekannt Transportfunktion des OCT3 erweitert das Verständnis der molekularen Vorgänge in der Pathogenese der Wilson Krankheit.

KV 147 A potential novel biomarker for Drug-induced Liver Injury by Diclofenac identified by the combination of MH cells and proteomics

Authors Benesic A¹, Dragoi D², Pichler G³, Kulak N⁴, Bartsch H⁵, Gerbes A¹

Institute 1 Klinikum der LMU München-Grosshadern, Medizinische Klinik 2, München, Deutschland; 2 MetaHeps GmbH, Martinsried, Deutschland;

3 Max-Planck-Institut für Biochemie, Proteomics und Signaltransduktion, Martinsried, Deutschland; 4 Max-Planck-Institut für Biochemie,

Signaltransduktion und Proteomics, Martinsried, Deutschland; 5 Klinikum der LMU München-Grosshadern, Institut für Pathologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668785

Background and aims Drug-induced liver injury (DILI) is the most frequent cause of acute liver failure and the single most important reason for regulatory actions on drugs. Idiosyncratic DILI (iDILI) is not predictable by pre-clinical models and its diagnosis is very challenging. Drug causality may be impossible to determine in polymedicated patients. These difficulties in case characterization impede with efficient development of novel iDILI biomarkers. We have developed a method to diagnose or exclude iDILI using hepatocyte-like cells derived from peripheral monocytes (MH cells) which can improve causality assessment in polymedication. Aim of this study was to investigate whether proteomics analyses of patient derived MH cells allow the identification of novel specific iDILI biomarkers.

Method MH cells were generated from 22 donors (study NCT02353455): 12 exposed to diclofenac (3 diclofenac tolerators, 4 patients with iDILI by diclofenac, 2 patients with iDILI by another drug and 3 patients with acute liver injury (ALI) of non-drug cause). 10 patients without diclofenac intake were used as additional controls (3 healthy, 4 iDILI by other drugs and 3 ALI patients). MH cells were treated with diclofenac in vitro and analysis of MH cells was performed using mass spectrometry (MS)- based proteomics. From over 2700 proteins that could be quantified in MH cells derived from individual patients, we identified Integrin Beta 3 (ITGB3) to be specifically upregulated in Diclofenac-treated MH cells from Diclofenac-DILI patients compared to control groups.

Results Flow cytometry of whole blood and histological staining of liver biopsies derived from additional patients diagnosed with Diclofenac-DILI showed distinct changes of ITGB3 in Diclofenac-DILI.

Conclusion ITGB3 as identified biomarker candidate showed distinct changes in blood samples and liver biopsies from patients with diclofenac DILI. The combination of MH cells and MS-based proteomics may present a novel tool to identify drug-specific biomarkers for iDILI.

KV 148 Bone morphogenetic protein (BMP)-9 blockiert den LPS/NFκB Signalweg in sinusoidalen Endothelzellen

Authors Karch J¹, Gaitantzi H¹, Cai C¹, Matthias E¹, Breitkopf-Heinlein K¹

Institute 1 Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668786

Einleitung BMP-9 ist ein Zytokin, das in den hepatischen Sternzellen der Leber gebildet wird. Unter physiologischen Bedingungen stabilisiert es das Endothel und den epithelialen Phänotyp der Hepatozyten. Für die Initiation einer Leberregeneration, wenn eine proliferative Antwort benötigt wird, fallen die BMP-9 Spiegel entsprechend ab (Breitkopf-Heinlein et al., Gut 2017).

Ziele Fragestellung dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob BMP-9 auch proinflammatorische Antworten in der Leber und hier insbesondere in den sinusoidalen Endothelzellen (LSEC) beeinflusst und sich so möglicherweise auf eine Regeneration z. B. nach LPS Intoxikation auswirkt.

Methodik Primäre Maus-Hepatozyten (HC), hepatische Sternzellen (HSC), LSEC und Kupferzellen (KC) wurden aus gesunden Lebern isoliert und direkt für RNA-Analysen lysiert. Quasi primäre, humane (upcyte®-) LSEC und primäre, humane HSC wurden für in vitro Stimulationsversuche verwendet. RNA-Expressionsprofile wurden mittels real-time PCR bestimmt und die Aktivierung der BMP-9 und LPS Signalwege wurde mittels Western blot analysiert. **Ergebnisse** Der LPS-Rezeptor TLR-4 sowie der BMP-9 Typ-I Rezeptor Alk1 sind in Maus-LSEC (und -KC) stark exprimiert. In HSC fanden wir wenig und in HC keine Expression. Entsprechend führte die Stimulation humaner LSEC mit BMP-9 zu einer Smad-1 Phosphorylierung und LPS aktivierte den NFκB-Signalweg (gemessen als Phosphorylierung von p65). Außerdem führte LPS zu einer Induktion der Expression pro-inflammatorischer und pro-regenerativer Faktoren (z. B. IL-6, CD54 (= ICAM-1), CXCR7). Diese Induktionen und die p65-Aktivierung waren jedoch blockiert wenn die Zellen mit BMP-9 prä-stimuliert wurden.

Schlussfolgerung LSEC sind responsiv sowohl für die Stimulation mit BMP-9 als auch mit LPS. Beide antagonisieren sich in ihrer Wirkung so dass in Gegenwart von hohen BMP-9 Spiegeln die Antwort auf LPS nahezu komplett blockiert wird. Wir vermuten, dass dies *in vivo* zu einer verringerten hepatischen Regeneration führen würde, so dass eine Hemmung des BMP-9 Signals insbesondere während akuter Reparaturprozesse vorteilhaft sein dürfte. Diese Schlussfolgerung deckt sich auch mit unseren früheren Arbeiten zur Leberfibrose.

KV 149 Liver cell specific TGF-beta sensitivity and outcome

Authors Han M¹, Nwosu ZC¹, Ebert MP¹, Hammad S¹, Meyer C¹, Dooley S¹
Institute 1 Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668787

Introduction Transforming growth factor (TGF)-beta influences a plethora of cellular processes such as matrix remodeling, proliferation and differentiation, and is a key player in the progression of chronic liver diseases. TGF-beta activates hepatic stellate cells (HSC)-a profibrogenic liver cell type-and triggers senescence, apoptosis of hepatocytes. We aimed to analyze cell type-specific genomic alterations (1) upon stimulating HSCs and hepatocytes with TGF-beta *in vitro* and (2) upon inducing active TGF-beta1 levels in healthy and diseased mouse liver.

Methods Murine hepatocytes AML-12 and human HSC LX-2 were treated with TGF-beta1 or its type I receptor (ALK5) inhibitor (LY2157299) for 2 and 24 h followed by microarray analysis. The differentially expressed genes in each cell type were used for functional annotation analysis. *In vivo*, we induced TGF-beta1 signaling in C57BL/6 mice using TGF-beta1 adeno-associated virus. Validation of TGF-beta1 signaling activation or inhibition was performed by qPCR, immunoblotting and IHC of p-SMAD2/3.

Results TGF-beta1 and LY2157299 had most profound impact on AML-12, leading to differential regulation of > 1,200 genes compared to ~400 in LX-2. In both cell types, we identified ~80 differentially regulated genes upon the induction or inhibition of TGF-beta1 signaling, including known TGF-beta1 target genes, such as *Smad7*, *Skil*, *Fn1*, and novel targets, e.g. *Edn1*, *Sox4*, and *Il11*. Pathway enrichment analysis showed that metabolic processes such as amino acid and fatty acid pathways were most profoundly affected by TGF-beta1 signaling modulation in AML12, whereas extracellular matrix interaction, focal adhesion and the TGF-beta pathway were most influenced in LX-2. AAV-TGF-beta1 triggers Smad phosphorylation and target gene expression *in vivo*. Further, *in vivo* stimulated hepatocytes show a distinct TGF-β gene expression pattern compared to *in vitro* cultured cells.

Conclusion Our analyses reveal that liver cell types show an overlapping but partially distinct response to TGF-beta1 stimulation. Further analyses will enable a novel understanding of the role of TGF-beta1 in different disease contexts and clarify the genetic programs that determine cell type specific TGF-beta1 phenotypes/fates in healthy and diseased liver.

KV 150 Die Auswirkungen von Hypoxie auf virus-spezifische CD8⁺ T-Zellen

Autoren Just K¹, Wieland D¹, Grützmann K¹, McKeating JA², Thimme R¹, Hofmann M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland; 2 University of Oxford, Nuffield Department of Medicine, Oxford, Vereinigtes Königreich

DOI 10.1055/s-0038-1668788

Einleitung In der Leber besteht eine physiologische Sauerstoffkonzentration von 4–8%. Aufgrund der doppelten Blutzufuhr durch sauerstoffärmeres Pfortaderblut und sauerstoffreiches Blut aus der Leberarterie entsteht ein physiologischer Sauerstoffgradient. Bislang ist nur wenig darüber bekannt, wie un-

terschiedliche Sauerstoffkonzentrationen virus-spezifische CD8⁺ T-Zellen und damit ihre Antwort auf Infektionen im Gewebe beeinflussen.

Ziele Um einen genaueren Einblick in virus-spezifische CD8⁺ T-Zell Antworten unter verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen zu gewinnen wurden im Zellkulturmodell Phänotyp und Funktion virus-spezifischer CD8⁺ T-Zellen in Abhängigkeit der Sauerstoffkonzentration untersucht.

Methodik Es wurden HLA-A*02-restringierte virus-spezifische CD8⁺ T-Zellpopulationen unter Verwendung von pMHC1/Tetrameren untersucht. Hierzu wurden PBMCs isoliert und anschließend die virus-spezifischen CD8⁺ T-Zellen mittels Peptiden *in vitro* unter verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen (1%–20% O₂) expandiert. Anschließend wurden phänotypische sowie funktionelle Charakteristika mittels Durchflusszytometrie ermittelt.

Ergebnis Es zeigte sich eine verminderte *in vitro* Expansion virus-spezifischer CD8⁺ T-Zellen unter niedrigen Sauerstoffkonzentrationen (1% O₂) verglichen mit 20% O₂. Dies ging einher mit einer verminderten Expression des Aktivierungsmarkers CD38, des Proliferationsmarkers Ki67 und des Effektormoleküls Granzym B der virus-spezifischen CD8⁺ T-Zellen, die unter sauerstoffarmen Bedingungen expandiert wurden. Allerdings wiesen diese virus-spezifischen CD8⁺ T-Zellen eine erhöhte Expression des anti-apoptischen Moleküls BCL2 und der Markermoleküle CD69 und PD1 auf.

Schlussfolgerung Während der Expansionsphase werden virus-spezifische CD8⁺ T-Zell Antworten durch das vorherrschende Sauerstoffmilieu beeinflusst. Die Sauerstoffkonzentration sollte deshalb in die Betrachtung von organ-spezifischen CD8⁺ T-Zell Antworten bei Infektionen integriert werden.

KV 151 Human skin-derived ABCB5⁺ mesenchymal stem cell injection improves liver disease parameters in Mdr2ko mice

Authors Hartwig V¹, Lin T¹, Dewidar B¹, Kluth A², Tappenbeck N², Christ B³, Dropmann A¹, Dooley S¹

Institute 1 Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Molekulare Hepatologie, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 Rheacell GmbH, Heidelberg, Deutschland; 3 Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Molekulare Hepatologie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668789

Introduction ABCB5⁺ cells are mesenchymal stem cells isolated from human skin (sMSC). A therapeutic potential was shown in chronic venous ulcers.

Aim Because of organ-donor limitations, we suggest that sMSC provide a promising therapy option for patients with chronic/end stage liver disease, where is no other option for survival than liver transplantation.

Methods 16 weeks old Mdr2ko mice, exerting inflammation-related fibrosis, were tail vein injected with 5 × 10⁵ ABCB5⁺ cells. After 2 days, 6 days, 2 and 4 weeks liver damage parameters were evaluated on mRNA and protein levels. To get insight on cellular effects, cultured human hepatic stellate cells, LX-2, were treated with supernatant of sMSC with or without previous macrophage stimulation, and activation parameters were investigated.

Results Application of sMSC to Mdr2ko mice did not implicate body and liver weight changes nor increase liver plasma parameters (ALT, AST, AP), indicating lack of toxicity. A significant reduction of fibrosis was seen in ABCB5⁺ treated Mdr2ko mice by quantifying Picro Sirius Red positive staining. This is, however, not reflected at the mRNA level, where typical fibrosis markers like Timp1, aSMA, TGF-b, Col1A1 or CTGF are not significantly changed. We further observe a significant increase of infiltrating Kupffer cell numbers in stem cell treated mice, as evidenced by F4/80 and CD163 staining, without significant changes at mRNA levels for TNFα and IL-6, whereas IL-1b and anti-inflammatory IL-10 are increased. Finally, sMSC injected mice display increased proliferative activity in hepatocytes and non-parenchymal cells, as evident from Ki67 staining. *In vitro*, sMSC supernatant increases aSMA expression and TGF-b signalling of LX-2 cells, whereby Vimentin expression is significantly decreased.

Conclusions Mdr2ko mice tolerated sMSC application very well and a significant reduction of collagen deposition is a promising preliminary result. An increasing number of proliferating cells further indicate improved regenerative activity. One important factor secreted from sMSC is obviously TGF- β .

KV 152 M2 macrophage specific gene silencing in the liver using third generation mannose coated, siRNA-loaded nanohydrogel particles

Autoren Kaps L¹, Leber N², Aslam M¹, Rosigkeit S¹, Yang A¹, Giardino M¹, Zentel R², Schuppan D¹

Institute 1 Institute of Translational Immunology, University Medical Center of the Johannes, Lab Prof. Dr. Dr. D. Schuppan, Mainz, Deutschland; 2 Mainz Institute for Organic Chemistry Mainz (Germany), AK Zentel, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668790

Background and aims Efficient *in vivo* transport of active siRNA to specific liver cells remains challenging. First and second generation cationic nanohydrogel particles (NHP) are excellent oligonucleotide carriers [Kaps L et al, Adv. Healthcare Mat. 2015; J. Contr. Rel. 2016]. We designed a third generation of NHP where mannose residues are covalently linked to the surface (Man-NHP), enabling targeting of CD206 positive M2 macrophages, which are implicated in HCC and liver fibrosis progression.

Method and Results Man-NHP composed of block copolymers (pentafluorophenyl methacrylate and tri-(ethylene glycol) methyl ether methacrylate), with diameters around 40 nm and loaded with control siRNA (scsiRNA) up to 400 nM did not show cytotoxicity for murine 3T3 fibroblasts, Raw macrophages, SVEC endothelial cells or HepG2 human hepatoma cells. Man-NHP labelled with FITC showed a preferential binding to *in vitro* polarized CD206 high M2 compared to CD206 low non-polarized M0 or M1-polarized bone-marrow derived macrophages (BMDM), as determined by FACS analysis. Man-NHP were shielded from unspecific interactions compared to non-mannose coated NHP, which exhibited high binding to macrophages regardless of their phenotype. Man-NHP loaded with siRNA to CSFR-1, an M2 macrophage specific target, yielded a robust knockdown in M2 polarized BMDM after 48 h of incubation.

After intravenous injection in mice with CCl₄-induced liver fibrosis, near infrared (NIR, CW800-dye) labeled Man-NHP loaded with Cy5-labelled scsiRNA distributed preferentially to the liver (>80%), as determined by *in vivo* and *ex vivo* NIR imaging. *Ex vivo* colocalization studies of liver single cell suspension and confocal fluorescence microscopy of cryo liver sections obtained from Man-NHP-NIR/Cy5-scsiRNA treated fibrotic mice revealed that Man-NHP-NIR/Cy5-scsiRNA complexes were preferentially taken up in CD206+ M2 macrophages in contrast to other (non)-parenchymal liver cells.

Conclusion Third generation NHP were derivatized with surface mannose residues for effective M2 macrophage targeting via the mannose receptor CD206 *in vitro* and *in vivo*. Man-NHP are a promising tool to specifically target therapeutic siRNA to fibrosis and HCC promoting M2 macrophages.

Leber: Physiologie, Regeneration, Arzneimittelmetabolismus Freitag, 14. September 2018, 08:15 – 09:19, 21a

KV 153 Über die Zell-Zell Kommunikation zwischen hepatischen Sternzellen (HSC) und sinusoidalen Endothelzellen (LSEC) hemmt BMP-9 die Hepsidin-Expression in Hepatozyten

Autoren Breitkopf-Heinlein K¹, Cai C¹, Ludwig A¹, Gaitantzi H¹, Ebert M¹

Institut 1 II. Medizinische Klinik, Fakultät für Medizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668791

Einleitung Zentraler Regulator der Eisenabsorption ist das in der Leber gebildete Hormon Hepsidin. Es reguliert den Eisen-Stoffwechsel, indem es Ferroportin bindet und so die Freisetzung von Eisen aus den Zellen bremst. Die Folge ist eine übermäßige Eisenabsorption und eine Reduktion der Serum-Eisenkonzentration. Dementsprechend führen zu niedrige Hepsidinlevel zu einer Eisenüberladung des Blutes.

Ziele Es ist bekannt, dass die Zytokine BMP-2 und -6 *in vitro* und *in vivo* die Hepsidinexpression in Hepatozyten (HC) stimulieren können. Obwohl *in vitro* BMP-9 sogar noch stärker induzieren kann, zeigen BMP-9 KO Mäuse keine Eisenüberladung. Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen BMP-9 (aus hepatischen Sternzellen (HSC)), BMP-2 (aus sinusoidalen Endothelzellen (LSEC)), Hepsidin (aus HC) und hoher Eisenspiegel zu untersuchen. **Methodik** Primäre Maus-HC, HSC, LSEC und Kupferzellen (KC) wurden aus gesunden Lebern isoliert und direkt für RNA-Analysen lysiert. Quasi primäre, humane (upcyte®-) LSEC und HC sowie primäre humane HSC wurden für *in vitro* Stimulationsversuche mit BMP-9 und Eisen verwendet und intra-peritoneale BMP-9 Injektion in Mäuse für *in vivo* Untersuchungen. RNA-Expressionsprofile wurden mittels real-time PCR bestimmt.

Ergebnis *In vivo*, in Mäusen, bewirkte die Injektion von BMP-9 eine Reduktion der hepatischen Hepsidinexpression. Direkte BMP-9 Stimulation humaner LSEC, die im Gegensatz zu HC den BMP-9 Rezeptor ALK1 exprimieren, führte zu einer signifikanten Reduktion der BMP-2 Expression. Entsprechend wurde die Hepsidinexpression in HC reduziert, die mit dem konditionierten Medium von BMP-9 stimulierten LSEC kultiviert wurden. Schließlich fanden wir eine Reduktion der BMP-9 Expression in HSC, die mit Eisen-gesättigtem Transferrin kultiviert wurden.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Hepsidinexpression indirekt über die BMP-9 Synthese in den HSC reguliert wird. Die HSC sind hierbei der initiale Sensor für erhöhte Eisenspiegel, die zu einer Reduktion von BMP-9 führen und so die Expression des Hepsidin-induzierenden BMP-2 in LSEC verstärkt wird. Der zelluläre Cross-talk zwischen allen drei Zelltypen ist also ausschlaggebend für die finale Expression des Hepsidins *in vivo*.

KV 154 Mesenchymale Stromalzellen begünstigen den Lipidabbau in isolierten Hepatozyten

Autoren Hsu MJ¹, Kratochvil I², Winkler S¹, Hempel M³, Kühne H¹, Kalkhof S^{2,4}, Baumann S^{2,5}, Schubert K^{2,6}, Bergen M von^{2,7}, Christ B¹

Institut 1 Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; 2 Department Molekulare Systembiologie, Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung GmbH – UFZ, Leipzig, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland; 4 Institut für Bioanalytik, Hochschule für angewandte Wissenschaften Coburg, Coburg, Deutschland; 5 Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau, Deutschland; 6 University of Oxford, Kennedy Institute of Rheumatology, Oxford, Vereinigtes Königreich; 7 Universität Leipzig, Institut für Biochemie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668792

Einleitung Im Mausmodell der durch eine Methionin-Cholin-freie Diät induzierten Nicht-alkoholischen Steatohepatitis verminderten mesenchymale Stromazellen (MSC) die Leberverfettung.

Ziele Es sollte untersucht werden, ob MSC einen direkten Einfluss auf den hepatischen Lipidstoffwechsel hatten.

Methodik Es wurden Proteom- und Metabolomanalysen mit Leberproben aus mit MCD-Diät gefütterten immundefizienten Mäusen durchgeführt. Unbehandelte Kontrollen wurden mit MSC-behandelten Tieren verglichen und mittels Weighted Gene Correlation Network Analysis (WGCNA) ausgewertet. Zur Validierung wurden isolierte Hepatozyten in einem Methionin-Cholin-freien Medium mit MSC co-kultiviert. Hepatozytäre Lipideinlagerungen wurden mit Öl-Rot detektiert und durch Image-Analyse quantifiziert.

Ergebnisse Die Netzwerkanalyse ergab im Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel folgende Veränderungen: Die NASH führte zur Abundanzsteigerung von Analyten (Proteinen oder Metaboliten), die u.a. Stoffwechselprozessen wie Aminosäure-Metabolismus, Cytochrom P450-Signaling und PPAR-Signaling zugeordnet werden konnten. Andere Prozesse wie Fettsäureabbau und Regulation des Aktin-Zytoskeletts waren erniedrigt. Die MSC-Behandlung konnte einige dieser Effekte relativieren. So führte diese beispielsweise im Vergleich zur unbehandelten NASH zur Erhöhung des Fettsäure-Abbaus und der Regulation des Aktin-Zytoskeletts sowie zur Verringerung von Aminosäure-Metabolismus, Cytochrom P450- und PPAR-Signaling, was durch eine negative Korrelation geschlussfolgert werden konnte. Auffällig war die Induktion der Thiolase B durch die MSC-Behandlung, die über die peroxisomale Fettsäureoxidation zum Abbau der in den Hepatozyten akkumulierten Triglyceride wesentlich beitragen könnte. Damit nahmen die MSC direkt Einfluss auf den Abbau der hepatozytären Triglyceridspeicher. Diese Vorhersage wurde in Co-Kulturen aus primären Hepatozyten und MSC bestätigt. In Abhängigkeit der Zellmengen zueinander waren die hepatozytären Triglycerideinlagerungen in im MCD-Medium kultivierten Hepatozyten in Gegenwart von MSC vermindert.

Schlussfolgerung MSC wirken direkt auf den hepatischen Lipidstoffwechsel. Die Identifizierung der beteiligten Mediatoren eröffnet therapeutische Perspektiven zur Behandlung der NASH.

KV 155 Verbesserungsstrategien der Normothermen ex vivo Leberperfusion im experimentellen Rattenmodell mittels Plasmaexpansion und Kupffer Zell Hemmung durch Glycin

Autoren Gaßner J¹, Nösser M¹, Moosburner S¹, Horner R¹, Wegener L¹, Wyrwal D¹, Claussen F¹, Tang P¹, Arsenic R², Reutzel-Selke A¹, Pratschke J¹, Sauer IM¹, Raschzok N^{1,3}

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik Campus Charité Mitte/Campus Virchow Klinikum; Experimentelle Chirurgie, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, Berlin, Deutschland; 3 Berlin Institute of Health (BIH), Clinician Scientist, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668793

Einleitung Der bestehende Mangel an geeigneten Spenderorganen wird durch die steigende Prävalenz an extended criteria Spendern noch verschärft. Steatotische Lebern oder solche von alten Spendern sind empfindlicher gegenüber dem Ischämie-Reperfusionsschaden nach klassischer Kaltlagerung. Aus diesem Grund wird die normotherme ex vivo Perfusion als Alternative erforscht.

Ziele Zur präklinischen Erforschung der normothermen ex vivo Leberperfusion wird ein standardisiertes, stabiles Kleintiermodell benötigt. Die Plasmaexpansion und die Kupffer Zell Hemmung sollen homogene Perfusionsbedingungen ermöglichen.

Methodik Das Perfusionssystem besteht aus einer eigens-entworfenen Organkammer, einer druckgesteuerten Pumpe und einem Oxygenator. Lebern von männlichen Wistar Ratten wurden 6 Stunden bei 37 °C über die Pfortader

mit Erythrozyten-angereichertem Medium perfundiert. Zur Plasmaexpansion wurde ein zweiter Kreislauf mit kaliumarmen Dialysat über eine Dialys membran verbunden. Die Kupffer Zell Hemmung wurde durch Glycinegabe (12 mM) bei der Entnahme, der Lagerung und durch kontinuierliche Zugabe während der Perfusion (0,5 ml/h mit 1,2 M) erreicht.

Ergebnis Die portalen Druckverläufe und die Transaminasenkonzentrationen zeigten keine Unterschiede während der Perfusion. Die Plasma Expansion führte zu signifikant niedrigeren Kalium-, Glukose- und Harnstoffkonzentrationen ($p < 0,01$). Die volumenkorrigierte Harnstoffproduktion ($96,25 \text{ mg} \pm 5,15$ vs. $250,00 \text{ mg} \pm 11,73$; $p < 0,01$) als auch die Gallesekretion ($8,8 \text{ mg/g/h} \pm 5,65$ vs. $23,02 \text{ mg/g/h} \pm 3,8$; $p = 0,04$) war mit Dialysekreislauf signifikant höher. Beide Behandlungen zeigten einen positiv synergistischen Effekt in den Hämatoxylin-Eosin Färbungen durch weniger sinusoidale Dilatation und Zelluntergang in der pathologischen Begutachtung, bestätigt durch eine immunhistochemische ssDNA Färbung. Die TNF-alpha mRNA Expression war in der mit Glycin behandelten Gruppe signifikant hoch reguliert und mehr CD68 positive Zellen nachweisbar.

Schlussfolgerung Die verbesserte Mikroperfusion durch Kupffer Zell Hemmung und die physiologischeren Perfusionsbedingungen durch die Plasmaexpansion verbessern das Perfusionsergebnis der normothermen ex vivo Leberperfusion in einem Rattenmodell erheblich.

KV 156 Der Toll-like Rezeptor 3 unterstützt die Leberregeneration im Mausmodell

Autoren Stöß C¹, Wang B¹, Schulze S¹, Lu M¹, Friess H¹, Figura G von², Hüser N¹, Holzmann B¹

Institut 1 Technische Universität München, Klinik für Chirurgie, München, Deutschland; 2 Technische Universität München, II. Medizinische Klinik, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668794

Einleitung Die Leber besitzt hohes replikatives Potenzial. Die Proliferation nach Gewebeerlust wird durch ein komplexes Netzwerk aus Inflammation und Wachstumsfaktoren stimuliert. Die Aktivierung des Toll-like Rezeptors 3 führt zur Bildung von proinflammatorischen Cytokinen, die die Regeneration beeinflussen. Ein präziseres Verständnis dieses Prozesses kann Therapien wie Leberteilresektionen oder Lebertransplantationen weiter verbessern.

Ziele Die Studie charakterisiert die Rolle des Nukleinsäuredetektors Toll-like Rezeptor 3 (TLR3) im Prozess der Leberregeneration nach 2/3-Leberteilresektion (PHx) im Mausmodell.

Methodik Männliche TLR3-defiziente Mäuse (TLR3^{-/-}) und Wildtyp (WT)-Kontrollmäuse wurden einer PHx unterzogen. Zu definierten Zeitpunkten nach der PHx (2 h – 336 h, 11 Zeitpunkte) erfolgte die Organentnahme zur Analyse. Die Geweberegeneration wurde anhand des Leber-/Körpergewicht-Verhältnis quantifiziert. Die Proliferation wurde mittels Bromdesoxyuridin (BrdU)-Färbungen immunhistochemisch (IHC) ermittelt. Im Western Blot (WB)-Verfahren folgende Antikörper verwendet: p(phospho)STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), pRb (Retinoblastoma), pCDK2 (Cyclin-dependent Kinase), CDK1 sowie pSmad2. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

Ergebnis Das Leber-/Körpergewicht-Verhältnis in TLR3^{-/-} zeigte sich bei 72, 168 und 336 h nach PHx signifikant reduziert. Im WB zeigte pSTAT3 keinen Unterschied. Dagegen zeigten sich die Zellzyklusregulatoren pRb, pCDK2 und CDK1 in TLR3 bei 32 h und 40 h nach PHx in TLR3^{-/-} erniedrigt, für pSmad2 dagegen zeigte sich eine Erhöhung bei 24 und 32 h. Die IHC-Färbungen wiesen zudem weniger BrdU-positive Hepatozytenkerne bei 32 und 40 h in TLR3^{-/-} Mäusen auf.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse weisen auf einen proliferationsfördernden Effekt des TLR3 in der Leber nach akuter Schädigung hin. Der Ablauf des Zellzyklus in TLR3^{-/-} Mäusen ist beeinträchtigt. TGF- β kann antiproliferativ via den Smad-Signalweg wirken. Interessanterweise ist pSmad2 bei 24 und 32 h in TLR3^{-/-} erhöht. Weitere Aufklärung TLR3-assoziierter Signalwege ist

nötig, um den Einfluss auf die Zellproliferation in der Leberregeneration im Detail zu verstehen.

KV 157 Untersuchung der hepatischen CYP1A2-Aktivität im gesunden und krankhaft veränderten Lebergewebe

Autoren Wünsch T¹, Heucke N¹, Wizenty J¹, Quint J¹, Sinn B², Arsenic R², Kaffarnik M¹, Jara M¹, Pratschke J¹, Stockmann M¹

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668795

Einleitung Die Expression diverserer Leberenzyme (z. B. Cytochrom P450 1A2 oder Glutaminsynthetase) ist sowohl im gesunden Lebergewebe (Zonierung), als auch in krankhaft veränderten Lebergewebe ungleich verteilt. Für die präoperative Planung leberchirurgischer Eingriffe hat sich der 13C-Methacetin-Atemtest (LiMax-Test) etabliert, um das Operationsrisiko anhand der aktuellen Leberfunktion und der nach der Operation verbleibenden Restleberfunktion abzuschätzen. Der LiMax-Wert spiegelt dabei die maximale Gesamtleberleistung wider. Für eine exakte Volumen-Funktionsplanung ist der Anteil der CYP1A2-Aktivität in der Läsion im Vergleich zum umgebenden gesunden Lebergewebe nötig.

Ziele Untersuchung der CYP1A2-(Rest)Aktivität im gesunden oder fibrotischen Lebergewebe, sowie in Adenom-, hepatozellulärem Karzinom (HCC) und kolorektalen Lebermetastasen (KRLM) Gewebe.

Methodik Die hepatische CYP1A2-Aktivität wurde fluorometrisch in humanen Lebergewebelysaten bestimmt. Die Lebergewebeprobe wurden von Resektanten elektiver chirurgischer Eingriffe gewonnen. Alle Patienten wurden vor der Operation aufgeklärt und haben zur Nutzung ihrer resezierten Gewebe für wissenschaftliche Zwecke eingewilligt. Die maximale CYP1A2-Leberfunktionskapazität wurde mittels LiMax-Test bestimmt und für exemplarische Lebervolumetrieanalysen wurden Schnittbilddaten und die Visage-Software verwendet.

Ergebnisse Die mittlere CYP1A2-Aktivität lag im Kontrollgewebe im Mittel bei $44,3 \pm 36,9 \mu\text{U/L}$ und nimmt im Adenom ($11,2 \pm 18,0$), HCC ($1,2 \pm 2,4$) und KRLM ($0,9 \pm 1,6$) ab. Im Mittel lag die verbleibende CYP1A2 Aktivität im Adenom bei 25,3%, im HCC bei 2,7% und in KRLM 1,9%. Für die präoperative Volumen-Funktionsplanung bei HCC oder KRLM ergeben sich durch Berücksichtigung der verbleibenden CYP1A2-Aktivität nur marginale Unterschiede zur bisherigen Annahme von null CYP1A2-Aktivität im HCC oder KRLM, für Adenome ergeben sich (in Abhängigkeit der Adenomgröße) relevante Unterschiede, ob die CYP1A2-Aktivität im Adenom gleich Null gesetzt wird oder eine Rest-CYP1A2-Funktion von 25% des gesunden Gewebes einberechnet wird.

Schlussfolgerung Die CYP1A2-Aktivität ist graduell im zirrhotischen Lebergewebe reduziert. CYP1A2-Restfunktion ist im Adenomgewebe messbar, jedoch verschwindend gering im HCC oder KRLM.

KV 158 Humane mesenchymale Stammzellen fördern Regeneration und modulieren metabolische Veränderungen nach partieller Leberregeneration in BALB/c-Mäusen

Autoren Wabitsch S¹, Benzing C¹, Krenzien F¹, Splith K¹, Haber PK¹, Nösser M¹, Knitter S¹, Kamali C¹, Günther C², Hermann F², Hirsch D², Sauer IM¹, Pratschke J¹, Schmelzle M¹

Institut 1 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 2 Apceth GmbH, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668796

Hintergrund Murine mesenchymale Stammzellen (MSC) fördern die Leberregeneration in mehreren experimentellen Leberinsuffizienz-Modellen, wobei Mechanismen unzureichend untersucht sind. Zudem fehlen Erkenntnisse zu

humanen MSC in diesen Zusammenhängen, was eine wichtige Voraussetzung für eine Translation in die Klinik darstellt.

Methoden Knochenmark wurde gesunden Spendern durch Aspiration entnommen und humane MSC nach GMP-Richtlinien aufgereinigt. Transgene GFP-MSC wurden BALB/c-Mäusen 24 Stunden nach Leberteilresektion (70%) *i. p.* verabreicht; die Kontrollgruppe erhielt phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS). Mäuse wurden 2, 3 und 5 Tage nach Leberteilresektion finalisiert. Blut und Organe wurden entnommen und durch Leberfunktionstests, Multianalyt-Immunoassays, Histologie und Immunhistologie untersucht.

Ergebnisse Die Proliferation von Hepatozyten (POD 3, $p < 0,01$) und sinusoidalen Endothelzellen (POD 5, $p < 0,05$) war nach Leberteilresektion in der Behandlungsgruppe signifikant erhöht. Die Fettakkumulation in Hepatozyten stand 2 Tage nach Leberteilresektion im umgekehrten Verhältnis zur Hepatozytenproliferation ($r^2 = 0,4064$, $p < 0,01$), wobei die Behandlungsgruppe vor starker Fettansammlung geschützt schien. In der Leber konnten keine GFP-positiven Zellen nachgewiesen werden. IL-6-, HGF- und IL-10 waren im Serum am POD 3 in der Behandlungsgruppe, im Vergleich zu den Kontrollmäusen signifikant vermindert ($p < 0,05$). Die relative Abnahme des Körpergewichts war nach Leberteilresektion in der Behandlungsgruppe (POD 2 und POD 3, $p < 0,001$), im Vergleich zu den Kontrollmäusen, abgeschwächt.

Schlussfolgerung MSC aus humanem Knochenmark haben immunmodulatorische Effekte und verbessern die Regeneration der Leber nach experimenteller Leberteilresektion in BALB/c-Mäusen. Die Ergebnisse deuten vielmehr auf funktionelle Verbindungen zwischen der Fettakkumulation und der Hepatozytenproliferation hin, als auf zelluläre Fusion oder Transdifferenzierung.

KV 159 Role of Toll-like receptor 1, 2 and 4 on thromboxane B₂ production by different microbial products

Autoren Zhang J¹, Wieser A², Li H¹, Liß I¹, Gerbes AL¹, Steib CJ¹

Institute 1 Klinikum der Universität München, Gastroenterologie (Med II), München, Deutschland; 2 Klinikum der Universität München, Mikrobiologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668797

Background Thromboxane A₂ (TXA₂; the stable degradation product is thromboxane B₂) was identified as an important vasoconstrictor upon Kupffer cell (KC) activation via Toll-like receptors (TLRs).

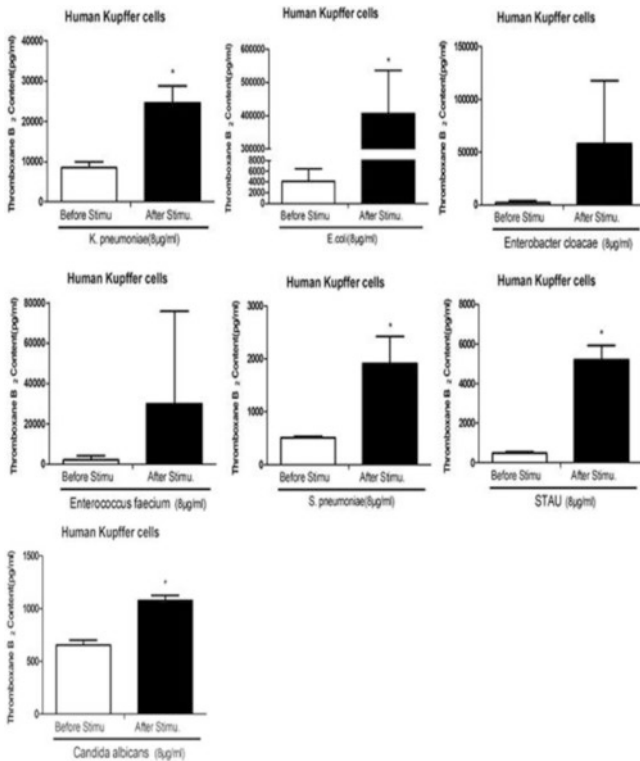
Objectives We aimed at investigating the relevant TLRs on KCs activated by different microbial products.

Methods THP-1 cell line and primary KC isolated from human tissues (HKC, tissues from HTCR foundation) or mice (MKC) were investigated. Thromboxane B₂ (TXB₂) in supernatants was measured after 24 h stimulation by TLR 1 – 9 agonists or bacterial isolates [Klebsiella pneumoniae (KLPN), Escherichia coli (E. coli), Enterobacter cloacae (ENCL), Enterococcus faecium (ENCF), Streptococcus pneumoniae (STPN), Staphylococcus aureus (STAU) and Candida albicans (CAAL), each 8 µg/ml]. The special TLR antagonists (CU-CPT22, 10 µM; Mab-mTLR2, 1 µg/ml and TAK-242, 1 µM) were additionally investigated.

Results All cell types were characterized by immunostaining. Stimulation with microbial products increased TXB₂ efflux in THP-1, HKCs and MKCs (for HKCs see according figure).

TLR1, 2 and 4 agonists also increased TXB₂ efflux on different kinds of KCs: TLR1 149 ± 26 vs. $267 \pm 130^*$, 6380 ± 5357 vs. $127004 \pm 150292^*$ and 21 ± 13 vs. $88 \pm 58^*$; TLR2 122 ± 36 vs. $1399 \pm 681^*$, 5724 ± 1649 vs. $281468 \pm 358872^*$ and 74 ± 40 vs. $336 \pm 199^*$; TLR4 136 ± 40 vs. 117 ± 28 , 8782 ± 6931 vs. $106933 \pm 110249^*$ and 48 ± 32 vs. $231 \pm 120^*$ pg/ml each in THP-1 cells, HKCs and MKCs. The other TLR agonists had no effect on TXB₂ production.

Additional 1 h pretreatment with TLR1, 2 or 4 antagonist in HKCs reduced the TXB₂ increase by E. coli, ENCF and STPN.



► Abb. 1 Fig-HKC&bacteria

Conclusions This is the first study describing the increase of the vasoconstrictor TXB₂ following activation of human KCs with different, clinically relevant human microbial isolates. These results might improve individual medical treatment e.g. using specific inhibition for TLR 2 on patients with liver diseases and portal hypertension triggered by microbes.

KV 160 The PNPLA3 p.I148 M polymorphism is associated with increased liver injury in patients with polycystic ovary (PCO) syndrome

Authors Papapostoli I¹, Koutsou A¹, Sklavounos P², Friesenhahn-Ochs B¹, Stokes CS¹, Lammert F¹, Krawczyk M^{1,3}

Institute 1 Saarland University Hospital, Department of Medicine II, Homburg, Deutschland; 2 Department of Gynecology and Obstetrics, Saarland University Hospital, Homburg, Deutschland; 3 Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Centre for Preclinical Research, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Polen

DOI 10.1055/s-0038-1668798

Background Women with polycystic ovary (PCO) syndrome often present with advanced fatty liver disease. Previously we and others demonstrated that three critical gene variants, i.e. PNPLA3 p.I148 M, TM6SF2 p.E167K and MBOAT7 rs641738, are associated with higher hepatic fat contents and markers of chronic liver injury. Here we aim to investigate whether these variants contribute to fatty liver disease (FLD) phenotypes in the setting of PCO, as quantified non-invasively by transient elastography.

Patients and methods Prospectively we recruited 42 women with proven PCO (age range 18–53 years). The prosteatotic PNPLA3, TM6SF2 and MBOAT7 polymorphisms were genotyped using TaqMan assays. To assess hepatic fibrosis and steatosis, liver stiffness measurements (LSM) and controlled attenuation parameters (CAP) for quantification of hepatic fat contents were obtained by elastography in fasted subjects.

Results The median LSM was 5.9 kPa (range 2.9–17.0), and the median CAP was 255 db/m (range 100–393). Overall, two patients presented with LSM

≥ 13.0 kPa, i.e. liver cirrhosis, and 18 patients showed CAP ≥ 280 dB/m, indicating steatosis grade ≥ S3. The PNPLA3 variant p.I148 M affected liver fibrosis: LSM differed significantly (ANOVA P = 0.022) between carriers of the risk genotype [II] (n = 15, 24%, median LSM 4.9 kPa, range 3.5–7.8) and genotypes [IM] (n = 22, 52%, median LSM 6.7 kPa, range 2.9–14.3) and [MM] (n = 5, 12%, median LSM 7.7 kPa, range 4.4–17.0). Overall, carriers of the risk allele [M] presented with significantly (P = 0.012) higher LSM as compared to carriers of the common genotype [II]. Compared with the frequencies in the general population (Arslanow et al. Liver Int 2016), the PNPLA3 variant was associated with an increased risk of developing PCO syndrome (common OR = 2.2, P = 0.002). Neither TM6SF2 nor MBOAT7 variants were associated with LSM or CAP, and none of the variants showed a significant association with serum liver enzyme activities.

Conclusions Fatty liver disease is a common feature of PCO syndrome. Carriers of the PNPLA3 risk allele are overrepresented among PCO patients and are characterized by advanced liver fibrosis. This gene variant might represent a causative link between NAFLD and PCO syndrome.

Prädiktion und Bestimmung von Funktion und Regenerationsfähigkeit der (Rest-)Leber Freitag, 14. September 2018, 12:00 – 13:28, 22a

KV 161 Bestimmung der Acoustic Radiation Force Impulse-Werte zur Detektion von fortgeschrittener Leberschädigung (ACLD) anhand der histologischen und mini-laparoskopischen Referenzen

Autoren Backhus J¹, Hänle M¹, Seufferlein T¹, Zizer E¹

Institut 1 Uniklinik Ulm, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668799

Einleitung Der Detektion einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (ACLD) kommt eine wesentliche Rolle im klinischen Alltag zu – nachdem dies über Jahre hinweg nur anhand einer histologischen Untersuchung möglich war, wurde diese Diagnose über die letzten Jahre mittels elastographischer Methoden (z.B. Acoustic Radiation Force Impulse = ARFI) zunehmend auch nicht-invasiv gestellt. Die entsprechenden Cut-off-Werte wurden jedoch ausschließlich bezogen auf histologische Untersuchungen ermittelt. Aus mehreren Studien ist jedoch bekannt, dass eben in diesem Punkt das Hinzuziehen von mini-laparoskopischer Untersuchung (ML) der Leberoberfläche eine sensitivere Detektion von ACLD ermöglicht.

Ziel Ermittlung der optimalen Cut-off-Werte für ARFI-Untersuchung der Leber zur Detektion von ACLD- und Leberzirrhose anhand der histologischen und der mini-laparoskopischen Ergebnisse.

Methodik Unizentrische Auswertung von Daten zu 103 Patienten mit vorliegenden Ergebnissen bzgl. der ARFI-Untersuchung, sowie einer histologischen und mini-laparoskopischen Beurteilung der Leber. Die Ermittlung der optimalen Cut-off-Werte zur Detektion einer ACLD (Fibrosestadium nach Desmet F>2) erfolgte durch die Bestimmung des jeweiligen Youden-Index.

Ergebnis Die Diagnose einer ACLD mittels histologischer Untersuchung alleine ergab einen optimalen Cut-off für die korrespondierende ARFI-Untersuchung von 1,2 m/s; die Hinzunahme der korrespondierenden Informationen aus der ML-Untersuchung ergab eine Korrektur auf 1,4 m/s durch die ML-Diagnose der ACLD alleine, bzw. auf 1,5 m/s durch die Kombination aus beiden Diagnostikmethoden.

Schlussfolgerung Die Kombination aus mini-laparoskopischer und histologischer Untersuchung der Leber zur Detektion einer fortgeschrittenen Leberschädigung führt zu Veränderung der entsprechenden ARFI-Cut-off-Werte verglichen mit der histologischen Untersuchung der Leber alleine. Dies sollte bei der Interpretation der entsprechenden ARFI-Ergebnisse und Festlegung der ARFI-Cut-off-Werte mitberücksichtigt und ggf. korrigiert werden.

KV 162 Potenzielle Volumenveränderung des linken Leberlappens (Segment II/III) nach interstitieller HDR-Brachytherapie (iBT) des rechten Leberlappens (Initialversion zum Deutschen Strahlentherapeutikongress 2016 präsentiert)

Autoren Mohnike K¹, Touet A², Hass P³, Powerski M², Walke M², Willich C³, Meyer F⁴, Ricke J⁵, Gademann G³

Institut 1 DTZ am Frankfurter Tor, Zentrum für Radiologie, Berlin, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland; 5 Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinik und Poliklinik für Radiologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668800

Bei einseitiger Lebermetastasierung besteht die Möglichkeit, durch eine unilobäre Portalvenenembolisation eine Hypertrophie der nicht portalvenös embolisierten Kontralaterale Lebersegmente zu induzieren – alternativ durch unilobäre ⁹⁰Y-Radioembolisation (SIRT) mit geringer ausgeprägtem Effekt vs. Pfortaderembolisation, jedoch mit ggf. geringerem Risiko des Tu-Progresses. **Ziel** Analyse, ob eine interstitielle HDR-Brachytherapie ausgedehnter primär inoperabler, aber einseitig re-hepatischer Oligometastasen/primärer Lebermalignome ebenfalls zu einer signifikanten li-seitigen Leberhypertrophie führen kann.

Methode Retrospektive Datenbank-Analyse. Im Zeitraum von 08/2006 – 05/2014 wurden 61 Patienten mit ausschließl. re-hepatischer, primärer (30) od. sekundärer (31) Tu-Manifestation nach interdisz. Tu-Boardscheidung, mit einer interstitiellen HDR-BT behandelt. Die Patienten erhielten PTV-umschließende einmalige Einzeldosen zw. 15 & 20 Gy (Median: 20 Gy). Studienendpunkte waren die lokale Kontrollrate (LCR) & Veränderung des Lebervolumens. Vor Ther.-Beginn sowie i.R. der engmaschigen Nachsorge (<3, 3, 6, 9, 12 Monate nach BT) erfolgte eine Volumetrie der Leber.

Ergebnisse Die behandelte Pat.-Kohorte wies eine hohe LCR (mindestens SD) der Tu-Läsionen zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle auf, b. allerdings im Verlauf neuen radiologisch nachweisbaren Tu-Läsionen b. 35 Patienten (57,4%). Bereits in der 1. Nachsorge (<3 Monate) konnte eine Hypertrophie der Lebersegmente II/III von median 7,35% volumetrisch nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf (bis zur 3. Nachsorge) war eine signif. Änderung des relativen Volumens von Segment II/III nachweisbar (p < 0,05), danach erreichten die Vol.-Änderungen kein Signifikanzniveau mehr. Nach 12 Monaten (5. Nachsorge) betrug die Vol.-Zunahme summativ im Median 30,5%.

Schlussfolgerung Bei inop. oligometastasierten od. an primären Lebermalignomen leidenden Patienten resultiert die iBT in einer hohen LCR. Außerdem ist eine Leberhypertrophie induzierbar. Dies ermöglicht wg. des im weiteren Verlauf wahrscheinl. Oligo-Rezidives bzw. Oligo-Progresses eine Reevaluierung betreffs chir. od. alternativer lokal-ablativer Therapien sowie systemtherapeut. Behandlungen. Damit kann die Gesamtprognose günstig beeinflusst werden.

KV 163 Laparoskopische Leberchirurgie – Berliner Zentrumserfahrungen aus 250 konsekutiven Fällen

Autoren Schmelzle M¹, Wabitsch S², Haber PK², Krenzien F², Kästner A², Biobl M², Öllinger R², Pratschke J³

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Allgemeinchirurgie, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 3 Charité Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik Campus Charité Mitte Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668801

Hintergrund Trotz überzeugender Ergebnisse international führender Leberzentren ist die laparoskopische Leberchirurgie in Deutschland weiterhin wenig verbreitet. An der Chirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Ber-

lin, Campus Virchow-Klinikum und Charité Mitte, wurde über die letzten Jahre ein Programm zur Entwicklung der laparoskopischen Leberchirurgie aufgebaut.

Methoden und Patienten Wir berichten hier über unsere Zentrumserfahrungen aus 250 konsekutiven laparoskopischen Leberresektionen im Zeitraum zwischen 12/2013 und 1/2018. Es erfolgte eine retrospektive Auswertung in Hinblick auf Indikationen, Patientencharakteristika, Komplexität der Operationen und postoperative Ergebnisse. Die Entwicklung des Programmes wurde analysiert durch Vergleich des Zeitraumes 1 (1/2014 – 12/2015) und Zeitraumes 2 (1/2016 – 12/2017).

Ergebnisse Im Vergleich zum Zeitraum 1 (n = 16, 25% der Patienten) zeigte sich im Zeitraum 2 (n = 75, 50% der Patienten) ein signifikant höherer Prozentsatz von Patienten mit einem hohen ASA Score (3/4; p = 0,001). Das HCC war die häufigste Indikation (n = 76, 30,4%), gefolgt von CRLM (n = 63, 25,2%), wobei sich über die Jahre eine Zunahme bösartiger Tumore von 53,8% im Zeitraum 1 zu 75,7% im Zeitraum 2 (p = 0,001) zeigte. Es erfolgten 72 Major- (≥ 3 Segmente) und 178 Minorresektionen (< 3 Segmente) mit einer Zunahme an Majorresektionen vom Zeitraum 1 (n = 12, 17,9%) zum Zeitraum 2 (n = 56, 33,1%, p = 0,02). Trotz eines signifikant höheren Prozentsatzes an komplexen Eingriffen im Zeitraum 2 war die Rate an Major Komplikationen (≥ Dindo-Clavien IIIa) mit 16% (27 Patienten) nicht signifikant höher als im Zeitraum 1 mit 11,9% (8 Patienten, p = 0,432). 67 (26,8%) Patienten litten unter einer Leberzirrhose, wobei sich die postoperative Komplikationsrate (≥ Dindo-Clavien IIIa) zwischen Patienten mit (12%) und ohne Zirrhose (15,8%) nicht signifikant unterschied (p = 0,424).

Schlussfolgerung Neben entsprechender Expertise in der offenen Leberchirurgie, ist ein strukturierter Aufbau eines Programmes notwendig, um die laparoskopische Leberchirurgie sicher an deutschen Kliniken zu implementieren und die offene Leberchirurgie in den nächsten Jahren durch laparoskopische Techniken abgelöst werden.

KV 164 Das postoperativ verbleibende Lebervolumen und präoperative Cholangitis sind die Hauptprädikatoren von chirurgischer Morbidität und Mortalität beim perihilären Cholangiokarzinom

Autoren Bednarsch J¹, Czigan Z¹, Amygdalos I¹, Morales Santana D¹, Meister F¹, Böcker J¹, Schöning W¹, Dejong CHC², Neumann UP¹, Lurje G¹
Institut 1 Uniklinik Aachen, Klinik für Allg., Viszeral- und Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland; 2 Maastricht University Medical Centre, Department of Surgery, Maastricht, Niederlande
DOI 10.1055/s-0038-1668802

Einleitung Das perihiläre Cholangiokarzinom (PHCC) ist eine seltene Tumor-entität, die typischerweise erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert wird. Majorresektionen der Leber mit Portalvenenersatz gelten als Goldstandard in der chirurgischen Therapie. Trotz Fortschritten in der Therapie der Erkrankung ist die chirurgische Morbidität und Mortalität (MM) hoch im Vergleich zu anderen soliden Tumoren.

Ziele In dieser Arbeit untersuchten wir die Validität präoperativer CT-basierter Lebervolumetriem mit Bestimmung des postoperativ verbleibenden Lebervolumens (FLR) zur Vorhersage chirurgischer Morbidität und Mortalität.

Methodik Zwischen 2010 und 2016 wurden 91 Patienten mit PHCC an unserer Klinik einer chirurgischen Resektion in kurativer Intention zugeführt. Assoziationen zwischen MM und FLR sowie anderen klinisch-pathologischen Daten wurden mittels univariater und multivariabler logischer Regression ermittelt. Zudem wurden drei verschiedene Methoden zur Bestimmung des FLR verglichen: Dieser Vergleich bezog sich auf das errechnete FLR (cFLR, Ratio zwischen FLR und gemessenem totalen Lebervolumen), das standardisierte FLR (sFLR, Ratio zwischen FLR und des auf Basis der Körperoberfläche geschätzten Lebervolumens) und die FLR zu Körpergewicht Ratio (FLR/BW).

Ergebnis Die multivariabile Analyse identifizierte präoperative Cholangitis (B = -1,53, p = 0,013) und cFLR (B = -5,89, p = 0,012) als die beiden unabhängigen

Prädiktoren von MM ($R^2=0,25$, Clavien-Dindo ≥ 4). Basierend auf diesen Ergebnissen entwickelten wir einen Mortalitätsprädiktor (cFLR < 40% oder präoperative Cholangitis), der das Risiko für perioperative Mortalität präoperativ bestimmt (Sensitivität 92%, Spezifität 52%, positiver Prädikationswert 22%, Negativer Prädikationswert 98%).

Schlussfolgerung Ein cFLR < 40% sowie präoperative Cholangitis sind die zwei unabhängigen Risikofaktoren für MM. cFLR sollte als die präferierte Methode der präoperativen CT-basierten Volumenplanung zur Abschätzung des chirurgischen Risikos erachtet werden.

KV 165 Prognostischer Wert der Restleberfunktion für postoperative Morbidität und Lebersversagen nach kurativer Lebeteilresektion bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom

Autoren Blüthner E¹, Jara M¹, Shrestha R¹, Faber W², Pratschke J¹, Stockmann M³, Malinowski M⁴

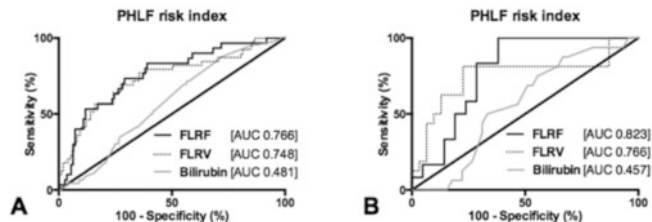
Institut 1 Charité Universitätsmedizin Berlin, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Deutschland; 2 Martin-Luther-Krankenhaus, Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie, Berlin, Deutschland; 3 Evangelisches Krankenhaus Paul Gerhardt Stift, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Wittenberg, Deutschland; 4 Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Homburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668803

Hintergrund Trotz enormer chirurgischer Fortschritte stellt das postoperative Lebersversagen (posthepatectomy liver failure, PHLF) mit 1,2 – 33,8% bei Patienten mit zugrundeliegender Lebererkrankung eine der gefürchtetsten Komplikationen dar. Ziel der Studie ist es, den prognostischen Wert der präoperativen Volumen/Funktionsplanung für postoperative Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC) zu untersuchen.

Methodik In einer retrospektiven Studie wurden perioperative Daten von 287 HCC Patienten nach kurativer Lebeteilresektion zwischen 2001 und 2014 analysiert. Die Berechnung des Restlebervolumens (future liver remnant volume, FLRV) erfolgte retrospektiv auf Basis von Schnittbildgebung. Die geplante Restleberfunktion (future liver remnant function, FLRF) wurde mittels LiMAX Test in Kombination mit dem FLRV ermittelt. Prädiktoren für schwerwiegende postoperative Komplikationen Dindo \geq IIIb und postoperatives Lebersversagen Grad \geq B wurden mittels uni- und multivariabler Analyse bestimmt.

Ergebnisse Schwerwiegende postoperative Komplikationen traten bei 44 Patienten (15,3%) auf; PHLF Grad \geq B bei 50 Patienten (17,4%). In der Gesamtkohorte ist die geplante FLRF ein unabhängiger Prädiktor für schwerwiegende Komplikationen. FLRV, reseziertes Lebervolumen und FLRF sind unabhängige Risikofaktoren für PHLF. Einer Subanalyse der Majorresektionen in Zirrhose zeigt außerdem, dass lediglich FLRF ein unabhängiger Prädiktor für sowohl schwerwiegende Komplikationen als auch das postoperative Lebersversagen ist.



▶ Abb. 1 ROC-Analyse für PHLF der verschiedenen Prädiktoren in der Gesamtkohorte (A) und Hochrisikogruppe (B)

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse zeigen, dass die geplante FLRF dem FLRV zur Vorhersagen postoperativer Komplikationen bei Majorresektionen in Zirrhose signifikant überlegen ist. Die präoperative Volumen/Funktionsplanung ist damit in Hochrisikosituationen zur individuellen Risikostratifizierung sinn-

voll, um die Patientensicherheit zu erhöhen und das postoperative Outcome zu verbessern.

KV 166 Primovist (Gadoxetate Disodium)-verstärktes MRT – ist die Prädiktion der postoperativen Leberfunktion möglich?

Autoren Lauscher JC¹, Cheung H², Afshin M², Lee A², Roke R², Dixon M², Kreis ME³, Karanicolas P⁴

Institut 1 Charite Campus Benjamin Franklin, Chir. Klinik I, Berlin, Deutschland; 2 University of Toronto, Toronto, Kanada; 3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Berlin, Deutschland; 4 University of Toronto, Surgical Oncology, Toronto, Kanada

DOI 10.1055/s-0038-1668804

Einleitung Die Grenzen der Resektabilität von Leberläsionen haben sich in den vergangenen Jahren erheblich erweitert. Eine höhere Zahl von Patienten weisen nach vorhergehender Chemotherapie eine Leberschädigung auf, was die exakte Bestimmung des Restlebervolumens und der Funktion der Restleber anspruchsvoll macht. Gadoxetate Disodium (Primovist) ist ein hochspezifisches MRT-Kontrastmittel, das in der Leber akkumuliert und so eine Signalanhebung in gesundem Lebergewebe hervorruft.

Ziele Die Hypothese dieser Studie lautet, dass ein geringer Primovist-Uptake der Restleber ein Prädiktor für Lebersversagen nach Leberresektion ist.

Methodik Retrospektive Kohortenstudie einer prospektiv geführten Datenbank. Primärer Endpunkt: Assoziation des Primovist-Uptake der Restleber mit Posthepatektomie-Lebersversagen (PHLF) nach der Definition der ISGLS. Sekundärer Endpunkt: diagnostische Exaktheit (AUC) des Primovist-Uptake der Restleber in der Prädiktion des PHLV. Einschlusskriterien: volljährige Patienten, die zwischen 07/2010 – 06/2015 eine Leberresektion mit mindestens drei resezierten Segmenten in Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, erhielten und Primovist-MRT innerhalb von 3 Monaten vor Leberresektion erhalten hatten. Ausschlusskriterien: Bestrahlung der Leber, RFA der Leber, Chemoembolisation oder > 2 Zyklen Chemotherapie zwischen Primovist-MRT und OP. Der Primovist-Uptake der Restleber wurde durch Signalintensität der Restleber/Volumen der Restleber geteilt durch Signalintensität der Milz/Volumen der Milz errechnet multipliziert durch das standardisierte Restlebervolumen.

Ergebnis Es wurden 86 Patienten in die Studie eingeschlossen. 17 Patienten (19,8%) hatten eine postop. Komplikation Clavien-Dindo Grad 3 – 5, 8 Patienten (9,3%) erlitten ein postoperatives Lebersversagen, die 30-Tage Mortalität lag bei 4,7%. Der Primovist-Uptake der Restleber lag bei durchschnittlich $0,83 \pm 0,11$ bei den Patienten ohne PHLV und bei durchschnittlich $0,43 \pm 0,13$ bei den Patienten mit PHLV; $p < 0,001$. Die diagnostische Genauigkeit für PHLF lag bei $AUC = 0,825$.

Schlussfolgerung Ein geringerer Primovist-Uptake der Restleber ist mit PHLF assoziiert. Die Bestimmung des Primovist-Uptake der Restleber ist somit ein viel versprechendes neues nicht-invasives Tool zur Prädiktion des PHLF.

KV 167 Prognostischer Wert der dynamischen Leberfunktion (LiMAX) auf das rezidivfreie Überleben nach Lebeteilresektion bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom

Autoren Blüthner E¹, Bednarsch J², Malinowski M³, Binder P¹, Pratschke J¹, Stockmann M⁴, Kaffarnik M¹

Institut 1 Charité Universitätsmedizin Berlin, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Deutschland; 2 Uniklinik RWTH Aachen, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland; 3 Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Homburg, Deutschland;

4 Evangelisches Krankenhaus Paul Gerhardt Stift, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Wittenberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668805

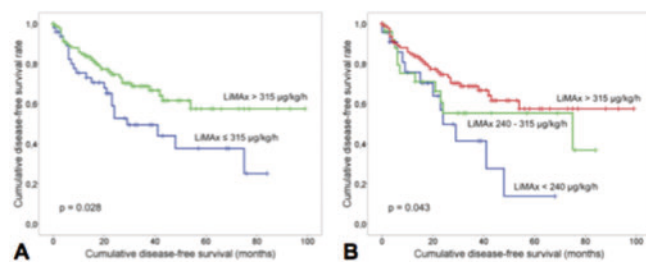
Hintergrund Aufgrund der hohen Rezidivrate weisen Patienten trotz kurativer Leberteilresektion bei Vorliegen eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) lediglich eine 5-Jahresüberlebensrate von 26–58% auf. Die Rolle der globalen Leberfunktion auf die Rezidivrate ist bisher nicht suffizient untersucht.

Methodik Das onkologische Outcome von 146 Patienten nach kurativer Leberteilresektion bei HCC von 2005–2016 am Charité-Campus Virchow Klinikum wurde auf Grundlage einer prospektiv geführten Datenbank analysiert. Prädiktoren des onkologischen Outcomes wurden univariat nach Kaplan-Meier und multivariat mittels Cox Regression untersucht. Die präoperative dynamische Leberfunktion wurde mittels LiMAX Test bestimmt.

Ergebnisse Die 1-, 3-, 5-Jahres Überlebensrate beträgt 83%, 42% und 14%. Die zugehörige 1-, 3-, 5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate beträgt 73%, 32% und 10%.

In der multivariablen Analyse waren die präoperative Leberfunktion (LiMAX-Test) [HR 2.421; $p = 0,014$], Gefäßinvasion [HR 2.116; $p = 0,034$] und das UICC Staging [HR 2.200; $p = 0,037$] mit einer signifikant reduzierten rezidivfreien Zeit assoziiert.

Eine Subanalyse hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung der Leberfunktion zeigte zudem einen adversen Effekt des Schweregrades der zugrundeliegenden Lebererkrankung auf die rezidivfreie Zeit.



▶ **Abb. 1** Rezidivfreie Überlebenskurve für 146 Patienten in Abhängigkeit der Leberfunktion (LiMAX Test)

Schlussfolgerung Dies sind die ersten klinischen Daten die zeigen, dass eine präoperativ reduzierte Leberfunktionskapazität einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben nach kurativer Leberteilresektion hat. Patienten, die sich präoperativ mit einer reduzierten Leberfunktion (gemessen mit LiMAX) präsentieren, sollten für alternative Therapieverfahren evaluiert werden bzw. eine engmaschige onkologische Nachsorge erhalten.

KV 168 Vorhersage der individuellen Leberregenerationskapazität nach Leberresektion mittels Cytokin und Wachstumsfaktor Profiling

Autoren Hoffmann K¹, Dehlke K¹, Tyufekchieva S¹, Krause L^{2,3}, Müller N², Klingmüller U⁴, Büchler MW¹

Institut 1 Ruprecht Karls Universität, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg, Deutschland; 2 Helmholtz Center Munich, Institute of Computational Biology, Neuherberg, Deutschland; 3 ZAUM – Center of Allergy and Environment, München, Deutschland; 4 German Cancer Research Center (DKFZ), Systems Biology of Signal Transduction, Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668806

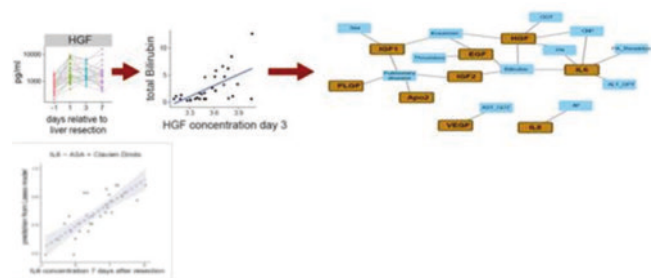
Einleitung Posthepatectomy-Liver-Failure (PHLF) tritt bei ~15% der Patienten nach Major-Resektion der Leber auf und ist mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.

Ziel Ziel war es anhand von liquid biopsies und intraoperative gewonnenen Lebergewebsproben das Risiko für PHLF und die Regenerationskapazität der verbliebenen Restleber vorherzusagen.

Methodik Perioperative Serum- (Tag-1, 1, 3 und 7) sowie intraoperativ gewonnene Lebergewebsproben (future remnant) und aus ihnen isolierte primäre humane Hepatozytenkulturen von 30 Patienten, welche sich einer Major-Resektion unterzogen, wurden mittels Luminex Multiplex-Assay, Massenspektrometrie und MTT-Tests analysiert. Individuelle Profile von HGF, IGF, VEGF, TGFβ1, IL6, IL8 wurden erstellt und mit klinischen Informationen mittels LASSO Regressionmodellen korreliert.

Ergebnis Das Cytokin- und Wachstumsfaktorprofil ist mit einer Vielzahl klinischer und laborchemischer Parameter assoziiert (Fig 1). Exemplarisch korrelierte die Expression von HGF und IL6 an post-OP Tag 7 signifikant mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen und PHLF.

Die Massenspektrometrie der Lebergewebsproben quantifizierte 3385 Proteine und zeigte eine Aktivierung multipler Regenerations-assoziiierter Pathways. In primären Hepatozytenkulturen konnte eine individuell unterschiedliche HGF-induzierte Aktivierung des MAP-Kinase und PI3-Kinase Signaling Pathway und deren Verbindung zur Zellzyklus-Progression nachgewiesen werden. Nach HGF und IL-6 Stimulation zeigten sich deutlich unterschiedliche Zellviabilitätsmuster.



▶ **Fig. 1** Assoziation des Cytokin- und Wachstumsfaktorprofils mit klinischen und laborchemischen Parametern

Schlussfolgerung Das Cytokin- und Wachstumsfaktorprofil korreliert mit dem klinischen Outcome nach Major-Resektionen der Leber. Die Reaktion intraoperativ gewonnener primärer humaner Hepatozyten auf HGF und IL-6 Stimulation ermöglicht potentiell die Prädiktion eines PHLF. Kombiniert könnte eine präoperative Blut- und Lebergewebsanalyse zukünftig die individuelle Regenerationskapazität der Leber vorhersagen.

KV 169 Lebersteifigkeit gemessen mittels 2D Scherwellen-Elastografie (2D-SWE): Prospektive Evaluation von gesunden Personen und Patienten mit Leberzirrhose

Autoren Petzold G¹, Hofer J¹, Ellenrieder V¹, Neesse A¹, Kunsch S¹

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668807

Einleitung Die Messung der Lebersteifigkeit mittels Elastografie ist ein Verfahren zur Bestimmung des Fibrosegrades. Bezüglich der 2D-SWE existieren für die meisten Hersteller bisher keine Normwerte, da cut-off-Werte für die einzelnen Fibrosegrade von anderen Verfahren, insbesondere Transiente Elastografie, und anderen Herstellern nicht übertragbar sind.

Ziele Ziel war es, Normwerten für die Lebersteifigkeitsmessung (LSM), durchgeführt mittels 2D-SWE mit dem Gerät Logiq E9 (GE), bei gesunden Probanden und Patienten mit nicht-hepatischer Erkrankung in Abgrenzung zu Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose zu definieren.

Methodik 175 Personen wurden zwischen Juli 2016 und Februar 2018 eingeschlossen. 91 Teilnehmer waren männlich, das mittlere Alter betrug 44,4 ($\pm 19,4$) Jahre. Es wurden drei Kohorten analysiert: Gesunde Probanden (HS, $n = 68$), leber-gesunde Patienten mit nicht-hepatischer Erkrankung (LHS, $n = 57$) sowie Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (LC,

n = 50). LSM erfolgte durch 2 Untersucher mit unterschiedlichem Erfahrungslevel, um die Interobserver-Variabilität zu untersuchen.

Ergebnis Die Erfolgsrate der 175 LSM betrug 95,4%. Die Anzahl nicht erfolgreicher Messungen war in der LC-Kohorte signifikant höher als in den anderen Kohorten (p=0,04). Die Interobserver-Übereinstimmung war exzellent (ICC 0,87). LSM in der HS-Kohorte (5,19 (± 1,03) kPa) und LSM in der LHS-Kohorte (4,93 (± 0,83)kPa) unterschieden sich nicht signifikant (p = 0,13). Weder Alter, Geschlecht, BMI noch nicht-hepatische Erkrankung hatten einen signifikanten Einfluss auf LSM. LSM der Personen ohne Lebererkrankungen (HS + LHS, n = 125) lag zwischen 3,62 und 7,02 kPa (95% Konfidenz-Intervall (CI)). Insbesondere gab es keine Überlappungen zu dem LSM der LC-Kohorte (7,76 – 19,49 kPa 95% CI).

Schlussfolgerung LSM-Werte bei Personen ohne Lebererkrankung variieren über einen weiten Bereich und sind nicht abhängig von Alter, Geschlecht, BMI oder spezieller nicht-hepatischer Erkrankung. LSM im Normalbereich kann eine Zirrhose nicht-invasiv ausschließen, da LSM bei Patienten mit Zirrhose signifikant höher ist (p < 0,001). 2D-SWE hat eine exzellente Interobserver-Übereinstimmung.

KV 170 Ultraschall-Scoringssystem zur Diagnose einer Leberzirrhose bei chronischen Lebererkrankungen – eine retrospektive Subgruppenanalyse

Autoren Rapp M¹, Möhler M², Kittner J¹, Galle PR², Schimanski CC¹
Institut 1 Klinikum Darmstadt GmbH, Medizinische Klinik II, Darmstadt, Deutschland; 2 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Medizinische Klinik I, Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668808

Einleitung Die sonografische Diagnostik der Leberzirrhose (LZ) weist eine niedrige Sensitivität auf und ist v. a. bei kleinknotiger LZ erschwert. Verschiedene Scoring Systeme (SS) wurden etabliert, um die Nachweissensitivität zu erhöhen. Das SS von Scherer et al erreichte eine positive prädiktive Wahrscheinlichkeit (ppW) von 60,3% für die Gesamtpopulation.

Ziel Bestimmung der positiv prädiktiven Wahrscheinlichkeit der einzelnen Subgruppe unter Anwendung des SS von Scherer et al.

Methodik Es erfolgte eine retrospektive Analyse von N = 1000 Patienten, die sich zwischen 2000 und 2006 aufgrund einer chronischen Lebererkrankung einer diagnostischen Minilaparoskopie mit gezielter PE an der Universitätsmedizin Mainz unterzogen. Nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien (vorliegende Minilaparoskopie und Sonografie, pathologische Histologie, Ausschluss von Karzinomen) wurden 444 Patienten in die endgültige PP Analyse aufgenommen. Unter Anwendung der von Scherer et al beschriebenen Formel (Likelihood Methode) $P(\text{cirrhosis}) = 3,1 * 1_{[\text{if nodular/irregular surface}]} + 1,38 * 1_{[\text{if uneven/wavy surface}]} - 0,14 * \text{splenic length (cm)}$ wurden die Befunde ausgewertet und korreliert. Ein Wert > -1 indizierte eine LZ, ein Wert < -1 eine Leberfibrose. Die Ultraschallparameter wurden in Bezug zu ihren histopathologischen Befunden rein deskriptiv aufgeführt.

Ergebnisse Zum besseren Verständnis wurde o.g. Formel in ein einfaches Schema transferiert. Der Schweregrad der Veränderung der Leberoberfläche (1, 2, 3) muss dabei zuerst bestimmt werden. Die Milzgröße entscheidet über die Diagnose Fibrose oder Zirrhose. Die ppW für das Vorliegen einer LZ lag bei C2-LZ bei 67,5%, bei Hepatitis C-LZ bei 69% versus 53% bei AI_LZ (AIH; PBC, PSC) im Vergleich zu 60,3% für die Gesamtpopulation.

Tab. 1 Ultraschallscore zur Diagnose einer Leberzirrhose

Kategorie	Ultraschallbefund in Worten	Milzlänge, deren Überschreiten eine Leberzirrhose anzeigt
Le_OF = 1	normal, glatt	> 28 cm
Le_OF = 2	wellig, unruhig	> 17 cm
Le_OF = 3	bucklig, knotig, höckrig, unregelmäßig	> 8 cm

Schlussfolgerung Die Einführung des Fibroscan erleichtert die Differenzierung von Leberfibrose und -zirrhose. Auch ohne Fibroscan kann mithilfe des

SS bei den Subgruppen der C2- und Hep C Patienten eine LZ mit fast 70% vorhergesagt werden.

KV 171 Struktur-Funktions-Analyse der Leber mittels nichtinvasiver Verfahren bei Patienten mit einer Lebererkrankung und gesunden Kontrollpersonen

Autoren Wünsch T¹, Heucke N¹, Quint J¹, Kaffarnik M¹, Arsenic R², Sinn B², Müller T³, Sack I⁴, Tzschätzsch H⁴, Pratschke J¹, Stockmann M¹
Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, Berlin, Deutschland; 3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie (einschl. Arbeitsbereich Stoffwechselerkrankungen), Berlin, Deutschland; 4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Radiologie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668809

Einleitung Nichtinvasive Testverfahren zur Diagnose von Lebererkrankungen könnten die invasive, risikobehaftete Leberbiopsie verzichtbar machen und Ungenauigkeiten, die sich aufgrund der Verteilung von krankhaftem Lebergewebe innerhalb der Leber ergeben, eingrenzen. Nichtinvasive, bildgebende oder funktionelle Verfahren sind derzeit Gegenstand intensiver Erforschung, doch limitiert in ihrer diagnostischen Präzision.

Ziel Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dynamischer Leberfunktion (untersucht mittels LiMax-Test) und den visko-elastischen Eigenschaften der Leber (untersucht mittels 2D-Ultraschallelastografie).

Methodik In einer prospektiven Untersuchung wurden 75 Patienten mit Lebererkrankung und 22 lebergesunde Kontrollpersonen rekrutiert. Alle Studienteilnehmer wurden einem LiMax-Test und der 2D-Ultraschalluntersuchung unterzogen. Weiterhin wurden klinische Daten und Blutwerte erhoben, um etablierte Fibrosescores APRI und FIB-4 zu bestimmen. Von 47 Studienteilnehmern wurde eine histologische Untersuchung des Lebergewebes durchgeführt und darauf basierend die Einteilung des Fibrosegrads nach Desmet&Scheuer (F0 – 4) vorgenommen.

Ergebnis Die Ergebnisse des LiMax-Test und der 2D-Ultraschallelastografie waren beide signifikant unterschiedlich zwischen den gesunden Kontrollen und Patienten mit einer Lebererkrankung, wobei der LiMax-Test geringere Werte und die 2D-Ultraschallelastografie höhere Werte bei Patienten mit einer Lebererkrankung zeigten. Demnach nimmt die Lebersteifigkeit mit zunehmenden Leberfunktionsverlust zu, was sich in einer signifikant negativen Korrelation zwischen LiMax und 2D-Ultraschallelastografie ($r = -0,747$; $p < 0,001$) widerspiegelt. Die Diskriminierung zwischen den einzelnen Fibrosegraden gelang LiMax und 2D-Ultraschallelastografie am verlässlichsten ab $F \geq 3$, während die etablierten Scores (APRI und FIB-4) am besten leichte Fibrosegrade vorherzusagen vermochten.

Schlussfolgerung Unsere Daten zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Leberfunktion und der Lebergewebesteifigkeit. Die untersuchten nichtinvasiven Testverfahren lassen im untersuchten Kollektiv am ehesten die Detektion von Fibrosen ab $F \geq 3$ zu. Zur validen Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit sind Studien an größeren Patientenkollektiven indiziert.

Leberchirurgie: Techniken und Outcome

Donnerstag, 13. September 2018, 11:25 – 12:13, 22a

KV 172 Intraoperative Cholangiografie mit überklappbarem Taut®-Katheter – erste Anwendungserfahrungen

Autoren Steiner R¹, Malke S¹, Herzinger B¹, Sandor D¹, Worm M¹, Weiling D², Greeve J³, Sandmann G²

Institut 1 St.-Josefs-Krankenhaus Salzkotten, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Salzkotten, Deutschland; 2 St.-Josefs-Krankenhaus Salzkotten, Medizinische Klinik, Salzkotten, Deutschland; 3 St.-Vincenz-Krankenhaus Paderborn, Medizinische Klinik 1, Paderborn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668810

Einleitung Die intraoperative Cholangiografie gehört aktuell nicht zum allgemeinen Standard in der Durchführung einer laparoskopischen Cholezystektomie. Durch das therapeutische Splitting kann präoperativ mittels Endosonografie +/- ERCP ggf. auch MRCP die Klärung der Verhältnisse am Dc. hepatocholedochus gelingen. In Einzelfällen ist dies nicht sicher möglich z.B. wegen technischer Probleme bei der ERCP, Undurchführbarkeit der MRCP etc.. Gelegentlich erfordert auch die intraoperative Situation eine definitive Klärung am Hauptgallengang. Eine sicher durchführbare Cholangiografie im Rahmen der Cholezystektomie bleibt daher weiterhin eine notwendige und sicher durchführbare Option. Es gibt multiple technische Varianten (z.B. Einführen eines ZVK, Ureter- oder Nabelkatheters; System Aerostat®- von Applied Medical...). Probleme ergeben sich bei der Katheter-Positionierung oder das Erzielen primärer Dichtheit. Haltezangen am Dc. cysticus können zudem die Bilddarstellung behindern.

Ziele Wir berichten anhand eines bilddokumentierten Fallbeispiels über die technische Durchführung mit Überklappung des Katheters und über die Erfahrungen in den ersten 7 Anwendungen an unserer Klinik mit dieser Variante.
Methodik Der Taut®-Cholangiografie-Katheter (Teleflex Medical) kann mit Hem-o-lok®-Clips am Dc. cysticus überklippt werden, wonach laut Hersteller bei komplettem Cysticus-Verschluss die Kontrastmittelapplikation über den Katheter und seine Extraktion trotzdem problemlos gelingt.

Ergebnis Das Procedere war mit diesem Katheter bei bislang 7 Patienten anwendbar und die intraoperative Cholangiografie erfolgreich. Ein Überklippen des Katheters am Dc. cysticus ist bei erhaltener Funktionalität und Durchlässigkeit in allen Fällen gegeben gewesen. Die Starrheit des Kathetermaterials ist im Handling gewöhnungsbedürftig. Eine richtungsgenaue Platzierung des Kathetereintrittswinkels an der Bauchwand erleichtert den Umgang. Die Katheterextraktion am Dc. cysticus über den liegenden Clip war nicht möglich, die Bereitstellung einer Clip-Extraktionszange ist wichtig. Es ergab sich keine katheterspezifische Morbidität.

Schlussfolgerung Ein Überklippen des Taut®-Cholangiografie-Katheters am Dc. cysticus ist bei erhaltener Funktionalität und Dichtigkeit ohne Morbidität möglich.

KV 173 Spectrum of pathogens and clinical follow-up – a retrospective analysis of 32 patients with biliomas

Autoren Würstle S¹, Göb A¹, Spinner CD¹, Huber W¹, Algül H¹, Schmid RM¹, Weber A¹, Obermeier A², Schneider J¹

Institute 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Innere Medizin II, München, Deutschland; 2 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie Implantat-assoziierte Infektforschung, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668811

Einleitung Biliome sind intra- oder extrahepatisch gelegene Gallenverhalte, die meist durch eine Verletzung der Gallenwege entstehen. Die Anzahl der Studien über Biliome ist bisher stark limitiert und beschränkt sich überwiegend auf klinische Fallberichte.

Ziele Analyse des Keimspektrums und klinisches Follow-up bei Patienten mit Biliomen.

Methodik Retrospektive Analyse von 32 Patienten mit Nachweis eines Bilioms mittels endoskopischer retrograder Cholangiografie (ERC).

Ergebnis 65,6% der Patienten (21/32) entwickelten Biliome nach einem chirurgischen Eingriff, 21,9% (7/32) nach ERC, 6,3% (2/32) nach photodynamischer Therapie der Gallenwege, 3,1% (1/32) nach transarterieller Chemoembolisation und 3,1% (1/32) infolge eines Traumas. Der mediane Durchmesser der Biliome lag bei 5,4 cm (Range 2 – 19,5 cm). 68,8% (22/32) der Patienten waren klinisch symptomatisch. Ikterus (20/32, 62,5%), Fieber (12/32, 37,5%) und abdominelle Schmerzen (11, 34,4%) waren die führenden klinischen Symptome. Von 49 Gallekulturen waren 46 (93,9%) positiv: Insgesamt wurden 121 Mikroorganismen isoliert, wobei *Enterobacteriaceae* (43,0%, 52/121), gefolgt von *Enterococcus* spp. (32,2%, 39/121) und *Candida* spp. (9,1%, 11/121) am häufigsten nachgewiesen wurden. Bei 8 von 32 Patienten (25,0%) wurden *Enterobacteriaceae* mit einer Drittgenerations-Cephalosporin Resistenz (ESBL/AmpC) festgestellt (25,0%). 25 Patienten erhielten eine interventionelle Therapie (ERC, PTCD, CT- oder sonographisch gesteuerte Drainage). Die Gesamtkomplikationsrate betrug 4,8% (9/188). Die klinische Follow-up Analyse ergab eine komplette Rückbildungsrate bei 78,3% der Patienten in der Interventionsgruppe [18/23; Follow-up (Median): 45 Tage, Range 20 – 530 Tage] und bei 80% der Patienten ohne Intervention [4/5; Follow-up (Median): 19 Tage, Range 6 – 55 Tage].

Schlussfolgerung Das Keimspektrum umfasst typische Cholangitisreger wie z.B. *Enterococcus* spp. und *Enterobacteriaceae*, wobei der Anteil der Patienten mit multiresistenten Bakterien deutlich erhöht ist. Bei der Therapie von Biliomen stehen eine Vielzahl unterschiedlicher effektiver Behandlungsmodalitäten zur Verfügung, die in 4 von 5 Fällen zu einer kompletten Remission der Gallenverhalte führen.

KV 174 Einfluss befallener Lymphknoten auf das rezidivfreie Überleben bei nach chirurgischer Therapie der alveolären Echinokokkose

Autoren Hillenbrand A¹, Beck A², Barth TF², Henne-Bruns D¹

Institut 1 Uniklinik Ulm, Chirurgie I, Ulm, Deutschland; 2 Uniklinik Ulm, Pathologie, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668812

Einleitung Die alveoläre Echinokokkose (AE) ist die gefährlichste Helminthose in Mitteleuropa. Beim Menschen betrifft die AE hauptsächlich die Leber. Eine regionale Lymphknotenbeteiligung ist möglich. Um eine komplette Resektion zu erreichen gibt es die Empfehlung, die vergrößerte Leberlymphknoten mit-zuresezieren.

Ziele Wir haben die Häufigkeit von befallenen Lymphknoten mittels konventioneller Mikroskopie und immunhistochemischer Analysen bei 55 Patienten bestimmt, die in kurativer Absicht am Universitätsklinikum Ulm zwischen 2000 und 2017 operiert wurden. Darüber hinaus analysierten wir das postoperative, rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit von befallenen Lymphknoten.

Methodik Die Patienten wurden hinsichtlich Lymphknotenresektion/-befall, Dauer der medikamentösen Therapie mit Benzimidazolderivaten und dem weiteren Verlauf der AE evaluiert.

Ergebnisse Bei 33 der 55 kurativ operierte Patienten wurden intraoperativ Lymphknoten mitreseziert. Mikroskopisch infizierte Lymphknoten (laminare Schicht sichtbar) wurden in 4 dieser 33 Patienten (12%) gefunden. In etwa drei Viertel (25/33) aller untersuchten Proben war die immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen Em2G11, (Antigen der *E. multilocularis*-Metazestode) positive. Die mediane Größe mikroskopisch befallener Lymphknoten betrug 2 cm, die mediane Größe der immunhistochemisch und nicht befallenen Lymphknoten betrug jeweils 1,3 cm. Median Follow-up war 8 Jahre für alle Patienten, 5 Jahre für Patienten mit Lymphknotenresektion und 4 Jahre für Patienten mit befallenen Lymphknoten. Insgesamt wurde eine rezidivierende Erkrankung bei einem Patienten (1/55; 2%) nach 3 Jahren beobachtet. Keiner

der 4 Patienten mit konventionell mikroskopisch betroffenen Lymphknoten litt an rezidivierenden Erkrankungen.

Schlussfolgerungen Lymphknotenbefall bei AE ist häufig, insbesondere bei der immunhistochemischen Untersuchung von Lymphknoten mit dem monoklonalen Antikörper Em2G11 ausgewertet. Betroffene Lymphknoten waren tendenziell größer. Lymphknotenbefall ist nicht mit einer rezidivierenden Erkrankung assoziiert und erfordert daher weitere Analysen der biologischen Bedeutung der Lymphknotenbefall.

KV 175 Laparoskopische versus offene Hemihepatektomie – Eine Kostenanalyse

Autoren [Wabitsch S¹](#), [Haber PK²](#), [Kästner A²](#), [Winklmann T²](#), [Schmuck R²](#), [Öllinger R²](#), [Pratschke J²](#), [Schmelzle M²](#)

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Allgemeinchirurgie, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668813](#)

Hintergrund Die laparoskopische Hemihepatektomie hat über die letzten Jahre die offene Technik zunehmend ersetzt und gilt an unserem Zentrum inzwischen als das Standardvorgehen. Kritisch bewertet wird aus wirtschaftlicher Sichtweise die längere Schnitt-Naht-Zeit (SNZ) und höhere intraoperative Materialkosten bei laparoskopischen Leberresektionen. Ob höhere intraoperative Kosten durch eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer und niedrigere postoperative Kosten kompensiert werden ist derzeit unklar.

Methoden und Patienten Es wurden alle Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte, Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführten lap. (Gruppe 1) und offenen (Gruppe 2) Hemihepatektomien der Jahre 2015 und 2016 analysiert. Einschlusskriterium dieser Kostenanalyse war die Eingruppierung in DRG H01A und H01B. Ausschlusskriterien waren Alter < 18, Erweiterung der Komplexität (z. B. biliodigestive Anastomose) sowie ein Z. n. Lebertransplantation. Analysiert wurden Geschlecht, Alter, BMI, ASA, SNZ, Verweildauer im Krankenhaus sowie die Komplikationsrate (\geq III Clavien). Die Analyse basiert auf Daten der Kostenabrechnung des Controllings. Die Kosten wurden wie folgt unterteilt: Kosten für Diagnostik, OP, Normalstation, Intensivstation und andere.

Ergebnisse Alter, ASA und BMI unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht ($p = ns$). Die mediane SNZ war in Gruppe 1 signifikant länger ($p = 0,008$) und die mediane Verweildauer auf Normalstation signifikant kürzer ($p = 0,001$) als in Gruppe 2. Die Gesamtkosten zwischen den Gruppen 1 (16.054 € bzw. 17.968 €) und 2 (15.938 € bzw. 17.531 €) unterschieden sich in den Jahren 2015 bzw. 2016 nicht signifikant ($p = ns$). Die intraoperativen Kosten betragen 61% bzw. 55% (Gruppe 1) und 37% bzw. 38% (Gruppe 2) der Gesamtkosten 2015 bzw. 2016. Der Anteil der postoperativen Kosten auf der Intensivstation und Normalstation an den Gesamtkosten 2015 bzw. 2016 betrug 29% bzw. 32% in Gruppe 1 und 59% und 44% in Gruppe 2.

Schlussfolgerung Lap. Major-Leberresektionen sind durch eine längere SNZ und höhere intraoperativen Kosten gekennzeichnet, die sich durch eine kürzere Aufenthaltsdauer und geringere postoperative Kosten kompensieren. Selbst während der Lernkurve sind lap. Major-Leberresektion am Zentrum wirtschaftlich durchführbar.

KV 176 Laparoscopic cholecystectomy with intraoperative ICG. Is this a means of improving the safety of laparoscopic cholecystectomy?

Authors [Ambe P¹](#), [Kankam J¹](#), [Plambeck J¹](#), [Zarras K¹](#)

Institute 1 Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimal-invasive und Onkologische Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668814](#)

Background Laparoscopic cholecystectomy (LC) represents one of the most commonly performed surgical procedures in Germany. Bile duct injury represents the most serious complication of this procedures with reported rates ranging between 0.4–4.8%. Thus bile duct injury has been used as the most

relevant quality indicator for LC. Intraoperative imaging with ICG enables a better visualization of the biliary systems and thus might play a key role in preventing bile duct injury. Herein, we report our initial results on the use of ICG in the management of patients with gallbladder disorders.

Material and methods We retrospectively compared the findings of patients undergoing LC for biliary disorders. The study group consisted of patients undergoing LC with ICG while the control group included patients undergoing LC without intraoperative ICG. Outcome included the rate of bile duct injury, the duration of surgery and the rate of conversion. In the study group, i.v ICG was applied one hour prior to surgery. To exclude the effect of surgeon's expertise, only patients managed by a single surgeon (KZ) were included for analysis.

Results 70 patients, 30 females and 40 males with a mean age of 60.8 25.4 yrs were included for analysis. 29 patients were managed with ICG while 41 patients underwent LC without ICG. There was no statistically significant difference amongst both groups with regard to baseline characteristics. The mean duration of surgery was 60.9 ± 25.9 min in the ICG group and 60.7 ± 25.2 min, $p = 0.98$. The other outcome measures were comparable in both groups.

Conclusion Despite a better visualization of the biliary tree in the ICG group, no significant difference was found between patients undergoing LC with or without ICG.

KV 177 Postoperativer Enterothorax nach Leberresektion: eine monozentrische retrospektive Studie

Autoren [Manzini G¹](#), [Kümmerli C¹](#), [Reiner CS²](#), [Petrowsky H¹](#), [Gutschow CA¹](#)

Institut 1 UniSpital Zürich, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Zürich, Schweiz; 2 UniSpital Zürich, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Zürich, Schweiz

DOI [10.1055/s-0038-1668815](#)

Einleitung Der postoperative Vorfal abdominaler Organe in die Thoraxhöhle ist eine seltene Komplikation und wurde bisher vor allem nach Ösophagusresektionen beschrieben. Nach Lebereingriffen stellt der Enterothorax (ET) eine absolute Rarität dar, die Datenlage ist entsprechend begrenzt. Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz, Klinik und Therapie, sowie prädisponierende Faktoren des ET nach anatomischen Leberresektionen im eigenen Patientengut zu erfassen.

Methodik Aus einer prospektiv geführten Datenbank wurden Patienten identifiziert, die zwischen 11/2008 und 12/2016 eine anatomische Leberresektion erhielten und über ein ausreichendes radiologisches Follow-Up verfügten (Hemihepatektomie rechts $n = 227$, Hemihepatektomie links $n = 63$, Trisegmentektomie $n = 13$, Lebendlebertransplantation $n = 18$). Die Follow-Up-Bildgebung wurde von einer erfahrenen Radiologin evaluiert.

Ergebnis Nach einem mittleren Follow Up von 19,8 Monaten wurde bei vier Patienten nach Hemihepatektomie rechts ein ET diagnostiziert (1,2% des Gesamtkollektivs, 1,8% der Patienten nach Hemihepatektomie rechts). Keiner der Patienten nach Hemihepatektomie links, Trisegmentektomie oder nach Lebendlebertransplantation entwickelte einen ET. Die Bildgebung zeigte einen Prolaps von Dünndarm ($n = 2$) bzw. Dickdarm ($n = 2$) und die Größe des Zwerchfeldefektes betrug im Mittel 3,7 cm (2,5–5,5 cm). Zwei der Patienten mit ET stellten sich mit einer inkarzerationsbedingten Ileussympomatik vor und mussten notfallmässig operiert werden, ein Patient mit rezidivierenden Oberbauchbeschwerden wurde frühelektiv chirurgisch versorgt und eine oligosymptomatische palliative Patientin lehnte eine Operation ab. Das radiologische und klinische FU ($n = 2$) ergab keinen Anhalt für ein Rezidiv des ET nach 8 bzw. 36 Monaten.

Schlussfolgerung Der postoperative ET nach Leberresektion ist eine seltene, aber wegen der Gefahr einer Inkarzeration lebensbedrohliche Komplikation. Patienten mit unklarer Symptomatik sollten daher radiologisch abgeklärt wer-

den. Um das Risiko einer Inkarzeration zu vermeiden, ist eine frühe chirurgische Sanierung indiziert.

Lebertransplantation

Donnerstag, 13. September 2018, 12:30 – 14:06, 22a

KV 178 Inzidenz und klinische Bedeutung einer Sinusitis bei Kandidaten für eine Lebertransplantation

Autoren Yel I¹, Groh C¹, Sztwiertnia K¹, Weiler N², Schnitzbauer AA³, Bechstein WO³, Stöver T⁴, Zeuzem S², Eichler K¹, Vogl TJ¹, Bodelle B¹, Welker MW²

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Frankfurt, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland;

3 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Frankfurt, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668816

Einleitung Vor einer geplanten Lebertransplantation (LTX) müssen Infektionsfoci erkannt und saniert werden. Entsprechende Evaluationsalgorithmen sind bislang unzureichend evaluiert. Insbesondere sind Häufigkeit und klinische Bedeutung einer Sinusitis für den Verlauf vor und nach Lebertransplantation nicht abschließend bekannt.

Ziele Ziel dieser Studie war die Evaluation der Inzidenz einer Sinusitis bei Kandidaten für eine Lebertransplantation und eines möglichen klinischen Einflusses auf den klinischen Verlauf vor und nach einer LTX einschließlich einer Nachbeobachtung nach LTX von einem Jahr.

Methodik Die Inzidenz einer Sinusitis wurde konsekutiv bei allen Patienten, die sich vom 01.07.2011 bis 31.12.2016 einer Lebertransplantationsevaluation unterzogen, mittels Computertomografie der Nebenhöhlen (CT-NNH) untersucht. In Falle einer Sinusitis erfolgte eine standardisierte, semiquantitative Beurteilung unter Verwendung des Lund-Mackay-Scores. Zudem wurden Häufigkeit und Komplikationen operativer Maßnahmen sowie der Verlauf nach Lebertransplantation einschließlich infektiologischer Komplikationen evaluiert.

Ergebnis Insgesamt wurden 234 Patienten in die Studie eingeschlossen. Radiologische Zeichen einer akuten (n = 22) oder chronischen (n = 21) Sinusitis fanden sich bei 43/234 (18%) Patienten. Überwiegend wurden die Sinusitiden als mild (n = 36) oder mäßig (n = 6) schwer klassifiziert. Eine operative Sanierung erfolgte vor Lebertransplantation bei insgesamt 8 Patienten. Schwerwiegende Komplikationen wurden nicht beobachtet. Eine LTX erfolgte im Studienzeitraum bei 59/234 Patienten. Eine Sinusitis lag vor LTX bei 12/59 Patienten vor, eine operative Sanierung war bei 2/12 Patienten erfolgt. Gesamtüberleben und infektiologische Komplikationen waren im ersten Jahr nach LTX bei Patienten mit Sinusitis unabhängig von einer operativen Sanierung vor LTX nicht unterschiedlich zu Patienten ohne Sinusitis.

Schlussfolgerung Das konkordante Vorliegen einer Sinusitis bei Lebertransplantationskandidaten ist häufig. Eine operative Sanierung vor LTX scheint nicht mit erhöhten Komplikationen assoziiert. Eine nicht operativ sanierte Sinusitis stellt keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar.

KV 179 Einfluss der Immunsuppression auf die Thromboseerzeugung bei lebertransplantierten Patienten

Autoren Bedreli S¹, Piras-Straub K¹, Achterfeld A¹, Katsounas A², Saner F³, Gerken G¹, Wedemeyer H¹, Herzer K¹

Institut 1 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg,

Deutschland; 3 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668817

Einleitung Everolimus (EVR) ist in Kombination mit Tacrolimus (TAC) zur Immunsuppression nach Lebertransplantation zugelassen. Trotz nachgewiesenen positiven Eigenschaften des mTor-Inhibitors, gibt es Hinweise darauf, dass Vertreter dieser Substanzklasse prothrombotisch wirken können.

Methodik Bei 54 Patienten nach Lebertransplantation wurden vor und nach Umstellung der Immunsuppression auf EVR (n = 26) oder retardiertes TAC (n = 28) eine ROTEM[®]-Analyse sowie die Analyse verschiedener Gerinnungsparameter durchgeführt. Dokumentiert wurden neben klinischen Parametern, die konventionellen Gerinnungswerte (Thrombozyten, INR, Fibrinogen, Antithrombin), spezielle Gerinnungswerte (Faktor VIII, Protein C und S, von Willebrand Faktor (vWF)), sowie die Werte der ROTEM[®]-Analyse am Tag vor der Umstellung (baseline), einen Monat und sechs Monate nach Umstellung der Immunsuppression. Klinische Daten der Patienten wurden in einer Datenbank erfasst und retrospektiv hinsichtlich dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen ausgewertet. Die Daten wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben und ANOVA mit wiederholten Messungen analysiert (Signifikanzniveau p ≤ 0,05).

Ergebnis Ein Monat und sechs Monate nach Umstellung auf EVR zeigten sich signifikant höhere Fibrinogen-Werte (p ≤ 0,0001), sowie Faktor VIII (p ≤ 0,01 und p ≤ 0,0001 jeweils) und vWF (p ≤ 0,01 und p ≤ 0,001 jeweils). In der EVR-Gruppe war die Gerinnselfestigkeit in allen Tests nach einem und nach sechs Monate nach Umstellung signifikant höher (p ≤ 0,001). Demgegenüber war die Maximale Lyse signifikant niedriger ein Monat (p ≤ 0,01) und sechs Monate (p ≤ 0,001) nach Umstellung auf EVR. Nach Umstellung auf TAC zeigten sich keine Veränderungen der Gerinnungswerte. In der klinischen Beobachtung traten nach Umstellung auf EVR geringfügig mehr thrombembolischen Ereignisse auf (p ≤ 0,609).

Schlussfolgerung Die Umstellung der Immunsuppression auf EVR bei lebertransplantierten Patienten verändert den Gerinnungsstatus zu Gunsten einer Thromboseerzeugung. Die weitere klinische Beobachtung wird jedoch zeigen, ob diese Veränderungen eine klinische Relevanz haben. Möglicherweise ist empfehlenswert, vor Umstellung auf eine EVR-basierte Immunsuppression ein erhöhtes Thrombose-Risiko auszuschließen.

KV 180 Primär sklerosierende Cholangitis als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von CMV-Infektionen bei Patienten nach Lebertransplantation

Autoren Rashidi Alavijeh J¹, Crämer JC¹, Sauter HL¹, Verheyen J², Gerken G¹, Wedemeyer H¹, Herzer K¹

Institut 1 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668818

Einleitung Aufgrund der erforderlichen Immunsuppression sind Patienten nach Lebertransplantation (LT) häufig von CMV-Infektionen betroffen, welche teils gravierende Auswirkungen haben können. Neben dem Auftreten von direkten Infektionen unterschiedlicher Organe, wie z.B. von Ösophagitiden, sind CMV-Infektionen auch mit indirekten Effekten, wie beispielsweise mit vermehrten Rejektionsreaktionen oder einem verminderten Transplantat-Überleben assoziiert. Zur Optimierung der präventiven Behandlung und Identifikation von Risikopatienten ist die Bestimmung von Risikofaktoren von essentieller Bedeutung.

Ziele Ziel dieser Arbeit ist es, Risikofaktoren für das Auftreten von CMV-Infektionen bei Patienten nach LT zu identifizieren.

Methodik Die Daten von 833 lebertransplantierten Patienten wurden in einer Datenbank erfasst und retrospektiv mittels Chi-Quadrat-Test, Fisher-Exact-

Test, t-Test und ANOVA ausgewertet. Der CMV-Nachweis erfolgte mittels PCR im Vollblut.

Ergebnisse Insgesamt zeigten 23% der Patienten mindestens eine Episode einer CMV-Infektion. Bei der Herausarbeitung der Risikofaktoren zeigte sich die Serostatus-Konstellation von Spender (D) und Empfänger (R) signifikant, wobei die high risk-Konstellation (D+/R-) das höchste Infektionsrisiko bot. Weitere Variablen, die signifikante Unterschiede bzgl. des Auftretens von CMV-Infektionen zeigten, waren die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die Hepatitis C-Infektion als zur LT führende Grunderkrankung, eine Erhöhung der Laborwerte für S-Kreatinin, Harnsäure und CRP, ein erhöhter MELD-Score >25, ein Z.n. Re-Transplantation, eine Colitis ulcerosa, ein fortgesetzter Nikotinkonsum und ein erhöhter Hämoglobin (Hb)-Wert des Donors. Diese Variablen wurden in einer multivariaten Analyse auf ihre Unabhängigkeit untersucht, bei welcher die Serostatus-Konstellation, die PSC, die Harnsäure und der Hb-Wert des Donors als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von CMV-Infektionen herausgearbeitet werden konnten.

Schlussfolgerung Die PSC als zur LT führende Grunderkrankung stellt einen neuen und unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von CMV-Infektionen nach LT dar und sollte entsprechend hinsichtlich der Intensität des Monitorings und der präventiven Behandlung berücksichtigt werden.

KV 181 De-novo Colitis bei Patienten nach Transplantation solider Organe

Autoren Pansa C¹, Scharl M², Zeitz J³, Sterneck M⁴, Bachmann O⁵, Zimmermann T⁶, Hohmann M⁷, Grunert P⁸, Stallmach A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland; 2 Universitätsspital Zürich, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Zürich, Schweiz; 3 Gastrozentrum Hirslanden, Zürich, Schweiz; 4 Universitätsklinikum Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland; 5 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland; 6 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik 1, Dresden, Deutschland; 8 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668819

Hintergrund Eine kleine Gruppe von Patienten entwickelt nach Transplantation solider Organe eine sogenannte de-novo Colitis, die weder durch Infektionen unter den Bedingungen der Immunsuppression noch durch Nebenwirkungen dieser erklärt werden kann (Indriolo A, Ravelli P. World J Gastroenterol. 2014; 20 (13):3525–33).

Methodik In einer retrospektiven Multicenter-Fallserie wurden 22 Patienten mit de-novo Colitis nach Organtransplantation erfasst. Hierfür wurden die Patientenregister aus 6 deutschen Transplantationsstandorten (Berlin, Dresden, Hamburg, Hannover, Jena und Mainz) sowie die als de-novo Colitis klassifizierten Datensätze der „Swiss IBD Cohort Study“ (SIBDCS) (Pittet V, et al. International Journal of Epidemiology. 2009; 38 (4):922–31) ausgewertet.

Ergebnisse Insgesamt konnten 22 Patienten (9 Frauen, 13 Männer; medianes Alter bei Transplantation: 34,3 Jahre, Leber-Tx: n = 18, Nieren-Tx: n = 2, Lunge-Tx: n = 1, Herz-Tx: n = 1) identifiziert werden. Im Vergleich von Patienten mit vor der Transplantation diagnostizierter primär sklerosierender Cholangitis (PSC, n = 13) und Patienten ohne PSC (n = 9) zeigten sich die in der Tabelle dargestellten Ergebnisse.

Es zeigten sich bei insgesamt 19 Patienten die Aspekte einer Colitis ulcerosa, bei 3 Patienten erfolgte primär die Beschreibung einer Ileitis terminalis bzw. eines M. Crohn. Histologisch zeigte sich überwiegend das Bild einer Colitis mit fokal ulzerösen Läsionen und Kryptenarchitekturstörungen. Zur Therapie der de-novo Colitis wurde das gesamte Spektrum der aktuellen CED-Therapie angewendet (5-Aminosalicylate, Prednisolon, Biologika).

Tab. 1 Charakteristika der Patienten mit de-novo Colitis

	mit vordiagnostizierter PSC	ohne vordiagnostizierte PSC
Geschlechterverteilung	4 Frauen, 9 Männer	5 Frauen, 4 Männer
Alter Transplantation (Median)	34	50
Alter de novo Colitis (Median)	35,8	55
de-novo Colitis Intervall	1,8	5
Outcome	1x Proktokolektomie, 4x intermittierende Schubsymptomatik, 6x Remission (1x Exitus letalis bei Sigmacarcinom), 2x unbekannt	2x Kolektomie 3x intermit. Schubsymptomatik, 2x Remission, 2x unbekannt

Schlussfolgerung Die nach Transplantation von soliden Organen auftretende de-novo Colitis ist ein seltenes Ereignis, welches die klassischen histologischen Kriterien der Colitis ulcerosa nicht erfüllt. Fulminante Verläufe mit der Notwendigkeit zur Proktokolektomie müssen beachtet werden.

KV 182 Erhöhte Komplikationsrate bei Patienten mit Donorspezifischen Antikörpern nach Lebertransplantation

Autoren Willuweit K¹, Frey A¹, Polewski L¹, Heinold A², Horn PA², Paul A³, Gerken G¹, Wedemeyer H¹, Herzer K¹

Institut 1 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, Essen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668820

Einleitung Donorspezifische Antikörper (DSA) gelten zunehmend als Risikofaktor für ein vermindertes Transplantat- und Patientenüberleben nach Lebertransplantation (LT). Die Rolle der Antikörper (AK)-Spezifität und ihrer Bindungsintensität (mittlere Fluoreszenzintensität, MFI) ist bisher nicht ausreichend geklärt.

Ziele Diese Analyse befasst sich mit der Assoziation von DSA mit Komplikationen nach LT und der Relevanz von AK-Spezifität und der MFI Höhe.

Methodik Klinische und demographische Daten von 430 lebertransplantierten Patienten wurden erfasst und mit dem Auftreten von DSA korreliert. Der AK-Nachweis und Spezifizierung erfolgte mittels Luminex-basierter Analyse. Die statistische Auswertung erfolgte über den Chi-Quadrat-Test mit Verwendung der Näherung durch den Fisher-Exact-Test.

Ergebnis Es lassen sich insgesamt bei 18,8% (81/430) der Patienten DSA nachweisen. Von diesen sind 81,5% (66/81) HLA-Klasse II AK und 14,8% (12/81) HLA-Klasse I AK. HLA Klasse II AK weisen eine höhere MFI auf, als HLA-Klasse I AK (Median: 5.300 vs. 2.300). Patienten mit DSA entwickeln häufiger Komplikationen nach LT (75,3%, 61/81) im Vergleich mit Patienten ohne DSA-Nachweis (72,8%, 254/349, p = 0,68). Signifikant häufiger trat bei Patienten mit DSA-Nachweis eine Zirrhose des Transplantats auf (18,5 vs. 8,8%, p ≤ 0,027). Zudem entwickeln 10% (8/81) der Patienten mit DSA eine de novo Autoimmunhepatitis, allerdings nur 4,3% (15/349, p = 0,055) ohne DSA. Eine akute Abstoßung trat bei 24,7% (29/82) der DSA-positiven Patienten auf, im Vergleich mit 16,6% (58/349, p = 0,076) der DSA-negativen Patienten. Die HLA-Spezifitäten (HLA-I vs. HLA-II) und Höhe der MFI korrelierten nicht mit dem Auftreten von Komplikationen.

Schlussfolgerung Patienten mit detektierbaren DSA nach LT haben ein signifikant höheres Risiko eine Zirrhose des Transplantats zu entwickeln. Die AK-Subklasse und Höhe der MFI lässt in dieser Kohorte keinen Rückschluss auf ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Komplikationen zu. Die Prävention beziehungsweise frühe Detektion von DSA ist also relevant zur Erhaltung von Transplantatfunktion und Patientenüberleben. Eine ausreichende Immunsuppression und engmaschiges Monitoring für Hochrisiko-Patienten ist zu empfehlen, um DSA-assoziierten Komplikationen vorzubeugen.

KV 183 Zirkulierende freie DNA im Serum nach Lebertransplantation

Autoren Krenzien F¹, Papa A¹, Leder A¹, Splith K¹, Wabitsch S¹, Haber P¹, Benzing C¹, Pratschke J¹, Schmelzle M¹

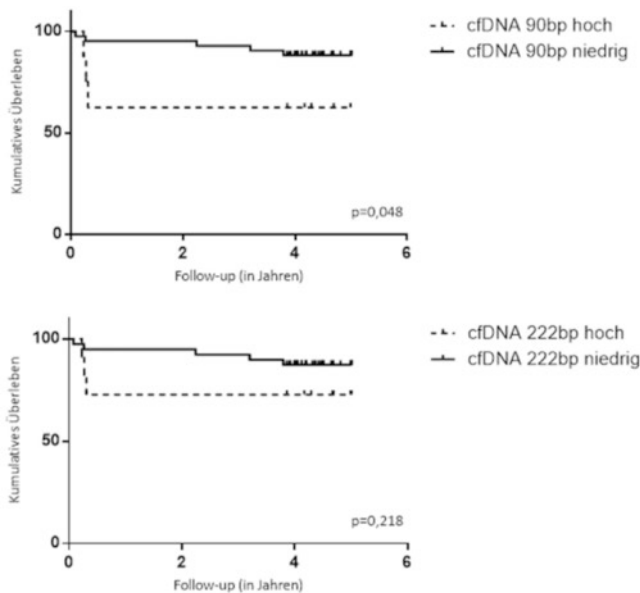
Institut 1 Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668821

Einleitung Die Gefahr-assoziierten molekularen Muster (engl. Danger-associated molecular patterns, DAMPs) aktivieren Mustererkennungszepatoren und so das angeborene Immunsystem. Ein solches DAMP ist die frei im Blut zirkulierende DNA (cfDNA), dessen mögliche Bedeutung nach Lebertransplantation bisher unbekannt ist.

Methoden Insgesamt wurden 50 Patienten nach Lebertransplantation in die vorliegende Studie eingeschlossen und klinische Parameter erfasst. Die cfDNA (90 and 222bp) wurden mit einer quantitativen Echtzeit PCR an verschiedenen postoperativen Tagen bestimmt.

Resultate Die cfDNA 90bp betrug nach der Transplantation 39,6 ng/ml (SD 31,2 ng/dl) und fiel am 7 postoperativen Tag auf 1,3 ng/ml ab (SD 2,7 ng/dl, $p < 0,05$). Die cfDNA 220bp betrug nach der Transplantation 17,1 ng/ml (SD 15,9 ng/dl) und fiel am 7 postoperativen Tag auf 1,3 ng/ml ab (SD 1,3 ng/dl, $p < 0,05$). Patienten mit einer hohen Konzentration cfDNA 90bp wenige Stunden nach Lebertransplantation starben signifikant früher als mit einer niedrigen Konzentration (5-Jahres Überlebensrate 88,1% cfDNA niedrig vs. 62,5% cfDNA hoch, $p < 0,05$, Log-Rank Test). Patienten mit einer hohen Konzentration cfDNA 220bp wenige Stunden nach Lebertransplantation starben früher als mit einer niedrigen Konzentration, jedoch ohne den Nachweis einer statistischen Signifikanz (5-Jahres Überlebensrate 87,2% cfDNA niedrig vs. 72,7% cfDNA hoch, $p > 0,05$, Log-Rank Test). Das Auftreten der cfDNA korrelierte mit den Transaminasen ALT und AST ($p < 0,05$).



► **Abb. 1** Konzentration freier DNA im Blut nach Lebertransplantation (POD 0)

Schlussfolgerung Die Konzentration freier DNA war nach Lebertransplantation im Plasma stark erhöht und fiel im postoperativen Verlauf ab. Patienten mit hoher Konzentration von cfDNA 90bp wenige Stunden nach der Organtransplantation zeigten ein hoch-signifikant schlechteres Langzeitüberleben, möglicher Weise durch eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems.

KV 184 Real-time Qualitätssicherung in der Lebertransplantation mit risikoadjustierten CUSUM Charts

Autoren Schoenberg M¹, Hao J¹, Vater A¹, Bucher J¹, Pöhlmann B¹, Werner J¹, Angele M¹, Guba M¹

Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668822

Fragstellung CUSUM (Cumulative Sum) Charts werden seit Jahren in der Industrie verwendet um Produktionsprozesse und ihre Qualität zu überwachen und gegebenenfalls kurzfristig gegenzusteuern. Die gleiche Methode kann zur Qualitätssicherung von chirurgischen Prozessen eingesetzt werden. Die Herausforderung in der Klinik ist jedoch, dass Patienten nicht homogen sind und die Operation mit unterschiedlichen Risiken behaftet sind. In der Lebertransplantation sind zudem Spenderfaktoren (z.B. Spenderalter) und Empfängerfaktoren (z.B. MELD) zu berücksichtigen.

In dieser retrospektiven Analyse wurde mittels risikoadjustierten CUSUM (RACUSUM) Charts die in-hospital Mortalität dargestellt und berechnet.

Methoden Die Analyse umfasste alle Lebertransplantationen von 2007 bis 06.2016. Demographische Daten labMELD und Donor-Risk-Index (DRI) wurden ausgewertet. Für die RACUSUM Analyse wurde das in-hospital Mortalitätsrisiko der individuellen Patienten in Abhängigkeit vom MELD-Score und dem relativen Risiko (RR) durch das Spenderalter berechnet. Zur Kontrolle wurde die Mortalitätsrate aller Jahre berechnet.

Ergebnisse Es wurden 477 Lebertransplantationen durchgeführt. Das durchschnittliche Alter der Empfänger war $50,2 \pm 12,1$; der labMELD war $23,77 \pm 11$. Das durchschnittliche Spenderalter war $54,94 \pm 16,5$, das Spenderisiko (DRI) war $1,9 \pm 0,4$.

Mit dem RACUSUM Chart konnte die Mortalität korrekt dargestellt werden.

Schlussfolgerung Mit der RACUSUM Methode ist es möglich kontinuierlich die Qualität eines Eingriffes (z.B. Lebertransplantation) zu überwachen und gegebenenfalls rechtzeitig bei systemischen Fehlern entgegen zu steuern. Dieser Analyse kann zudem für das individuelle Patientenrisiko adjustiert werden, auch wenn dieses nicht nur von Erkrankungsstadium sondern auch von Qualität der Spenderorgane abhängig ist.

KV 185 Die Leberfunktion vor Lebertransplantation bestimmt das Überleben nach Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom

Autoren Foerster F¹, Mittler J², Darstein F¹, Heise M², Marquardt JU¹, Wörns MA¹, Weinmann A¹, Sälter L¹, Hoppe-Lotichius M², Heinrich S², Klöckner R³, Pitton M³, Schattenberg J¹, Sprinzl MF¹, Düber C³, Otto G², Lang H², Galle PR¹, Zimmermann T¹

Institut 1 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland; **2** Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Mainz, Deutschland; **3** Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668823

Einleitung Die Lebertransplantation (LT) ist ein aufwendiges und potentiell kuratives Verfahren zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Aufgrund des Mangels an Spenderorganen müssen die Patienten, die für eine LT infrage kommen, sorgfältig ausgewählt werden. In Deutschland erfolgt die Patientenselektion zunächst anhand der Mailand-Kriterien. Die Organvergabe wird dann unter anderem aufgrund von MELD-Score und Wartezeit der potentiellen Empfänger priorisiert.

Ziele Die Langzeitergebnisse nach LT bei HCC Patienten an einem deutschen Krankenhaus der Maximalversorgung zu erheben und Determinanten des Überlebens zu identifizieren.

Methodik Eine Kohorte von 304 HCC Patienten, die in unserem Zentrum in einem Zeitraum von fast 20 Jahren (Februar 1998 bis Juni 2017) eine LT bekamen, wurden analysiert.

Ergebnis Die 5-, 10- und 15-Jahresüberlebensraten betragen 62, 47 und 30%. Der mit dem Überleben am stärksten assoziierte Faktor war das HCC-Rezidiv. Neben der Tumordifferenzierung war die Leberfunktion des Empfängers gemessen am MELD-Score vor LT eine signifikante Determinante des Überlebens nach LT.

Schlussfolgerung Unsere Studie bestätigt das gute Langzeitergebnis nach LT beim HCC. Neben dem HCC-Rezidiv und der Tumorbiologie ist die Leberfunktion des Empfängers vor LT ein entscheidender Faktor für das Überleben nach LT. Insofern regen unsere Ergebnisse an, die Bedeutung der Leberfunktion des Empfängers vor LT bei Patienten, die aufgrund eines HCCs transplantiert werden, im Hinblick auf die Patientenversorgung und die Organvergabe in weiteren Studien näher zu untersuchen.

KV 186 Eine DAA Therapie vor Lebertransplantation hat keinen Einfluss auf das HCC Rezidiv Risiko nach Lebertransplantation

Autoren Willuweit K¹, Piras-Straub K¹, Gerken G¹, Wedemeyer H¹, Herzer K¹

Institut 1 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und

Hepatology, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668824

Einleitung Die Einführung der direkt antiviralen Substanzen (DAAs) zur Therapie der chronischen Hepatitis C Virus Infektion (HCV) ließ erwarten, dass es neben der Eradikation des Virus auch zur Reduktion des Auftretens von Hepatozellulären Karzinomen (HCC) kommt. Im Gegenteil, wurden jedoch teilweise unerwartet hohe HCC Rezidivraten nach Leberteilresektion infolge einer DAA Therapie beobachtet.

Ziele Es stellt sich die Frage, ob eine DAA Therapie auch das HCC Rezidiv Risiko nach LT beeinflussen kann. Die rezidivfreie Zeit nach Lebertransplantation (LT) bei HCC bestimmt maßgeblich das Patientenüberleben.

Methodik Die Untersuchung umfasst 190 Patienten, die zwischen 2010 und 2016 am Universitätsklinikum aufgrund einer HCV-Zirrhose mit oder ohne HCC transplantiert wurden. Klinische, laborchemische und demographische Daten wurden erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte über den Chi-Quadrat-Test mit Verwendung der Näherung durch den Fisher-Exact-Test. Das Gesamt- und HCC-Rezidiv-freie Überleben wurde durch Kaplan-Meier-Schätzung und Log-Rank-Test gemäß Mantel-Cox-Regression analysiert. Das Niveau der statistischen Signifikanz wurde auf $p \leq 0,05$ gesetzt.

Ergebnis Um den Einfluss der DAA Therapie auf die HCC Rezidiv nach LT zu identifizieren, wurde die Kohorte in Patienten mit HCV-assoziiertem HCC ($n = 67$) und Patienten mit nicht-HCV-assoziiertem HCC ($n = 74$) unterteilt. Ein HCC-Rezidiv trat bei 21,9% ($n = 31/141$) aller Patienten auf. Von diesen Patienten mit HCV erhielten 50,7% ($n = 34$) eine DAA Therapie. Ein HCC Rezidiv trat nur bei 9% ($n = 3/34$) der Patienten auf, die eine DAA Therapie erhielten, aber bei 33% ($n = 11/33$) der Patienten, die keine DAAs erhielten ($p \leq 0,017$). Darüber hinaus zeigten Patienten, die eine DAA Therapie erhalten hatten, ein verbessertes 3 Jahres-Überleben nach LT im Vergleich zu Patienten ohne Behandlung (100% vs. 83%, $p \leq 0,158$).

Schlussfolgerung Eine DAA basierte HCV Therapie vor LT hat keinen negativen Einfluss bzw. erhöht nicht das Risiko für eine HCC Rezidiv nach LT. Die DAAs sind im Rahmen der LT eine sichere Therapieoption für Patienten mit HCC bei HCV.

KV 187 Serologischer Tumor-Aggressivitäts Index mittels AFP und CRP korreliert mit Outcome nach Lebertransplantation beim HCC jenseits der Milan Kriterien

Autoren Kornberg A¹, Schernhammer M², Kornberg J³, Müller K⁴, Friess H², Thrum K⁵

Institut 1 Technische Uni München, Klinik für Chirurgie, Munich,

Deutschland; 2 Technische Uni München, Klinik für Chirurgie, München,

Deutschland; 3 LMU München, Munich, Deutschland; 4 FSU Jena, Jena,

Deutschland; 5 HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Institut für Pathologie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668825

Hintergrund Die Milan Kriterien sind zu unflexibel und schließen zu viele Patienten mit biologisch günstigem HCC von der Lebertransplantation (LTX) aus. Neben Tumorgröße bestimmen vor allem biologische Aggressivität und Inflammation die Prognose. Das Ziel dieser Studie war es den prognostischen Einfluss von präoperativen serologischen Faktoren der Tumorinvasivität (AFP) und pro-inflammatorischen Reaktion (C-reaktives Protein; CRP) auf das Outcome nach LTX zu evaluieren.

Patienten und Methoden 119 LTX-Patienten mit HCC wurden retrospektiv untersucht. Neben klinischen und histopathologischen Faktoren, wurde auch der Einfluss von prä-LTX AFP und CRP Werten mittels uni- und multivariabler Analyse evaluiert.

Ergebnisse Neben Mikro-Gefäßinvasion (MVI; OR = 15,77) wurden auch AFP > 100 ng/ml (OR = 13,31) und CRP $> 0,8$ mg/dl (OR = 13,97) als unabhängige Prädiktoren für ein HCC-Rezidiv identifiziert. Das kumulative HCC-Rezidiv Risiko nach 5 Jahren betrug 2,3% für Patienten mit einem niedrigen serologischen Tumor-Aggressivitäts (STA) Index (AFP ≤ 100 ng/ml + CRP $\leq 0,8$ mg/dl; $n = 44$), 17,1% bei mittlerem STA Index (AFP > 100 ng/ml oder CRP $> 0,8$ mg/dl; $n = 50$), und 91,6% bei hohem STA Index (AFP > 100 ng/ml + CRP $> 0,8$ mg/dl; $n = 25$; $p < 0,001$). Hoher STA Index wurde als stärkster präoperativer Indikator für MVI (OR = 15,31) und HCC-Rezidiv (OR = 54,44) identifiziert. Das rezidivfreie 5-Jahres Überleben in der Milan Out Gruppe betrug 91,7% und 83,6% bei niedrigem und mittlerem STA Index, aber 0% bei hohem STA Index ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen Unser vorgeschlagener nicht-invasiver und leicht zu bestimmender serologischer Risiko-Index ist ein starker präoperativer Prädiktor von aggressiver Tumor-Biologie und Prognose nach Lebertransplantation beim HCC. Durch seine Anwendung lassen sich die morphologischen Tumor-Grenzen deutlich erweitern.

KV 188 HCC recurrence in HCV patients after liver transplantation in the DAA treatment era: SiLVeR Study subgroup analysis reveals sirolimus treatment in combination with CNIs is an excellent treatment option

Authors Werner J¹, Homung M¹, Krah R¹, Schnitzbauer A², Schlitt H¹, Geissler E¹

Institute 1 Universität Regensburg, Chirurgie, Regensburg, Deutschland;

2 Uniklinik Frankfurt, Chirurgie, Frankfurt a.M., Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668826

Einleitung Studien haben eine unerwartet hohe Rate von HCC-Rezidiven nach DAA Therapie von cHCV Patienten berichtet. Daher sind Ergebnisse der prospektiv-randomisierten SiLVeR-Studie von besonderem Interesse, da hierbei untersucht wurde, ob eine Sirolimus-basierte Immunsuppression das Outcome von LTx Patienten mit HCC verbessert.

Methode Wir verglichen innerhalb der HCV+ Untergruppe jene Patienten, die ein mTOR-Inhibitor-freies, Calcineurin-Inhibitor-(CNI)basierte Immunsuppression (Gruppe A, $n = 83$) erhielten, mit denen, die Sirolimus-basierte Immunsuppression erhielten (Gruppe B; $n = 78$).

Ergebnisse Zunächst konnten wir keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf HCV-RNA zwischen Gruppe A und B feststellen. Unter der Annahme, dass das Fehlen eines Effekts in Gruppe B auf eine unterschiedliche Sirolimus-Dosierung zurückzuführen ist, teilten wir die Gruppe B in Patienten, die eine Sirolimus-basierte Immunsuppression ohne CNIs, für weniger als (Gruppe B1; n = 44) oder mehr als 50% der Zeit erhielten (Gruppe B2; n = 34). Während der HCV-RNA-Titer zwischen den drei Gruppen (A, B1 oder B2) immer noch keinen Unterschied zeigte, waren wir überrascht, dass das HCC-Rezidiv-freie Überleben (RFS) in Gruppe B1 (81,8%; n = 36) signifikant besser war im Vergleich zu Gruppe A (62,7%; n = 52, P = 0,0136) und Gruppe B2 (64,7%; n = 22, P = 0,0326); In ähnlicher Weise war das Gesamtüberleben (OS) in Gruppe B1 (86,4%) besser als in Gruppe A (65,1%; P = 0,0078) oder in Gruppe B2 (67,6%; P = 0,0399). Dieses verbesserte RFS und OS in Gruppe B1 (Patienten mit Sirolimus + CNI für > 50% der Besuche) steht im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der SiLVER-Studienanalyse (Transplantation vol. 100, Jan 2016) mit einem Überlebensvorteil für Patienten, die eine mTOR-Inhibitor-Monotherapie erhielten (wie Patienten der Gruppe B2). Interessanterweise zeigte eine weitere Analyse unserer Untergruppen, dass es einen signifikanten Anstieg (P = 0,0012) der ALT-Werte während der ersten drei Jahre in Gruppe B2 [111; 61,3 – 205,8 (Median; IQR)], verglichen mit Gruppe A (55; 33 – 93) und B1 (58,5; 30 – 95,8) gab.

Schlussfolgerung Bei HCV-Patienten mit HCC und LTx weisen SILVER-Daten darauf hin, dass mTOR-Inhibitor-basierte Immunsuppression in Kombination mit CNIs hervorragende RFS- und OS-Ergebnisse liefert.

KV 189 Impact of eleven prognostic scores on intra- and extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

Authors Bauschke A¹, Altendorf-Hofmann A¹, Kissler H¹, Koch A¹, Malessa C¹, Tautenhahn M¹, Settmacher U¹

Institute 1 Universität Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668827

Introduction Tumor recurrence is the most frequent cause of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. We selected ten other prognostic classifications to evaluate their potential to predict the risk of recurrence after LT for HCC as compared to the Milan classification. All of the other scores have not been compared one with another in a single cohort.

Methods Data of 147 consecutive patients transplanted at our department between 1996 and 2014 were analyzed and staged for morphological and functional scores of underlying liver disease. For long-term follow up, we analyzed separately intrahepatic (within the liver ± distant metastases) and extrahepatic (distant metastases only) recurrence.

Results and conclusions The median survival time for all patients was 106 months. The 5- and 10-year observed survival rates were 61% and 43%, respectively. The observed cumulative 5- and 10-year recurrence rates were 37% and 39%, respectively, 10- year intrahepatic and extrahepatic recurrence rates were 12% and 27%, respectively. Median survival time after diagnosis of first recurrence was 7.5 (0 – 120) months; 2 months and 18 months for all, intra- and extrahepatic recurrence, respectively.

UCSF-, Up to seven-, Shanghai Fudan- or Duvoux-classifications can identify patients with a cumulative 10 year recurrence rate below 20%. The pre-therapeutic AFP level should be considered in addition to the geometry of the intrahepatic lesions.

Komplikationen der Leberzirrhose: Portale Hypertension, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom Donnerstag, 13. September 2018, 14:10 – 15:46, 22a

KV 190 Nierenperfusion und -steifigkeit als Marker unterschiedlicher renaler Auswirkungen der Leberzirrhose

Autoren Hagel C¹, Teufel A¹, Ebert M¹, Hetjens S², Antoni C¹

Institut 1 II. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Mannheim, Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668828

Einleitung Die Prognose der Leberzirrhose wird bereits durch geringere Verschlechterungen der Nierenfunktion maßgeblich verschlechtert. Diese können aufgrund des späten Anstiegs des Serumkreatinins nur unzureichend erfasst werden. Für die indirekte Bewertung der renalen Durchblutung erwies sich das Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) bei der diabetischen Nephropathie und der Nierentransplantation als vielversprechend.

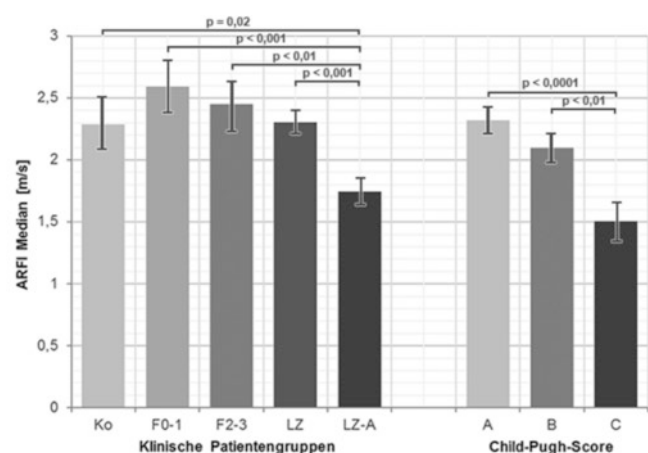
Ziele Ziel dieser prospektiven Studie ist die Evaluation der Nierensteifigkeit mittels ARFI-Technologie im Vergleich zur Duplex-Perfusionsmessung in Korrelation zur Leberfibrose und -zirrhose.

Methodik In die Studie wurden Patienten mit Leberzirrhose mit (LZ-A) und ohne Aszites (LZ), Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung ohne Zirrhose (F2–3) sowie gesunde Patienten mit geringer Fibrose (F0–1) gesunde Probanden (Ko) eingeschlossen. Bei allen wurde die Steifigkeit der rechten Niere mittels ARFI bestimmt und die Nierendurchblutung im Doppeler-Ultraschall untersucht.

Ergebnis Es wurden insgesamt 123 Patienten/Probanden eingeschlossen (33 LZ-A, 59 LZ, 11 F2–3, 10 F0–1, 10 Ko) eingeschlossen. LZ-A haben eine niedrigere durchschnittliche Nierensteifigkeit als LZ (p < 0,001), F2–3 (p < 0,01), F0–1 (p < 0,001) und Ko (p = 0,02). Für den Child-Pugh-Score findet sich kein Unterschied in der Steifigkeit zwischen Child-Pugh A und B, aber ein signifikanter Unterschied zu C (A (p < 0,001), B (p = 0,02)) (s. Abb. 1).

Im Duplex haben LZ-A und LZ einen höheren Pulsations-Index (PI) (LZ-A p = 0,0038, LZ p = 0,0004) und Resistenz-Index (RI) (LZ-A p = 0,0003, LZ p < 0,0001) als F2–3, F0–1 und Ko.

ARFI (r = -0,35; p < 0,001) und PI (r = 0,37; p < 0,001) korrelieren über alle Zirrhosepatienten hinweg deutlich mit dem MELD-Score, aber nicht miteinander (r = -0,17, p = 0,065).



► Abb. 1 Signifikant geringere Nierensteifigkeit bei Patienten mit Aszites und Child C

Schlussfolgerung Die Nierensteifigkeit und die Duplexparameter scheinen verschiedene renale Auswirkungen zu messen. Dabei scheint die Steifigkeit möglicherweise spätere Auswirkungen als der PI abzubilden.

KV 191 B-Typ natriuretisches Peptid bei der Entwicklung eines hepatorenalen Syndroms

Autoren [Grottemeyer K¹](#), [Kaiser R²](#), [Lammert F¹](#)

Institut 1 Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland; 2 Klinik für Innere Medizin V, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668829](#)

Einleitung Ein hepatorenales Syndrom (HRS) geht mit einer signifikanten reduzierten Prognose bei Leberzirrhose einher. RAAS-Aktivierung und reduzierte Splanchnikus-Perfusion sind dabei kritische Pathomechanismen. Ein wichtiges Kriterium ist die reduzierte Natriumkonzentration im Urin.

Ziele Diese Studie untersucht retrospektiv den Einfluss des natriuretisch wirkenden NTproBNPs auf die Ausbildung eines HRS.

Methodik Es wurden von 1996 bis 2015 aus dem KIS des Universitätsklinikums des Saarlandes 1396 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen. Die Diagnose basierte auf den jeweils aktuellen Leitlinien. Hiervon wurden Patienten ohne transiente Elastografie oder unvollständigen Laborparametern für die Kalkulation des MELD ausgeschlossen. Der finale Datensatz umfasste 308 Patienten mit 91.527 Laboranalysen.

Ergebnis Von 308 beobachteten Patienten entwickelten 44 (14%) ein HRS. Das NTproBNP der Patienten mit HRS war im Vergleich zu den Patienten ohne HRS signifikant vermindert (3,225pg/mL vs. 4,076pg/mL, $p = 2,9 \cdot 10^{-7}$). Demgegenüber hatten Patienten mit portaler Hypertension (4,497pg/mL vs. 2,728 pg/mL, $p < 2,2 \cdot 10^{-16}$) oder Pfortaderthrombose (9,028pg/mL vs. 2,468pg/mL, $p < 2,2 \cdot 10^{-16}$) deutlich erhöhte NTproBNP-Werte. Eine signifikante Korrelation mit den Nierenretentionsparametern wurde nicht detektiert.

Schlussfolgerung Bei zahlreichen internistischen Erkrankungen einschließlich der Leberzirrhose weist ein erhöhtes NTproBNP auf eine schlechte Prognose hin. Die Ursachen einer NTproBNP-Erhöhung bei diesen Patienten ohne kardiale Vorerkrankung sind unbekannt. In dieser Studie konnten wir zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines HRS und einer möglicherweise nicht bedarfsadaptierten Erhöhung des natriuretischen Peptids besteht. Die physiologische Wirkung der Natriurese durch NTproBNP erscheint hierbei unzureichend. Die Daten weisen nicht auf eine kardiale Kompromittierung als Kofaktor bei der Entwicklung eines HRS hin. Neben dem RAAS stellt der Regelkreis der natriuretischen Peptide eine wesentliche Determinante der Natriumsekretion in den Urin dar. Störungen, welche zum HRS beitragen, sind nach den vorliegenden Daten auch auf Ebene der NTproBNPs zu detektieren. Diese Beobachtungen eröffnen neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bei HRS.

KV 192 Die Rolle von NTproBNP zur Beurteilung der pulmonalen Hämodynamik bei Leberzirrhose

Autoren [Jacob M¹](#), [Kaiser R²](#), [Lammert F¹](#), [Grottemeyer K¹](#)

Institut 1 Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland; 2 Klinik für Innere Medizin V, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668830](#)

Einleitung Die Entwicklung einer Leberzirrhose (LC) geht mit einer zirkulatorischen Dysfunktion einher. Es bestehen Wechselwirkungen zwischen der portalen Hämodynamik und der systemischen und pulmonalen Zirkulation. Studien belegen den diagnostischen Nutzen kardialer Belastungsparameter bei LC. Ungeklärt ist die Ursachen der Peptid-Ausschüttung.

Ziele Ziel der Studie ist die Suche nach einem Frühmarker zur Abschätzung der Veränderung der pulmonale Hämodynamik bei LC.

Methodik Es wurden prospektiv 70 Patienten mit LC, bei denen eine kardiale Erkrankung ausgeschlossen werden konnte, über die Hochschulambulanz des

UKS eingeschlossen. NTproBNP, D-Dimere, Einzelfaktoren der Gerinnung und venöse Blutgase wurden bestimmt.

Ergebnis NT-proBNP war mit Kreatinin ($r = 0,660$, $p < 10^{-8}$) und Cystatin C ($r = 0,622$, $p < 10^{-8}$) korreliert. D-Dimere waren bei 78% der Patienten erhöht, korrelierten jedoch nicht mit NT-proBNP-Spiegeln. Es bestand keine Korrelation mit dem zirkulierenden Faktor VIII. Dessen Aktivität war jedoch bei 94% der Patienten über 150% erhöht. Stattdessen konnte eine negative Korrelation mit Faktor XIII ($r = -0,356$, $p = 0,002$) und eine positive Korrelation mit dem venösen pO₂ ($r = 0,403$, $p = 0,0009$) nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung Das unbalancierte Gerinnungssystem ist wesentliches Kennzeichen der LC. Erhöhte D-Dimere weisen auf erhöhte lytische Aktivität hin. Die fehlende Assoziation mit NTproBNP spricht gegen thromboembolische Ereignisse. Dies wird gestützt durch die fehlende Korrelation mit Faktor VIII. Die positive Korrelation mit dem pO₂ spricht für die Öffnung von AV-Verbindungen der Mikrozirkulation. Da Faktor XIII maßgeblich an der Ausbildung von Zell-Zell-Grenzen des Endothels beteiligt ist, könnte die negative Korrelation von NTproBNP mit Faktor XIII auf eine gestörte pulmonalvaskuläre Integrität als Ursache der kardialen Belastung hinweisen. Erhöhtes NTproBNP könnte bei LC auf eine hyperdynamische Zirkulation mit kardialer Belastung infolge pulmonaler Veränderungen hinweisen. Das D-Dimer ist bei LC kein sinnvoller Parameter einer Lungenembolie, da hierdurch lediglich die dauerhafte Gerinnungsaktivierung wiedergespiegelt wird. Zur weiteren Aufklärung der kausalen Zusammenhänge sind invasive Studien der Hämodynamik bei LC erforderlich.

KV 193 Die Rolle zirkulierender Kollagen-IV-Umsatzmarker bei Patienten mit transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Shunt und dekompensierter Leberzirrhose

Autoren [Lehmann J¹](#), [Praktinjo M¹](#), [Jansen C¹](#), [Schierwagen R¹](#), [Uschner F¹](#), [Thomas D²](#), [Strassburg C¹](#), [Meyer C²](#), [Trebicka J^{1,3}](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Radiologische Klinik, Bonn, Deutschland; 3 European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure – EF CLIF, Barcelona, Spanien

DOI [10.1055/s-0038-1668831](#)

Hintergrund Die Fibrosierung der Leber und der erhöhte intrahepatische Widerstand führen bei der Leberzirrhose zur portalen Hypertension und ihren Komplikationen. Diese Komplikationen können durch eine Drucksenkung mittels transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) behandelt werden. Während der hepatischen Fibrose findet ein Umbau der extrazellulären Matrix Proteinen (EZM) statt. Die Rolle vom Umbau von Kollagen Typ IV bei diesen Patienten ist bislang noch nicht untersucht. Diese Arbeit untersucht die Synthese- (P4NP7S) und Abbau-Marker (C4M) von Typ-IV-Kollagen und deren Bedeutung für die Prognose dieser Patienten.

Methoden Wir analysierten Blutproben aus der Pfortader und Lebervene von 110 Patienten mit Leberzirrhose, welche zum Zeitpunkt der TIPS-Neuanlage und in einer erneuten Messung nach zwei Wochen gewonnen wurden. Die Spiegel von P4NP7S und C4M wurden durch spezifische monoklonale ELISA-Assays bestimmt und mit dem klinischen Verlauf korreliert.

Ergebnisse Die Spiegel von P4NP7S und C4M waren signifikant höher in der Lebervene verglichen mit der Pfortader zum Zeitpunkt der TIPS-Neuanlage und auch zum Kontroll-Zeitpunkt nach TIPS. Außerdem zeigten sich signifikant höhere Spiegel von P4NP7S und C4M bei Patienten mit höherer Natrium-Ekretion im 24 h-Sammelurin und Patienten mit Blutung als Indikation für TIPS. Es zeigten sich niedrigere Spiegel bei Patienten mit refraktärem Aszites und portosystemischen Gradienten unter 19 mm Hg.

Diskussion Kollagen-Typ-IV-Umbau-Marker scheinen bei Leberzirrhose vorwiegend aus der Leber zu stammen. Zudem scheinen diese Spiegel nicht von der Nierenfunktion, sondern eher mit der Höhe des Pfortaderdrucks zusammenzuhängen.

KV 194 Unterdilatiertes, nicht-passiv expandierender transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt verbessert das Überleben in Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Autoren Praktiknjo M¹, Pieper C², Fischer S², Krabbe V¹, Pohlmann A¹, Lehmann J¹, Böhm K¹, Korte I¹, Witt A¹, Strassburg C¹, Jansen C¹, Thomas D², Meyer C², Trebicka J^{1,3}

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Radiologische Klinik, Bonn, Deutschland; 3 European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure – EF CLIF, Barcelona, Spanien

DOI 10.1055/s-0038-1668832

Einleitung Komplikationen der portalen Hypertension bei Patienten mit Leberzirrhose können in ausgewählten Patienten effektiv mit transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt Stents (TIPS) behandelt werden. Reguläre TIPS-Stents (Viatorr-Stent, VTS) expandieren passiv auf den Nominaldurchmesser, auch wenn sie unterdilatiert werden. Neuere Studien suggerieren einen Vorteil kleinerer Shuntdurchmesser auf das Outcome der Patienten. **Hypothese** Der Einsatz eines unterdilatierten Stents, der nicht passiv expandiert (Viatorr controlled expansion, VCX), beeinflusst die Komplikationsrate und das Überleben nach TIPS-Implantation.

Methoden Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Studie mit prospektivem Einschluss von 46 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, die mit VCX behandelt wurden. Es wurden 46 Patienten mit VTS gematcht (Geschlecht, Alter, Ätiologie der Lebererkrankung, Indikation für TIPS, MELD Score). Primärer Endpunkt war 1-Jahres-Überleben, sekundäre Endpunkte waren Dekompensationen und stationäre Wiederaufnahmen. Alle Stents hatten einen 10 mm Nominaldurchmesser und wurden kontrolliert auf 8 mm dilatiert.

Ergebnisse Die VCX Patienten zeigen signifikant niedrigere Raten an Episoden hepatischer Enzephalopathie (HE), Aszites und Sepsis, was sich in niedrigeren Raten an stationären Wiederaufnahme widerspiegelt. Die prognostischen Scores (MELD, MELD-Na, CLIF-C AD und CLIF-C ACLF Score) zeigen sich bei VCX signifikant verbessert verglichen mit VTS. Die rechtsventrikulären Durchmesser und Volumina in VCX sind signifikant niedriger, während die linksventrikuläre Kontraktilität signifikant besser ist. Insgesamt zeigt sich ein Ein-Jahres-Überlebensvorteil bei VCX.

Schlussfolgerung Diese Studie demonstriert einen Vorteil bei Dekompensationen und im 1-Jahres-Überleben durch unterdilatierte VCX-Stents. Die fehlende passive Expansion mit erhaltener kardialer Reserve könnte der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus sein.

KV 195 Persistierender Aszites nach TIPS-Implantation ist prädiktiv für ein geringeres transplantationsfreies Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose

Autoren Piecha F¹, Radunski U², Ozga AK³, Steins D¹, Sinning C², Drolz A¹, Wehmeyer MH¹, Horvatits T¹, Spink C⁴, Ittrich H⁴, Lohse AW¹, Kluwe J¹

Institut 1 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; 2 Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland; 3 Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; 4 Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668833

Einleitung Therapierefraktärer Aszites ist inzwischen die häufigste Indikation für die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) bei Patienten mit Leberzirrhose. Die Kontrolle des Aszites als primäres Therapieziel gelingt allerdings nur bei etwa 30% der Patienten.

Ziele Analyse klinischer Routineparameter auf ihren prädiktiven Wert für die Persistenz von Aszites sowie von Prädiktoren für die Prognose der Patienten.

Methoden Retrospektive Auswertung der Krankheitsverläufe von 106 Patienten, die einen TIPS bei therapierefraktärem Aszites erhielten. Persistenz von klinisch relevantem Aszites wurde als anhaltende Parazentesenotwendigkeit über drei Monate nach TIPS definiert. Mögliche Prädiktoren wurden mittels univariater logistischer Regression untersucht mit anschließender multivariater Analyse aller Parameter mit einem p-Wert < 0,1. Prädiktive Faktoren für das transplantationsfreie Überleben wurden mittels multivariater Cox-Regression analysiert.

Ergebnisse 2 Patienten erlitten Akutkomplikationen und 4 Patienten waren lost to follow-up, so dass insgesamt 100 Patienten in der abschließenden Analyse berücksichtigt wurden. Aszites persistierte in 27% der Patienten nach TIPS und 39% der Patienten verstarben (30%) oder erhielten eine Lebertransplantation (9%). Das mittlere transplantationsfreie Überleben betrug 552 ± 393 Tage. Unabhängige Prädiktoren für eine Aszitespersistenz waren in der univariaten Analyse die Parazentesefrequenz vor TIPS, die Größe beider Vorhöfe, das präinterventionelle Kreatinin und der hepatic venous pressure gradient (HVPG) nach TIPS. In der anschließenden multivariaten Analyse erreichten nur die Parazentesefrequenz und der postinterventionelle HVPG das Signifikanzniveau (p-Wert < 0,05). Das Persistieren von Aszites nach TIPS an sich konnte als bester Prädiktor für den kombinierten Endpunkt Tod oder Lebertransplantation identifiziert werden.

Schlussfolgerung Persistierender Aszites nach TIPS ist abhängig vom postinterventionellen HVPG und prädiktiv für ein geringeres transplantationsfreies Überleben bei Patienten mit Leberzirrhose. Aus diesem Grund sollte bei Patienten ohne adäquate Drucksenkung und Aszitespersistenz eine Erweiterung des TIPS erwogen werden.

KV 196 Erste Erfahrung mit dem peritoneo-vesikalen-Shunt (Alfapump®) System: Patientenselektion und postoperative Herausforderungen

Autoren Thomas M¹, Sauter G², Angele M¹, Werner J¹, Guba M¹

Institut 1 Klinikum der Universität München, LMU München, Klinik für AVGT, München, Deutschland; 2 Klinikum der Universität München, LMU München, Medizinische Klinik II, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668834

Aszites ist eine häufige Komplikation bei Leberzirrhose. Insbesondere Patienten bei denen diätische Salzretention und eine diuretische Therapie ohne Erfolg bleiben benötigen oft eine Vielzahl von Parazentesen. Die Anlage eines TIPS stellt hierbei eine mögliche Therapieoption für diese Patienten dar. Bei Patienten mit Kontraindikationen für TIPS stellt das vollautomatisierte Alfapump-System eine Therapieoption dar. Dieses subkutan implantierbare System pumpt Aszites aus dem Peritonealraum in die Harnblase.

Wir beschreiben hier unsere Erfahrung der ersten zwanzig implantierten Pumpensysteme.

Zwischen 08/13 und 04/18 wurden 20 Pumpensysteme implantiert. Chirurgische Komplikationen umfassten: Eine Wundheilungsstörung der Blasenkatheter-Implantationsstelle die auf die Pumpentasche übergriff und letztlich die Explantation des gesamten Pumpensystems notwendig machte (IIIb). Bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Knickbildung des Blasenkatheters (IIIb).

Das mediane Pumpenvolumen lag bei 1000 ml/d (600 – 1500 ml/d). Alle Patienten beschrieben eine deutliche Steigerung Ihrer Lebensqualität 2 Monate nach Pumpenimplantation. Bedauerlicherweise entwickelten 4 Patienten während des postoperativen Verlaufs eine prärenale Niereninsuffizienz. Sieben (von insgesamt 18) Patienten, welche die Pumpe als Langzeittherapie erhielten, starben im beobachteten Zeitraum. Ein Patient (von insgesamt 2), welcher die Pumpe im Sinne einer Überbrückungstherapie vor einer geplanten Lebertransplantation erhalten hatte, wurde erfolgreich transplantiert. Bei 2 Patienten

ten konnte die Pumpe, bei ausbleibender Aszitesproduktion, explantiert werden. Von den 20 implantierten Pumpen sind aktuell noch 1 Pumpen (228 d) *in situ*. Die median *in situ* verbleibende Zeit der Pumpe bei unseren 20 Patienten liegt bei 163 Tagen (30–511).

Das Alfapumpen-System unterliegt einem relevanten Risiko für peri- und postoperative Komplikationen. In Anbetracht der hohen Kosten und Ressourcen war die Zeit der implantierten Pumpe *in situ* insgesamt relativ kurz. Hierdurch sollte der größte Fokus auf die adäquate Patientenselektion für dieses neue Verfahren der chirurgischen Aszitestherapie gelegt werden.

KV 197 Gewebsabhängige Unterschiede in der T-Helfer-Zell-Population könnten zur Entstehung der spontanen bakteriellen Peritonitis beitragen

Autoren Lutz P^{1,2,3}, Jeffery HC², Birtwistle J⁴, Krämer B^{1,3}, Nattermann J^{1,3}, Spengler U^{1,3}, Strassburg CP^{1,3}, Adams DH^{2,5}, Oo Y^{2,5}

Institut 1 Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Universitätsklinik Bonn, Bonn, Deutschland; 2 Centre for Liver Research, University of Birmingham, Birmingham, Vereinigtes Königreich; 3 Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Bonn, Deutschland; 4 Human Biomaterial Resource Centre, University of Birmingham, Birmingham, Vereinigtes Königreich; 5 University Hospital of Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, Vereinigtes Königreich

DOI 10.1055/s-0038-1668835

Einleitung Die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine häufige Komplikation von Patienten mit Leberzirrhose. T-Zellen unterstützen Makrophagen bei der Eliminierung von Bakterien. Über Unterschiede zwischen den T-Zell-Subpopulationen in relevanten Geweben von Patienten mit Leberzirrhose ist bisher wenig bekannt.

Ziele Wir wollten überprüfen, wie sich T-Zell-Subpopulationen in Leber, Blut und Aszites unterscheiden.

Methodik Von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose ohne SBP (n=43) wurde Aszites (n=18), Blut (n=15) und explantiertes Lebergewebe (n=26) untersucht. Mononukleäre Zellen wurden – aus der Leber nach vorheriger mechanischer Aufbereitung – durch Dichtegradientenzentrifugation isoliert und mittels Durchflusszytometrie untersucht. Die Zytokin-Sekretion wurde nach Stimulation mononukleärer Zellen mit *Escherichia coli* (*E. coli*) gemessen.

Ergebnisse Von den Patienten waren n=32 (74%) männlich, n=22 (51%) hatten eine alkoholische Leberzirrhose, das mediane Alter betrug 53 Jahre, der mediane MELD Score 14. In der Leber dominierten sowohl bei CD4 als auch CD8 Zellen die T-Effektor-Zellen (Median 88%/76%), deren Häufigkeit aber in Aszites (39%/31%) und Blut (42%/38%) vergleichbar war ($p < 0,001$ / $p = 0,002$). Sowohl CD4 als auch CD8 Zellen exprimierten in der Leber häufiger CD69 (Median 61%/63%) als in Aszites (4%/5%) oder Blut (3%/3%) (je $p < 0,001$). Allerdings waren CD4 Zellen im Hinblick auf die HLA-DR- (Median 35%) und PD1-Expression (38%) im Aszites der Leber (45%/51%), nicht aber dem Blut (8%/24%) vergleichbar ($p < 0,001$ / $p = 0,002$). Nach Stimulation mit *E. coli* produzierten CD4-Memory-T-Zellen im Gegensatz zu naiven CD4-Zellen Interferon-gamma. Die Frequenz Interferon-gamma produzierender CD4-Memory Zellen war in der Leber (3,4%) höher als in Blut (0,45%) und Aszites (0,71%) ($p = 0,02$). Patienten mit SBP in der Vorgeschichte oder im Verlauf hatten einen höheren Anteil naiver CD4-Zellen im Aszites als Patienten ohne SBP (Median 20% versus 12%; $p = 0,03$).

Schlussfolgerung Aszites CD4-Zellen weisen hohe Aktivierungs- und Exhaustion-Marker im Vergleich zum Blut auf. Die fehlende Interferon-gamma Produktion von naiven CD4-Zellen im Aszites könnte zur Entstehung einer SBP beitragen.

KV 198 Prophylaktische Antibiotikatherapie zur Risikoreduktion der SBP: Eine prospektive Beobachtungsstudie im Zeitalter multiresistenter Keime

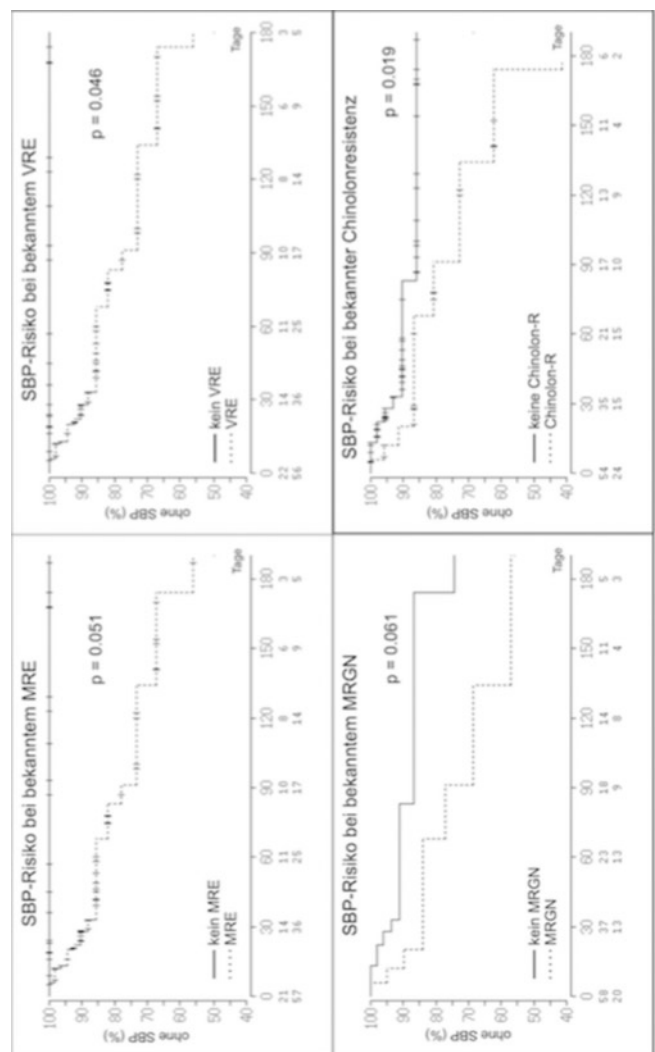
Autoren Mücke MM¹, Mayer A¹, Kessel J², Mücke VT¹, Schwarzkopf K¹, Queck A¹, Vermehren A¹, Weiler N¹, Welker MW¹, Vermehren J¹, Kempf VAJ³, Zeuzem S¹, Lange CM⁴

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik 2, Frankfurt am Main, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Frankfurt am Main, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668836

Einleitung Der Einfluss multiresistenter Erreger (MRE) auf den Erfolg einer Primär- oder Sekundär-Prophylaxe der spontan-bakteriellen Peritonitis (SBP) ist unzureichend erforscht.

Ziele Ziel dieser noch fortlaufenden prospektiven Beobachtungsstudie ist die Evaluation von Effektivität und Auswirkung der SBP-Prophylaxe im Zeitalter von MRE.



► Abb. 1

Methodik Patienten des Universitätsklinikums Frankfurt, bei denen eine SBP-Prophylaxe gemäß aktuellen Leitlinien mit Chinolonen begonnen wurde, er-

hielten zusätzlich nasale, orale und rektale Abstriche auf MRE vor Beginn sowie an Woche 4, 8, 12, 24 und 36 unter SBP-Prophylaxe.

Ergebnis Insgesamt erhielten 78 Patienten (Leberzirrhose Child-Pugh C, 56%, mittlerer MELD 18) für durchschnittlich 11,2 Wochen eine Primär- (33,3%) oder Sekundärprophylaxe (66,6%). Zu Beginn konnte bei der Hälfte aller Patienten ein MRE nachgewiesen werden (51,3% VRE, 11,5% MRGN). Unter Prophylaxe wurde bei einem Drittel der Patienten ein de-novo Nachweis mit MRE (VRE 21,8%, MRGN 17,9%) manifest, 14 Patienten (17,9%) hatten eine Infektion mit einem MRE (VRE 11,5%, MRGN 9%). Eine SBP unter Prophylaxe erlitten 14 Patienten, 31 Patienten verstarben (39,7%). Eine SBP (OR 59,5, $p < 0,05$) oder eine Infektion mit MRGN (OR 1150, $p < 0,05$) unter Prophylaxe waren unabhängig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten neuer MRE waren der Einsatz von Cephalosporinen (OR 4,8, $p < 0,05$) und Carbapenemen (OR 13,6, $p < 0,001$) zur Therapie von Sekundärinfektionen. In Kaplan-Meier-Analysen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine SBP unter Prophylaxe bei nachgewiesenen MREs (Fig. 1). Unter den Erregern war eine Chinolonresistenz unabhängig mit einem erhöhten Risiko für eine SBP assoziiert (OR 4,27, $p < 0,05$).

Schlussfolgerung Patienten mit MRE zeigten ein erhöhtes Risiko eine SBP unter leitlinien-gerechter Prophylaxe, v.a. wenn gram-negative Erreger eine Chinolonresistenz aufwiesen. MRGN sind mit einer deutlich erhöhten Sterblichkeit assoziiert.

KV 199 Entzündungsparameter im Aszites bei Leberzirrhosepatienten – neue potentielle Biomarker zur Diagnose der spontan bakteriellen Peritonitis?

Autoren Scherm S¹, Haderer M¹, Aschenbrenner E¹, Pollinger K¹, Schlosser S¹, Kunst C¹, Müller-Schilling M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668837

Einleitung Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine schwere Komplikation der Leberzirrhose mit einer 1-Jahres-Mortalität von 93%. Die Pathogenese ist noch nicht vollständig verstanden, jedoch spielt die Translokation von Darmbakterien in die mesenterialen Lymphknoten und die Aszitesflüssigkeit eine wichtige Rolle. Gemäß der S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ erfolgt die SBP-Diagnose anhand des Nachweises von > 250 polymorphonukleärer (PMN) Zellen pro μl Aszites. Da eine sofortige Antibiose essentiell ist, müssen molekulare Parameter identifiziert werden, die eine SBP-Früherkennung ermöglichen.

Ziel Identifizierung neuer Biomarker im Aszites zur SBP-Früherkennung.

Methoden Aszitesproben von Leberzirrhosepatienten wurden asserviert. Die Proteinmengen der potentiellen Biomarker Lactoferrin, C3a, IP-10, IL-6, IL-8 und IL-10 wurden mittels ELISA, der Gesamtproteingehalt mittels BCA-Test bestimmt.

Ergebnisse 69 Aszitesproben von 41 Patienten (Alter 36–77 Jahre; 78% männlich, 22% weiblich; 58,5% äthyltoxisch, 19,5% kryptogen, 7,3% nutritiv-toxisch, 4,9% viral, 2,4% autoimmun, 2,4% PBC, 2,4% nicht-alkoholische Steatohepatitis, 2,4% BuddChiari Syndrom) wurden untersucht. In 8 Proben (11,6%) lag eine gesicherte SBP-Diagnose vor. In 13 Proben (18,8%) lag die PMN-Zellzahl pro μl bei > 100 . Die Lactoferrinspiegel bei SBP (1006 ng/ml) waren gegenüber nicht-SBP-Proben (75 ng/ml) deutlich erhöht. Verlaufspalten ergaben, dass die Lactoferrinmenge bereits im SBP-Frühstadium ansteigt und mit dem Krankheitsverlauf bzw. der Therapieantwort korreliert. Die C3a-Spiegel waren im Vergleich zu nicht SBP-Proben (974 ng/ml) bei SBP (511 ng/ml) verringert und stimmten ebenfalls mit dem Krankheitsverlauf überein. IP-10 sowie relevante Mengen von IL-6, IL-8 und IL-10 wurden in allen Proben nachgewiesen, zeigten jedoch keine Relation zum Frühstadium der SBP.

Schlussfolgerung Lactoferrin and C3a sind molekulare Komponenten des Aszites, deren Menge mit dem Krankheitsverlauf bei SBP assoziiert werden können. Die Vielzahl weiterer Entzündungsmediatoren und Zytokine unterstreicht

die enorme inflammatorische Aktivität im Aszites bei Leberzirrhose, auf deren Basis neue Früherkennungssysteme zur SBP-Diagnose entwickelt werden können.

KV 200 Reduzierte Mucusschicht und verminderte epitheliale Barriere – der erste Schritt von der Leberzirrhose zur spontan bakteriellen Peritonitis?

Autoren Haderer M¹, Aschenbrenner E¹, Pollinger K¹, Schlosser S¹, Müller-Schilling M¹, Kunst C¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668838

Einleitung Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine Sonderform der primären Peritonitis, die als Komplikation der Leberzirrhose ohne detektierbaren Entzündungsherd entsteht. Als Ursache gilt das *leaky gut* Syndrom, das den Durchtritt von Bakterien aus dem Darmlumen in die Bauchhöhle erlaubt. Hierdurch kann es bei Patienten mit Leberzirrhose zu einer Infektion des Aszites kommen. Die molekularen Mechanismen dieses Prozesses sind bisher nicht geklärt. Die klinische Relevanz der SBP wird deutlich bei Betrachtung der 1-Jahres Mortalität mit bis zu 93%.

Ziel Charakterisierung des intestinalen Immunsystems von Patienten mit Leberzirrhose.

Methodik Untersucht wurden Darmbiopsien von 19 Kontroll- und 7 Leberzirrhosepatienten (4x Child A, 3x Child C) inkl. eines Patienten mit SBP. Die Stärke der Mucusschicht wurde in Kryoschnitten mittels Alcian Blau Färbung ermittelt. Die Mengen an p53 und Zellkontaktkomponenten (Occludin und E-cadherin) wurden mittels qPCR und ELISA oder Immunhistochemie bestimmt. Isolierte *Lamina propria mononukleare* Zellen (LPMNZ) wurden hinsichtlich ihrer Sekretion von Entzündungsmarkern (IL-8, IL-6, IL-10, TNF und IP-10) mittels eines Multiplex-Assays charakterisiert.

Ergebnisse Der Altersdurchschnitt der Probanden betrug $58,4 \pm 13,7$ Jahre mit überwiegend männlichen (16) Patienten und einer meist äthyltoxischen Genese der Leberzirrhose. Leberzirrhosepatienten wiesen im Vergleich zu den Kontrollen ($16,4 \mu\text{m}$ Mucus) mit einer durchschnittlichen Stärke von $12,8 \mu\text{m}$ eine stark reduzierte Mucusschicht auf. Ebenso waren die Spiegel von p53 und E-cadherin von Leberzirrhosepatienten deutlich vermindert, während Occludin erhöht vorlag. Anders beim SBP Patienten, der zudem reduzierte Mengen an Occludin aufwies. In LPMNZ aus Leberzirrhosepatienten wurden gegenüber den Kontrollen ein starker Anstieg der Entzündungsparameter IL-8, IL-6 und IL-10 sowie eine signifikante Steigerung von TNF beobachtet.

Schlussfolgerung Die durch verminderte Zell-Zell-Kontakte und einen dünneren Mucus reduzierte physikalische epitheliale Barriere bei Leberzirrhose ist eine der Ursachen für die Entstehung einer SBP. Die Aktivität des Immunsystems ist zwar deutlich erhöht, scheint jedoch bei Entstehung einer SBP nicht mehr auszureichen, passagierende Bakterien zu eliminieren.

KV 201 Leberzirrhose und spontan bakterielle Peritonitis (SBP): Evaluation einer geeigneten kalkulierten Therapie

Autoren Li H¹, Zhang J¹, Liß I¹, Gerbes AL¹, Wieser A², Steib CJ¹

Institut 1 Klinikum der Universität München, Gastroenterologie (Med II), München, Deutschland; 2 Klinikum der Universität München, Mikrobiologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668839

Einleitung Die SBP ist eine schwere Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose. Die 30-Tages-Mortalität liegt bei 20–40%. Es gibt Hinweise, dass sich zunehmend Resistenzen gegen häufig eingesetzte Antibiotika ausgebildet haben.

Ziele Ziel war es deshalb, 17 relevante Antibiotika bzgl. einer geeigneten kalkulierten Therapie zu untersuchen.

Methodik 184 Patienten mit Leberzirrhose und Keimnachweis im Aszites (Jahre 2006 – 2017) wurden aus der Datenbank der Mikrobiologie des MvP Instituts (LMU) identifiziert. Insgesamt 228 Keime wurden hinsichtlich 17 Antibiotika wie folgt an Hand der vorliegenden Resistenztestungen klassifiziert: empfindlich, resistent oder intrinsisch resistent. Die laborchemischen und klinischen Ergebnisse wurden mit logistischer oder linearer Regression und Fisher-Test analysiert.

Ergebnis Unter den Monotherapien wies Piperacillin/Tazobactam die höchste antibiotische Empfindlichkeit auf (73,4%), gefolgt von Tigecyclin (69,9%), Meropenem (69,2%) und Moxifloxacin (65,3%). Ceftriaxon (63,0%) und Cefotaxim (62,3%) waren an Platz 5 und 6. Bei den Kombinationstherapien zeigten Meropenem/Daptomycin und Meropenem/Linezolid die höchsten antimikrobiellen Sensitivitäten (96,6% vs. 95,8%). War ein Keim auf die kalkuliert begonnene antibiotische Therapie in der später vorliegenden Testung empfindlich, so korrelierte dies mit einer deutlich niedrigeren stationären Mortalität (18,9% vs. 37,5%, $p = 0,008$), kürzeren intensivmedizinischen Behandlung ($2 \pm 4,5$ vs. 8 ± 15 Tage, $p < 0,001$), sowie Dauer der invasiven Beatmung ($1,1 \pm 3,5$ vs. $5,6 \pm 14,9$ Tage, $p = 0,005$). Besonders interessant ist dabei, dass die höchste Mortalität in der Gruppe der Patienten beobachtet wurde die gleichzeitig ein ACLF (acute on chronic liver failure) Grad 3 und eine Resistenz auf die initiale kalkulierte Therapie aufwies (54,5% vs. 74,1% [wirksame vs. unwirksame Initialtherapie]); ohne ACLF war die stationäre Mortalität dagegen 0%.

Schlussfolgerung Für Patienten mit Leberzirrhose, SBP und ACLF Grad 3 scheint eine Kombination aus Meropenem/Linezolid als kalkulierte antimikrobielle Therapie sinnvoll, da hierdurch möglicherweise die Mortalität gesenkt werden kann. Nach Vorliegen des Antibioграмms sollte die empirische Therapie durch eine gezielte Therapie mit engerem Wirkspektrum ersetzt werden.

Komplikationen der Leberzirrhose: Vitamin D-Mangel, hepatische Enzephalopathie, Immunsuppression Donnerstag, 13. September 2018, 15:50 – 17:10, 22a

KV 202 Die Gesamtfläche spontaner portosystemischer Shunts (SPSS) ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose

Autoren Praktiknjo M¹, Römer J¹, Fischer S², Lehmann J¹, Strassburg C¹, Meyer C², Kukul G², Trebicka J^{1,3}

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Radiologische Klinik, Bonn, Deutschland; 3 European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure – EF CLIF, Barcelona, Spanien

DOI 10.1055/s-0038-1668840

Einleitung Im natürlichen Verlauf der Leberzirrhose entstehen, vermutlich durch portale Hypertension getrieben, spontane portosystemische Shunts (SPSS). Kürzlich veröffentlichte multizentrische Daten zeigen, dass das Vorhandensein von SPSS ein Prädiktor für das Outcome bei Patienten mit Leberzirrhose darstellt. Ein Zusammenhang der Größe der Shuntfläche von SPSS, als Maß für den Shunt-Fluss, mit dem Outcome von Patienten mit Leberzirrhose ist bislang nicht untersucht. Ziel der Studie ist die Untersuchung der Rolle von SPSS und ihrer Größe auf das Überleben und Komplikationen von Patienten mit Leberzirrhose.

Methoden Es handelt sich um eine retrospektive Studie an Patienten mit Leberzirrhose. CT-Untersuchungen von Patienten mit Leberzirrhose wurden auf SPSS untersucht und die Gesamtfläche der Shunts gemessen. Dabei wurden die Patienten in zwei Gruppen je nach der Shuntfläche (cut-off 83 mm²) eingeteilt. Laborchemische und klinische Daten wurden aufgezeichnet.

Ergebnisse Die jährliche Rate an Episoden klinisch manifester hepatischer Enzephalopathie Episoden (OHE) war signifikant erhöht in Patienten mit höherer Shuntfläche, wobei kein Zusammenhang mit der Rate an portalhypertensi-

ven Blutungen hergestellt werden konnte. Patienten mit höherer Shuntfläche zeigten eine signifikant erhöhte 1-Jahres-Mortalität verglichen mit Patienten mit kleinerer Shuntfläche (14% vs. 28%, $p < 0,001$). Die multivariate Analyse zeigte, dass die Shuntfläche ein unabhängiger Prädiktor für das 1-Jahres-Überleben ist, neben MELD score, CLIF-C AD score und Serumbilirubin.

Schlussfolgerung Die Studie demonstriert erstmalig, dass die Gesamt-Shuntfläche von SPSS ein unabhängiger Prädiktor für das 1-Jahres-Überleben ist. Diese Ergebnisse haben möglicherweise Auswirkungen auf die Entscheidung über das interventionelle Management dieser Shunts.

KV 203 Der Vitamin-D-Mangel ist mit der hepatischen Dekompensation und systemischen Entzündung bei Patienten mit Leberzirrhose assoziiert: Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie

Autoren Kubesch A¹, Quenstedt L¹, Saleh M¹, Rüschenbaum S¹, Schwarzkopf K¹, Martinez Y¹, Welsch C¹, Zeuzem S¹, Welzel T¹, Lange C¹

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik I, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668841

Hintergrund Vitamin D hemmt entzündliche Signalwege und unterstützt die Integrität der Darmbarriere.

Ziel Evaluation des Vitamin-D-Mangels als möglicher Risikofaktor für eine hepatische Dekompensation bei Patienten mit Leberzirrhose und der Zirrhose-assoziierten systemischen Inflammation.

Methoden Ambulante Patienten der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Frankfurt mit fortgeschrittener Leberfibrose und Zirrhose wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D3)-Serumkonzentrationen wurden quantifiziert und mit Markern der systemischen Entzündung/intestinalen bakteriellen Translokation und hepatischen Dekompensation assoziiert.

Ergebnisse Insgesamt wurden 338 Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose oder Zirrhose eingeschlossen. Davon wurden 51 Patienten (15%) wegen einer hepatischen Dekompensation während der Nachsorge stationär aufgenommen. Insgesamt hatten 72 Patienten (21%) einen schweren Vitamin-D-Mangel. Jedoch hatten Patienten, die Vitamin-D-Substitution erhielten, signifikant höhere 25(OH)D3-Serumspiegel als Patienten ohne Substitution (37 ng/mL vs. 16 ng/mL, $P < 0,0001$). Uni- und multivariate Analysen ergaben eine unabhängige Assoziation von schwerem Vitamin-D-Mangel mit dem Risiko einer Leberdekomensation während der Nachsorge (multivariate $P = 0,012$; OR = 3,25, 95% CI = 1,30 – 8,2), zusammen mit MELD-Score, niedriger Hämoglobinkonzentration, niedrigem Kaffeekonsum und Diabetes. CRP, IL-6 und lösliches CD 14 Serumwerte waren bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten ohne Vitamin-D-Mangel. Die Serumwerte für das lösliche CD 14 sanken bei Patienten mit de novo Vitamin-D-Substitution (Mittel 2,15 gegen 1,87 ng/mL, $P = 0,002$).

Fazit In dieser prospektiven Kohortenstudie waren Vitamin-D-Serumspiegel invers mit der systemischen Entzündung bei Leberzirrhose und dem Risiko einer Leberdekomensation assoziiert.

KV 204 Portal-hypertensive Polyposis bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose: Die unbekannte Entität?

Autoren Einsiedel J von¹, Kara D¹, Hüsing-Kabar A¹, Schmidt HH¹, Grünewald I¹, Maschmeier M¹, Kabar I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668842

Hintergrund Die Kenntnis endoskopischer Folgen der portalen Hypertension kann helfen, unnötige Eingriffe zu vermeiden.

Methoden Wir analysierten retrospektiv die klinischen Daten von Lebertransplantations-Kandidaten, die zwischen 04/2011 und 11/2015 endoskopiert wurden.

Ergebnisse Zumeist (38,8%) lag eine Zirrhose im Child-Pugh-Stadium B vor. Splenomegalie und Aszites waren häufig (82,8% und 56,4%).

Häufigster endoskopischer Befund (>90% der Fälle) waren Ösophagusvarizen. Deren Risikofaktoren waren Splenomegalie ($p = 0,044$; OR = 2,5, 95% CI 1,02 – 6,10), Thrombozytopenie ($p = 0,013$; OR = 3,0, 95% CI 1,26 – 7,18) und Aszites ($p = 0,025$; OR = 2,6, 95% CI 1,13 – 6,07).

Magen- und Duodenalpolypen waren ebenfalls häufig und assoziiert mit Thrombozytopenie ($p = 0,040$; OR = 2,4, 95% CI 1,04 – 5,50), Child-Pugh Score > 6 ($p = 0,033$; OR = 2,3, 95% CI 1,07 – 4,92) und MELD Score > 16 ($p = 0,030$; OR = 4,1, 95% CI 1,14 – 15,00) und einer stattgehabten Gummibandligatur von Ösophagusvarizen ($p < 0,001$; OR = 5,2, 95% CI 2,5 – 10,7), was einen Zusammenhang mit portaler Hypertension nahelegt.

In den meisten Fällen (79%) waren mehr als ein Polyp detektierbar. Die Hauptlokalisation lag im Magenantrum und im Bulbus duodeni. Insgesamt erfolgten 19 Polypektomien bei 16 Patienten. In 15 Fällen (79%) rezidierten die Polypen; eine maligne Transformation trat während der Nachbeobachtungszeit von 44,6 ± 14,7 Monaten nicht auf.

Schlussfolgerung Eine portal-hypertensive Polyposis besteht häufig bei fortgeschrittener Leberzirrhose. Wegen des vermutlich gutartigen Charakters und der hohen Rezidiv-Rate scheint eine regelhafte Abtragung der Polypen nicht indiziert.

Endoskopische Screening-Untersuchungen auf Varizen erscheinen bei Splenomegalie, Thrombozytopenie bzw. Aszites sinnvoll.

KV 205 Die Devaskularisations-Operation zur Behandlung von Fundus- und Ösophagusvarizen bei portaler Hypertension – eine retrospektive Analyse von 55 Fällen

Autoren van Beekum CJ¹, Garcia Park L¹, Manekeller S¹, Schäfer N², Overhaus M³, Kalf J¹, Vilz TO¹

Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; 2 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Leverkusen, Leverkusen, Deutschland; 3 Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Malteser Krankenhaus St. Hildegardis, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668843

Einleitung Die gefährlichste Komplikation der portalen Hypertension ist die Ausbildung von Ösophagusvarizen mit nachfolgender Blutung. Zur Drucksenkung im portalsystemischen Kreislauf und als Sekundärprophylaxe hat sich die Anlage eines TIPS bewährt, bei Pfortaderthrombosen ist die operative Anlage eines portosystemischen Shunts eine Alternative. In seltenen Fällen ist die interventionelle oder operative Anlage eines Shunts nicht möglich, so dass eine Alternativtherapie zur Vermeidung von Rezidivblutungen oder bei aktiver Blutung in der Durchführung einer Devaskularisations-Operation liegt.

Ziele Durch diese retrospektive Analyse wollen wir untersuchen, wie hoch die Komplikationsrate einer elektiv oder Notfallmäßig durchgeführten Sperr-Operation ist, wie sicher eine Rezidivblutung verhindert werden kann und wie das kurz, mittel- und langfristige Überleben der Patienten ist.

Methodik Es wurden 55 Patienten mit stattgehabter oder akuter Varizenblutung, ohne Möglichkeit der Anlage eines portosystemischen Shunts hinsichtlich Komplikationsrate, Rezidivvarizen, erneuter Blutung sowie Überleben retrospektiv untersucht.

Ergebnis Während die Komplikationsrate bei elektiven Eingriffen (78% d. Eingriffe) überschaubar blieb, stieg sie bei Notfall-OPs (22% d. Eingriffe) signifikant an, dies betraf insbesondere schwerwiegende Komplikationen (Dindo/Clavien III°-V°: (14% vs. 58%, $p = 0,002$). Durch die Sperr-Operation konnte die Ausprägung der Varizen deutlich gesenkt werden (Reduktion Fundus um 51%, Ösophagus um 27%). Eine erneute Blutung trat bei 16% auf. Das mittlere

Überleben (mÜL) nach Sperr-Operation betrug 169 ± 23 Monate. Nach elektiver OP war das mÜL 194 ± 25, nach notfallmäßiger Sperr-OP nur 49 ± 16 Monate.

Schlussfolgerung Die Sperr-Operation ist gut geeignet zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit Fundus- und Ösophagusvarizen durch portale Hypertension OHNE Möglichkeit eines portosystemischen Shunts. Wird die Operation in der Notfallsituation durchgeführt, treten signifikant mehr Major Komplikationen auf, das Outcome ist schlechter. Daher sollte insbesondere bei fehlender Möglichkeit einer Drucksenkung im portalvenösen System und bei progredienten Varizen früh eine Sperr-Operation in Erwägung gezogen werden.

KV 206 Prävalenz, Mortalität und ökonomische Auswirkungen der hepatischen Enzephalopathie bei Leberzirrhose in deutschen Krankenhäusern auf der Basis von DRG-Kostendaten

Autoren Gundling F¹, Rathmayer M², Koller L², Kircheis G³, Labenz J⁴, Lerch M⁵, Schepp W⁶

Institut 1 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland; 2 inspiring Health GmbH, München, Deutschland; 3 Städtisches Klinikum Brandenburg an der Havel, Hochschulklinikum der MHB Theodor Fontane, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Brandenburg an der Havel, Deutschland; 4 Diakonie Klinikum, Jung-Stilling-Krankenhaus, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Siegen, Deutschland; 5 Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Greifswald, Deutschland; 6 Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668844

Einleitung Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine häufige Komplikation der Zirrhose, welche für betroffene Patienten mit vielfältigen negativen Auswirkungen im Alltag verbunden ist. Die Prävalenz klinisch manifester Stadien wird auf mindestens 30 – 45% geschätzt. Ungeachtet ihrer klinischen und prognostischen Bedeutung gilt die HE als unterdiagnostiziert.

Methoden Ziele waren neben der systematischen Analyse der Häufigkeit und Mortalität erstmals eine Untersuchung der ökonomischen Auswirkungen und der Vergütungssituation einer HE bei Zirrhose in Deutschland. Für die retrospektive Analyse standen die anonymisierten Fall- und Kostendaten von insgesamt 74 Krankenhäusern des DRG-Projekts der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) aus den Jahren 2011 bis 2015 zur Verfügung. Für die Analyse der Häufigkeit der HE wurden diese Ergebnisse der Häuser des DRG-Projekts der DGVS der entsprechenden Auswertung für alle deutschen Krankenhäuser auf Basis der Falldaten des Statistischen Bundesamtes (Destatis, Wiesbaden) gegenübergestellt.

Ergebnisse In den Häusern des DRG-Projekts der DGVS wurde eine HE durchschnittlich in weniger als 15% der Fälle mit Zirrhose zusätzlich kodiert. Dies liegt deutlich unterhalb der zu erwartenden Prävalenz gemäß der Literatur. Im DRG-Projekt der DGVS war das Vorliegen einer HE mit einer fast dreimal höheren Mortalität von 20,89% assoziiert (versus 7,51% bei Fällen ohne HE). Für das aktuellste ausgewertete Datenjahr 2015 resultierte auch für fortgeschrittene Schweregrade der HE keine adäquate DRG-Vergütung, welche dem erhöhten Ressourcenaufwand Rechnung trägt.

Schlussfolgerung Die unvollständige Kodierung der HE wird auf eine Unterdiagnostizierung zurückgeführt. Die HE ist eine Indikatorerkrankung für eine ungünstige Prognose. Damit ist die langfristig unzureichende medikamentöse Behandlung eines Großteils der betroffenen Patienten verbunden. Es zeigt sich die Tendenz zur Untervergütung der Fälle mit HE. Das Ausmaß der ungedeckten Kosten ist wegen der unvollständigen Kodierung nicht in Gänze nachweisbar.

KV 207 Eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren erhöht das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie nach TIPS-Anlage

Autoren [Sturm L¹](#), [Bettinger D¹](#), [Giesler M¹](#), [Böttler T¹](#), [Schmidt A¹](#), [Büttner N¹](#), [Thimme R¹](#), [Schultheiß M¹](#)

Institut 1 Uniklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668845

Einleitung Die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) ist eine effektive Therapie der portalen Hypertension bei Leberzirrhose. Eine ernstzunehmende Komplikation nach TIPS-Implantation ist jedoch das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie (HE). Zuletzt konnte in mehreren Studien eine Assoziation von Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mit einem erhöhten HE-Risiko bei Patienten mit Leberzirrhose außerhalb des TIPS-Settings gezeigt werden.

Ziele Vor diesem Hintergrund war unser Ziel zu untersuchen, ob Medikation mit PPI das Risiko einer HE nach TIPS-Anlage beeinflusst.

Methodik Es wurden 397 Patienten mit Leberzirrhose, bei denen eine *de novo* TIPS-Anlage erfolgte, eingeschlossen. Wir testeten mittels logistischer Regressionsmodelle, ob Medikation mit PPI ein prädiktiver Faktor für das Auftreten einer HE war. Darüber hinaus wurde das transplant-freie Überleben analysiert.

Ergebnis Bei Patienten mit PPI-Medikation (n = 303) kam es gegenüber Patienten ohne PPI-Medikation (n = 94) signifikant häufiger zu einer HE nach TIPS-Implantation (30,7% vs. 11,7%; p < 0,001). Die HE-Häufigkeit nahm dabei dosisabhängig zu. Das mittlere transplant-freie Überleben unterschied sich bei Patienten mit und ohne PPI-Medikation nicht signifikant. Das Auftreten einer post-TIPS HE war jedoch mit einem schlechteren Überleben vergesellschaftet (16,0 [10,8 – 21,2] Monate vs. 34,0 [27,5 – 40,5] Monate, p = 0,048), so dass ein indirekter Einfluss der PPI-Medikation auf das Überleben bestand.

Schlussfolgerungen Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Therapie mit PPI ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer HE nach TIPS-Anlage bei Patienten mit Leberzirrhose ist. Die Zunahme des Risikos scheint dabei dosisabhängig zu sein. Eine Behandlung mit PPI sollte daher vor TIPS-Anlage kritisch hinterfragt werden.

KV 208 HepNet-Register zur sekundären Prävention der hepatischen Enzephalopathie (HE-Register)

Autoren [Gabriel MM¹](#), [Kircheis G²](#), [Hardtke S³](#), [Markwardt D⁴](#), [Buggisch P⁵](#), [Mix H⁶](#), [Grüngreif K^{7,8}](#), [Welzel TM⁹](#), [Kälsch J¹⁰](#), [Hartmann H¹¹](#), [Rössle M¹²](#), [Gerbes AL⁴](#), [Wedemeyer H^{6,10}](#), [Häussinger D²](#), [Weißborn K¹](#), HepNet HE-Register Study Group

Institut 1 Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 2 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; 3 HepNet Study-House der Deutschen Leberstiftung, Hannover, Deutschland; 4 Leber Centrum München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, LMU, München, Deutschland; 5 Ifi-Institut für Interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 6 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 7 Hepatologische Praxis, Magdeburg, Deutschland; 8 Klinik für Gastroenterologie, Klinikum Magdeburg GmbH, Magdeburg, Deutschland; 9 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; 10 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; 11 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis, Herne, Deutschland; 12 Praxiszentrum Freiburg, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668846

Einleitung Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine häufige Komplikation der Leberzirrhose und hat wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität. Zudem steigt mit jeder manifesten HE-Episode das Risiko, kurzfristig eine weitere Episode zu erleiden oder zu versterben. Entsprechende Daten sind jedoch

überwiegend älteren Datums und nicht unter den aktuellen Behandlungsmöglichkeiten erhoben.

Ziele Ziel dieser Studie war, ein bundesweites Register für Patienten mit HE aufzubauen, um den natürlichen Verlauf unter den derzeit bestehenden Behandlungsoptionen zu dokumentieren und relevante Einflussfaktoren zu identifizieren.

Methodik An 17 Zentren in Deutschland wurden prospektiv über 2 Jahre Patienten eingeschlossen, die in den letzten 3 Monaten zuvor eine dokumentierte klinisch-manifeste HE hatten. Es wurden demographische, klinische, psychometrische und therapeutische Daten erfasst. Innerhalb einer einjährigen Beobachtungsdauer erfolgten vierteljährliche Verlaufsuntersuchungen. Primärer Endpunkt war der Zeitraum bis zur erneuten stationären Aufnahme wegen akuter Episode einer klinisch manifesten HE. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Veränderungen des klinischen HE-Grades, des PSE-Syndrom-Test-Ergebnisses (PHES), der Critical Flicker Frequency (CFF) und der Lebensqualität (SF-36) im Krankheitsverlauf.

Ergebnis Von 115 Patienten konnten 70 protokollgerecht verlaufsbeobachtet werden, 13 verstarben vorzeitig. Das Verlaufs-kollektiv war durchschnittlich 58 Jahre alt. Die Mehrzahl hatte eine alkoholtoxische (n = 37) oder post-hepatische Zirrhose (n = 16). Die Patienten wiesen im SF-36 im Vergleich zur deutschen Normstichprobe eine um ca. eine Standardabweichung reduzierte körperliche und psychische Summenskala auf (37,07 bzw. 38,93 vs. 47,75 bzw. 50,96). Den primären Endpunkt erreichten 34/70 Patienten im Median 114 Tage nach Rekrutierung. Das Risiko einer erneuten HE-bedingten Hospitalisierung war bei Rekrutierung innerhalb von 7 Tagen nach Entlassung (p = 0,047; OR: 3,1; CI: 1,0 – 9,5) und bei pathologischem PHES bei Rekrutierung (p = 0,045; OR: 3,3; CI: 1,0 – 10,6) signifikant erhöht.

Schlussfolgerung Trotz optimierter Therapie zeigte sich in den aktuellen Daten ein vergleichbar hohes Rezidivrisiko einer HE und eine vergleichbare Mortalitätsrate wie in zurückliegenden Studien.

KV 209 Validierung des Animal Naming Tests zur Detektion der covert Hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland

Autoren [Labenz C¹](#), [Beul L¹](#), [Huber Y¹](#), [Nagel M¹](#), [Marquardt JU¹](#), [Schattenberg JM¹](#), [Galle PR¹](#), [Wörns MA¹](#)

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668847

Hintergrund Die minimale hepatische Enzephalopathie (mHE) und hepatische Enzephalopathie Grad 1 (HE1) werden seit 2014 als „covert“ hepatische Enzephalopathie (cHE) zusammengefasst. Die Diagnostik der cHE mit den etablierten Testverfahren ist sehr zeitaufwendig und/oder teuer und wird deshalb in der klinischen Routine selten angewendet. Anfang 2017 wurde mit dem simplified Animal Naming Test (S-ANT1) ein neues Testverfahren mit vielversprechenden Ergebnissen in einer italienischen Kohorte vorgestellt. Ziel dieser Studie war es den S-ANT1 in einer deutschen Zirrhose-Kohorte zu evaluieren.

Methoden Ambulante und stationäre Patienten mit Leberzirrhose jedweder Genese, welche sich 2017 und 2018 in der Universitätsmedizin Mainz vorstellten, wurden in die prospektive Untersuchung eingeschlossen. Alle Patienten wurden klinisch und mittels PSE-Syndrom-Test bzw. Messung der kritischen Flimmerfrequenz („CFF“) auf das Vorliegen einer cHE untersucht (Kriterien für mHE: PSE-Score < -4 und/oder CFF < 39 Hz). Zusätzlich wurde jeder Patient mit Leberzirrhose und 50 gesunde Teilnehmer mittels S-ANT1 untersucht.

Ergebnisse Insgesamt wurden 143 Patienten mit Leberzirrhose in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 60 Jahren (IQR 52,5; 67). Die Mehrzahl der Patienten war männlich (59,3%; n = 86) und wies eine kompensierte Leberzirrhose auf (Child-Pugh A 60,7%, B 31%, C 8,3%). 40,7% der Patienten erfüllten die Kriterien einer cHE (n = 58; 40 mHE; 18 HE1). Patienten

mit HE1 erzielten die niedrigsten Werte im S-ANT1 gefolgt von Patienten mit MHE, Patienten ohne CHE und gesunden Kontrollen (jeweils $p < 0,05$). Ein Cut-off < 20 genannter Tiere differenzierte am besten zwischen Patienten mit und ohne CHE in der ROC-Analyse (mit Youdens's Index). Bei Anwendung eines Cut-off Werts von ≥ 23 Tiernamen konnte ein aufwendiges weiteres Testen hinsichtlich einer CHE bei 38,5% aller zirrhotischen Patienten mit einem hohen NPV von 84% vermieden werden.

Diskussion Der S-ANT1 hat das Potential ein ideales erstes Screening Tool in einem schrittweisen Diagnosealgorithmus zur Detektion der CHE zu werden und könnte so weiteres zeitintensives Testen mit spezialisierten Verfahren verhindern.

KV 210 Prospektive Evaluation der Lebens- und Schlafqualität von Patienten mit Leberzirrhose und covert Hepatischer Enzephalopathie

Autoren Labenz C¹, Baron JS¹, Huber Y¹, Nagel M¹, Marquardt JU¹, Schattenberg JM¹, Galle PR¹, Wörns MA¹

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668848

Hintergrund Die minimale hepatische Enzephalopathie (mHE) und hepatische Enzephalopathie Grad 1 (HE1) werden seit 2014 als „covert“ hepatische Enzephalopathie (cHE) zusammengefasst. Obwohl bei diesen Patienten keine bzw. nur geringe klinische Symptome nachgewiesen werden können, schränkt die Erkrankung betroffene Patienten nachweislich auf verschiedenen Ebenen ein. Die Datenlage hinsichtlich einer Einschränkung der Lebens- und Schlafqualität bleibt kontrovers diskutiert. Ziel dieser Studie war es daher die Lebens- und Schlafqualität bei Patienten mit und ohne cHE zu evaluieren.

Methoden Alle Patienten wurden klinisch und mittels PSE-Syndrom-Test bzw. Messung der kritischen Flimmerfrequenz („CFF“) auf das Vorliegen einer cHE untersucht (Kriterien für mHE: PSE-Score < -4 und/oder CFF < 39 Hz). Die Lebensqualität wurde mittels „Chronic Liver Disease Questionnaire“ (CLDQ) und die Schlafqualität mittels „Pittsburgh Sleep Quality Index“ (PSQI) evaluiert.

Ergebnisse Insgesamt wurden 206 Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Hiervon erfüllten 145 Patienten die Einschlusskriterien. Die Mehrzahl der Patienten war männlich (59,3%; $n = 86$) und wies eine kompensierte Leberzirrhose auf (Child-Pugh A 60,7%, B 31%, C 8,3%). 40,7% der Patienten erfüllten die Kriterien einer cHE ($n = 59$). In der multivariaten Analyse konnten das Vorliegen einer cHE ($p < 0,001$) und weibliches Geschlecht ($p = 0,006$) als unabhängige Risikofaktoren für schlechtere Lebensqualität (CLDQ score) identifiziert werden. Als Prädiktoren für schlechte Schlafqualität (PSQI score) konnten das Vorliegen einer cHE ($p = 0,021$), ein niedriger Hämoglobin-Wert ($p = 0,024$) und weibliches Geschlecht ($p = 0,003$) detektiert werden. Der Vergleich der Lebens- und Schlafqualität bei Patienten mit HE1 und mHE ergab keine signifikanten Unterschiede (CLDQ: $4,6 \pm 0,9$ vs. $4,5 \pm 1,2$, $p = 0,907$; PSQI: $11,3 \pm 3,8$ vs. $9,9 \pm 5,0$, $p = 0,3$).

Diskussion Das Vorliegen einer cHE ist mit eingeschränkter Lebens- und Schlafqualität bei Patienten mit Leberzirrhose assoziiert. Zusätzlich beeinflussen HE1 und mHE die Lebens- und Schlafqualität gleichermaßen. Diese Ergebnisse unterstützen den klinischen Nutzen des Begriffs cHE und sollten für ein regelmäßiges Screening zur Detektion der Erkrankung sensibilisieren.

KV 211 Prävalenz und Outcome der invasiven pulmonalen Aspergillose bei Intensivpatienten mit Leberzirrhose

Autoren Lahmer T¹, Batres-Baires G¹, Huber W¹, Schmid R¹, Rasch S¹, Mayr U¹

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668849

Einleitung Die invasive pulmonale Aspergillose (IPA) ist eine schwerwiegende opportunistische Infektion, die mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Überwiegend bei neutropenen Patienten bekannt, zeigte sie sich in den letzten Jahren aus verschiedenen Gründen häufiger auch bei nicht-neutropenen Patienten. Insbesondere Leberzirrhotiker sind aus verschiedenen Gründen immunsupprimiert und für Infektionen anfällig.

Ziel Prävalenz und Outcome einer IPA bei Intensiv-Patienten mit Leberzirrhose.

Methodik Alle Patienten mit einer Leberzirrhose und Intensivaufenthalt (Beobachtungszeitraum 2 Jahre) wurden hinsichtlich des Auftretens einer IPA mittels Serum-Galactomannan (2x/Woche, Patienten ohne mechanische Ventilation) oder Galactomannan aus Bronchiallavage (GM-BAL 1x/Woche, mechanische Ventilation) überwacht.

Ergebnisse $N = 84$ (63% m); 59 ± 8 Jahre; 85% äthyltoxische Leberzirrhose; 95% mechanische Ventilation. 12 Patienten (14%), allesamt beatmet, hatten eine IPA, den modifizierten EORTC Kriterien (mykologisches und bildgebendes Kriterium) entsprechend 10 probable IPA, 2 possible IPA. IPA Diagnose am 6 ± 4 Intensivtag mit einer ODI des GM-BAL $3,61 \pm 1,22$ (Pathologisch ab ODI > 1 aus BAL), kultureller Nachweis von *Aspergillus fumigatus* in 80%. Alle Patienten der IPA Gruppe hatten eine CHILD C Leberzirrhose, in der Nicht-IA Gruppe 59 Patienten CHILD C, 13 Patienten eine CHILD B Leberzirrhose.

In der IPA Gruppe war der APACHE II, SOFA und MELD Score signifikant höher als in der Nicht-IPA Gruppe (26 vs. 20 $p < 0,001$; 14 vs. 10 $p = 0,044$, 29 vs. 24 $p = 0,034$). Ebenfalls signifikant erhöht war die Mortalität in der IPA Gruppe (100% vs. 65%, $p < 0,001$).

Kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich bei den Laborparametern (Leukozyten, CrP, Procalcitonin), Antibiotikavorbehandlung sowie bei den zugrundeliegenden Intensivaufnahmegründen.

Schlussfolgerung Eine IPA ist keine seltene Komplikation bei intensivpflichtigen Patienten mit einer Leberzirrhose. Eine CHILD C Leberzirrhose in Kombination mit erhöhten APACHE II, SOFA und MELD Score stellen dabei Risikofaktoren dar. Da eine IPA die Mortalität massiv erhöht, sind in diesem Patientenkollektiv regelmäßiges Screening-Untersuchungen auf eine invasive Aspergillose gerechtfertigt.

Akut auf chronisches Leberversagen in Forschung und Klinik

Donnerstag, 13. September 2018, 17:15 – 18:03, 22a

KV 212 Polarity of liver progenitor cell-derived hepatocytes determines the clinical outcome in acute-on-chronic liver failure

Authors Wang S¹, Yuan X¹, Wandrer F², Gu W³, Feng R¹, Ebert MPA¹, Bantel H², Dooley S¹, Li H³, Weng H¹

Institute 1 Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Deutschland; 2 Hannover Medical School, Hannover, Deutschland; 3 Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

DOI 10.1055/s-0038-1668850

Background and aims Submassive hepatic necrosis (SMHN) is the defining histological feature, where liver progenitor cells (LPC)-mediated regeneration is crucial for recovery. We investigated LPC activation, LPC differentiation, and bile canaliculi formation following SMHN to assess their impact to recovery.

Methods We investigated liver tissue specimens of 55 ACLF patients with a known interval between the first symptoms of acute decompensation and the time of tissue sampling. Immunostaining for Cytokeratin 7 and CD26 was used to identify LPC and bile canaliculi.

Results Rapid ductular reaction occurs in all ACLF patients regardless of clinical duration and outcome, and LPC differentiated into hepatocytes over time. Newly formed hepatocytes of the three recovered ACLF patients displayed intact polarity, while in most irreversible ACLF patients, LPC-derived hepatocytes failed to form and maintain bile canaliculi, remaining hepatocytes lost polarity, and liver function deteriorated. The loss of hepatocellular polarity in irreversible ACLF was accompanied by sepsis, cholestasis, inflammation and sinusoidal fibrosis. Hepatocytes of patients with sepsis lacked apical molecules like CD26, membrane junction proteins such as E-Cadherin, and failed to form bile canaliculi. Systemic inflammatory response inhibited the expression of CYP7A1, the rate-limiting enzyme for bile acid synthesis, and of farnesoid X receptor, retinoid X receptor and small heterodimer partner. Over time, hepatocytes restored CYP7A1 and FXR expression, although FXR failed to translocate into the nucleus, abolishing its role as transcriptional regulator.

Conclusions Availability of bile canaliculi is a limiting factor for regeneration in ACLF, which is impacted by multiple local and systemic factors.

KV 213 IL-22 und IL-22-Bindungsprotein sind assoziiert mit Entwicklung von und Mortalität bei akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLV)

Autoren Schwarzkopf KM¹, Rüschenbaum S¹, Barat S¹, Cai C¹, Mücke MM¹, Fitting D¹, Weigert A², Brüne B², Zeuzem S¹, Welsch C¹, Lange C¹

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik I, Frankfurt, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Institut für Biochemie I, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668851

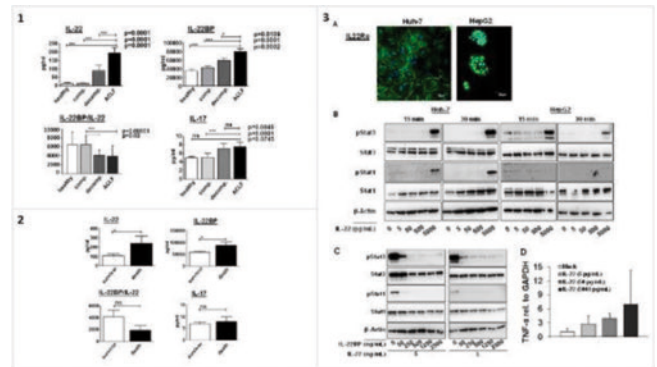
Einleitung Interleukin-22 (IL-22) zeigt sowohl in vitro als auch in Tiermodellen kontextspezifisch hepatoprotektive oder hepatotoxische Eigenschaften. Das IL-22 Bindungsprotein (IL-22BP) ist ein löslicher Inhibitor der Signalübertragung von IL-22.

Ziele Die Rolle von IL-22 und IL-22BP in Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLV) ist bisher unklar und soll in unserem Studienkollektiv bei Patienten mit Leberzirrhose und ACLV untersucht werden.

Methodik Seit August 2013 wurden Patienten mit kompensierter oder dekomensierter Leberzirrhose sowie mit ACLV prospektiv eingeschlossen und Daten an definierten Zeitpunkten erhoben. IL-22 und IL-22BP Konzentrationen wurden quantifiziert und mit klinischen Endpunkten assoziiert. Der Einfluss von IL-22BP auf hepatozelluläre IL-22-Signalwege wurde mittels funktioneller Experimente untersucht.

Ergebnisse Insgesamt wurden 139 Patienten eingeschlossen, von denen bei Einschluss 45 (32%), 52 (37%) und 42 Patienten (30%) eine kompensierte Leberzirrhose, dekomensierte Leberzirrhose und ACLV aufwiesen. Serumlevel von IL-22 und IL-22BP waren stark mit ACLV oder dem Fortschreiten zu ACLV (jeweils $p < 0,001$) sowie der Mortalität (jeweils $p < 0,01$) assoziiert. Zudem überstiegen IL-22BP-Level die Werte von IL-22 um mehr als das 300-fache. Zusätzlich war der Quotient von IL-22BP/IL-22 bei Patienten mit unerwünschten Folgen wie ACLV und Tod am niedrigsten. In vitro Experimente zeigten, dass IL-22BP in diesen erhöhten Konzentrationen die hepatozellulären Signalwege von IL-22 inhibiert.

Schlussfolgerung Unsere Studie zeigt, dass hohe Level von IL-22 und niedrige Quotienten von IL-22BP/IL-22 mit ACLV und Mortalität bei Patienten mit Zirrhose assoziiert sind. Überschießende Sezernierung von IL-22BP kann IL-22 bei Patienten mit Leberzirrhose neutralisieren und könnte so hepatoprotektive Effekte von IL-22 verhindern.



► **Abb. 1** Konzentration nach (1) Schweregrad (2) Mortalität (3) IL-22BP inhibiert IL-22 Signalwege

KV 214 IL-7 durchbricht die Endotoxin-Toleranz von Makrophagen und ist dereguliert bei Patienten mit Leberzirrhose und ACLV

Autoren Rüschenbaum S¹, Cai C¹, Schmidt M², Schwarzkopf K¹, Zeuzem S¹, Welsch C¹, Lange C^{1,3}

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Sana Klinikum Offenbach, Offenbach, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668852

Einleitung/Ziel IL-7 übt als Zytokin wichtige überlebensfördernde Signale vor allem auf Lymphozyten in allen Entwicklungsstadien aus. Dagegen ist die Bedeutung von IL-7 für das angeborene Immunsystem nur unzureichend verstanden. Die akute Dekompensation bei Leberzirrhose sowie das akut-auf-chronische-Leberversagen (ACLV) sind mit deregulierten Entzündungsreaktionen assoziiert, wobei die Rolle von IL-7 bisher nicht charakterisiert ist. Daher untersucht diese Arbeit den Einfluss von IL-7 auf die Funktion von Makrophagen und dessen Rolle bei Patienten mit Leberzirrhose und ACLV.

Methodik Primäre Monozyten wurden aus Buffy Coats von gesunden Spendern isoliert und zu Makrophagen ausgereift. Nach Stimulation mit LPS wurden die Zellen mit IL-7 behandelt, und deren Funktionalität untersucht. Weiterhin wurden bei Patienten mit Leberzirrhose mit/ohne ACLV- die IL-7 Serumspiegel und assoziierte Immunphänotypen charakterisiert.

Ergebnisse LPS induziert in Makrophagen die Expression des IL-7-Rezeptors CD127. Die Stimulation von Makrophagen mit IL-7 führt anschließend zur Inaktivierung der Kinase GSK3. Die IL-7-induzierte Inaktivierung von GSK3 wiederum führt zu einem Abfall der intrazellulären ATP-Konzentration und der zellulären Viabilität der Makrophagen, aber auch zu gesteigerter Expression von IL-1beta, IL-6 und TNFalpha. Weiterhin durchbricht IL-7 die LPS-Toleranz von Makrophagen nach sequentiellen Stimulationen mit LPS. Patienten mit Leberzirrhose- und ACLV haben erniedrigte IL-7 Serumspiegel, was die LPS-Toleranz der Makrophagen dieser Patienten erklären könnte, sowie erniedrigte T-Zell-Frequenzen.

Schlussfolgerung IL-7 wirkt pro-inflammatorisch auf Makrophagen und durchbricht deren LPS-Toleranz. IL-7 könnte sich somit als Immuntherapeutikum bei Patienten mit Leberzirrhose und Infekt-getriggertem ACLV eignen, wohingegen IL-7 bei der sterilen Zirrhose-assoziierten Entzündung ungünstige Wirkungen entfalten könnte.

KV 215 Rekombinante Alkalische Phosphatase ist eine neue Therapieoption zur Prävention des akut-auf-chronischen Leberversagens aber nicht des akuten Leberversagens

Autoren Engemann C^{1,2}, Adebayo D¹, Oria M¹, De Chiara F¹, Novelli S^{1,3}, Berg T², Sanchez Rodriguez M¹, Habtesion A¹, Davies N¹, Andreola F¹, Jalan R¹

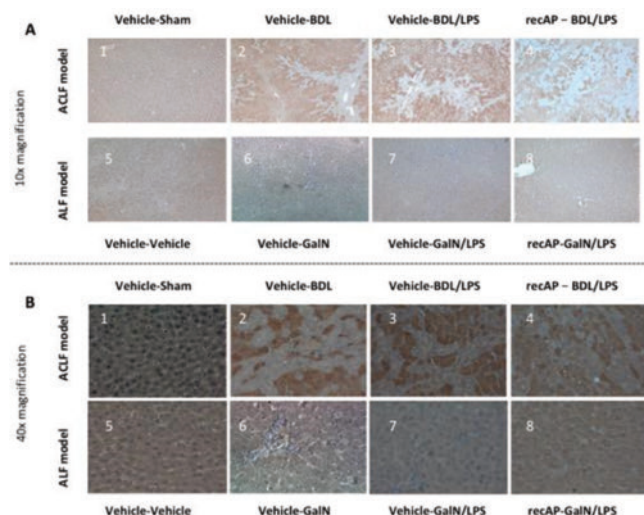
Institut 1 University College London, Institute for Liver and Digestive Health, London, Vereinigtes Königreich; 2 Uniklinik Leipzig, Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 3 Sapienza University of Rome, Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Rom, Italien

DOI 10.1055/s-0038-1668853

Hintergrund Der Lipopolysaccharid (LPS) – Toll-like Rezeptor-4 (TLR4) Signalweg spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung des Leberversagens. Die rekombinante alkalische Phosphatase (recAP) ist in der Lage LPS zu deaktivieren. Das Ziel der Studie war zu evaluieren, ob recAP die Entstehung des akuten (ALF) und akut-auf-chronischen Leberversagens (ACLF) verhindert und somit eine potentielle neue Therapieoption darstellt.

Methodik Zwei Rattenmodelle wurde gewählt um das LPS vermittelte ALF und ACLF zu untersuchen. Acht Gruppen wurde vier Wochen nach entweder Sham-Operation oder Gallengangsligatur (BDL) Kochsalz oder LPS (0,3 mg/kg/hr) zur Induktion eines ACLF injiziert. Das ALF wurde durch intraperitoneale Applikation von Galactosamin (GalN)/LPS (400 mg/kg; 0,05 mg/kg) ausgelöst. In beiden Tiermodellen erfolgte vor LPS eine Vortherapie mit recAP (10000U/kg). Therapieeffekte wurden mittels Biochemie, ELISA, HEK-TLR4 reporter cell assay, RNA Expression und Immunohistochemie untersucht.

Resultate Im ACLF Modell wurde der Leber- ($p=0,042$) und Nierenschaden ($p=0,04$) und das Ausmaß der hepatischen Enzephalopathie ($p=0,0086$) durch recAP verbessert. Damit einher ging eine Reduktion von Zytokinen (IL1a, CCL20, TNFalpha), Chemokinen (CINC1, CXCL2) und intrahepatischer Apoptose/Nekrose. Trotz equivalenter Konzentration zirkulierenden LPS war die Endotoxin-Aktivität in Tieren der BDL+LPS+recAP Gruppe vermindert, was den LPS inaktivierenden Effekt von recAP bestätigte. RecAP war allerdings nicht in der Lage den Leberschaden im ALF Modell zu beeinflussen ($p>0,05$). Die intrahepatische TLR4 Expression war in Hepatocytes von BDL und BDL/LPS Ratten deutlich gesteigert, wohingegen die Expression im ALF Modell unverändert blieb. Die Behandlung mit recAP führte im ACLF Modell jedoch nicht im ALF Modell zur einer deutlichen Abschwächung der TLR4-Expression.



▶ Abb. 1 TLR4 Expression im Lebergewebe

Schlussfolgerung Der chronische Leberschaden induziert eine hepatozytäre TLR4 Überexpression welche die hohe Suszeptibilität gegenüber LPS bis zur

Entwicklung des ACLF bei Leberzirrhose erklärt, wohingegen im ALF andere direkte Gewebstoxine eine Rolle spielen. RecAP verhindert die Entwicklung eines Multiorganversagens bei ACLF durch Reduktion der TLR4 Überexpression und ist somit eine neue Therapieoption zur Prävention des ACLFs.

Darstellung der TLR4-Expression im Lebergewebe durch Immunhistochemie in beiden Rattenmodellen (A 10× Vergrößerung, B 40× Vergrößerung). Das Lebergewebe von Kontrolltieren zeigte eine niedrige TLR4 Expression (A1, B1, A5, B5). Chronischer Leberschaden induzierte eine TLR4 Hochregulation in Hepatozyten bei unverändert niedriger Expression in regenerative/fibrotischen Arealen (A2, B2). Eine Vorbehandlung mit recAP reduzierte die TLR4 Überexpression signifikant (A4, B4). Im ALF Modell, hat weder GalN/LPS noch die Vorbehandlung mit recAP das TLR4 Expressionsprofil verändert (A6, A7, B6, B7, A8, B8).

KV 216 Detektionsrate von Bakteriämie ist signifikant höher bei Patienten mit fortgeschrittenem akut auf chronisch Leberversagen (ACLF 2+3) verglichen mit Patienten mit ACLF 1 und dekompensierter Zirrhose, sowohl molekular- als auch kultur-technisch

Autoren Herber A¹, Engemann C¹, Krohn S¹, Zeller K¹, Aehling N¹, Petros S², Weidhase L², Berg T¹

Institut 1 Uniklinik Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Uniklinik Leipzig, Interdisziplinäre Internistische Intensivstation, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668854

Einleitung Akut auf chronisch Leberversagen (ACLF) ist eine schwerwiegende Komplikation bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose. Infektionen sind sowohl als häufige ursächliche Faktoren als auch Folgen dieses Krankheitsbildes zu sehen.

Ziele Diese Studie wurde durchgeführt zur Evaluation von Nachweisbarkeit bakterieller Infektionen bei Patienten mit verschiedenen ACLF-Stadien und Patienten mit dekompensierter Zirrhose (DC), mittels molekularer und kultureller Techniken.

Methodik Aszites und korrespondierende Blutproben wurden gesammelt von 167 Patienten (ACLF n=95, DC n=72) zwischen 2012 und 2017 in der Uniklinik Leipzig. Aszitesproben wurden abgenommen bei klinisch indizierter Parazentese. Alle Proben wurden analysiert mittels qPCR (16S rRNA-Gen-Primer) und verglichen mit mikrobiologischen Untersuchungen. Die Ergebnisse wurden retrospektiv korreliert mit klinischen Daten aus den Patientenakten. Bei deutlich höherer Rate an antibiotischer Therapie in der ACLF-Gruppe (55,8% vs. 23,6%, $p<0,0001$), wurden nur Patienten ohne Antibiose weiter analysiert (ACLF n=42, DC n=55).

Ergebnis Bei ACLF-Patienten lag das mediane MELD-Score bei 26,6 ($\pm 6,8$), bei Patienten mit DC bei 15,6 ($\pm 5,9$) ($p<0,001$). Die ACLF-Patienten präsentierten sich vorwiegend mit ACLF-Grad 1 (71%, n=30). Blutkultur war positiv bei 4/12 (33,3%) Patienten in ACLF Stadien 2+3 und bei 6/85 (7,1%) von den mit ACLF 1+DC ($p=0,019$). Dieser Unterschied war auch bei Anwendung der molekularen Technik nachweisbar (PCR im Blut 4/12 (33,3%) bzw. 10/85 (11,7%), $p=0,069$). Die Ergebnisse im Aszites zeigten keinen Unterschied (PCR positiv bei 3/12 (25,0%) in ACLF 2+3 und bei 18/85 (21%) in ACLF 1+DC, $p=0,7$. Kultur positiv bei 3/11 (27,0%) in ACLF 2+3 und bei 3/20 (15%) in ACLF 1+DC-Patienten mit zu Verfügung stehenden mikrobiologischen Ergebnissen aus Aszites, $p=0,6$).

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikant häufiger nachweisbare Bakteriämie bei Patienten mit ACLF höheren Grades (2+3). Die mikrobiologische und molekulare Technik zeigten in unserem Kollektiv vergleichbare Nachweisfähigkeit. Die signifikant höhere Rate an antibiotischer Therapie im ACLF-Kollektiv weist auf die klinische Relevanz der infektiösen Komplikationen bereits vor Einschluss in unsere Studie hin.

KV 217 Die Bedeutung des akut-auf-chronischen Leberversagens bei Patienten mit Leberzirrhose nach operativen Eingriffen

Autoren Klein LM¹, Chang J¹, Jansen C¹, Praktinjo M¹, Kaff JC², Spengler U¹, Strassburg C¹, Arroyo V³, Manekeller S², Trebicka J^{1,3}

Institut 1 Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Innere Medizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; 2 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; 3 European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure – EF CLIF, Barcelona, Spanien

DOI 10.1055/s-0038-1668855

Einleitung Chirurgische Eingriffe bei Patienten mit Leberzirrhose sind mit postoperativ erhöhter Mortalität und Morbidität verbunden. Das akut-auf-chronische-Leberversagen (ACLF) ist kürzlich als Syndrom mit hoher Mortalität beschrieben worden.

Ziele Die Entwicklung von ACLF nach operativen Eingriffen bei Patienten mit Leberzirrhose ist bislang noch nicht geklärt und wurde in dieser Arbeit untersucht.

Methodik Diese retrospektive Studie untersuchte Patienten mit Leberzirrhose und chirurgischen Eingriffen (viszerale Operation, mit oder ohne Beteiligung der Leber, versus nicht viszerale). Primäre Endpunkte waren 1-Jahres-Überleben und Auftreten von postoperativem ACLF.

Ergebnis Es wurden 330 Patienten mit Leberzirrhose ohne ACLF eingeschlossen. Insgesamt haben 81 Patienten (24,5%) aller Patienten ein ACLF innerhalb von 28 Tagen in der postoperativen Phase entwickelt. Präoperative akute Dekompensationen der Leberzirrhose und die Kreatinin-Spiegel sind ein unabhängiger Prädiktor des Auftretens von postoperativem ACLF. Patienten mit postoperativem ACLF zeigen ein signifikant geringeres 1-Jahres-Überleben verglichen mit Patienten ohne ACLF. ACLF tritt signifikant weniger häufig bei Patienten mit nicht-viszerale Operationen auf. Präoperative hepatische Enzephalopathie (HE), höhere Alkalische Phosphatase (AP) Spiegel, MELD-Score und Leber-Operationen sind unabhängig mit schlechterem Überleben nach Operationen assoziiert.

Schlussfolgerung Diese Studie beschreibt erstmals den Zusammenhang von ACLF und Überleben nach chirurgischen Eingriffen von Patienten mit Leberzirrhose, welches häufig vorkommt und die Mortalität erhöht. Präoperative HE, AP, MELD und Leber-Operationen verschlechtern das postoperative Outcome der Patienten.

Autoimmune und metabolische Lebererkrankungen: Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Freitag, 14. September 2018, 08:15 – 09:51, 22a

KV 218 Die Auswirkung frühzeitiger Corticosteroidtherapie bei Patienten mit unklarer akuter Hepatitis

Autoren Mohr E¹, Sucher R², Müller T³, Kaiser T⁴, Meyer zum Büschenfelde D⁵, Berg T¹

Institut 1 Uniklinik Leipzig, Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Uniklinik Leipzig, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Leipzig, Deutschland; 3 Charite Universitätsmedizin Berlin, Gastroenterologie und Hepatologie, Berlin, Deutschland; 4 Uniklinik Leipzig, Labormedizin, Leipzig, Deutschland; 5 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Labormedizin, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668856

Einleitung Ob es sich im Falle einer akuten Hepatitis um eine autoimmune Hepatitis (AS-AIH) oder eine medikamentös induzierte Hepatitis (DILI) handelt, stellt eine Herausforderung dar. Unabhängig von der Ursache kann die frühe Therapie mit Corticosteroiden die Notwendigkeit einer LTX vermeiden.

Ziele Ziel dieser Arbeit war es das Outcome der Patienten mit AS-AIH und DILI mit dem Fokus auf der Rolle der Corticosteroidtherapie hin zu untersuchen.

Methodik Durchgeführt wurde an 2 deutschen Leberzentren eine retrospektive Auswertung (2013 – 2016) von 1039 Patienten mit einer akuten Hepatitis (definiert mit ALT > 5xULN).

Ergebnis Von 179 Patienten mit Corticosteroidtherapie wurden 67 Patienten mit einer AS-AIH, 52 mit DILI und 56 mit anderen Erkrankungen diagnostiziert. Nur 34% der Patienten mit AIH hatten einen pos. AIH Score. Eine für eine AIH sprechende Histologie gab es nur in 14% der Fälle. Interessanterweise haben Patienten mit einem DILI einen signifikant höheren MELD-Score als Patienten mit einer AIH (MELD 21 range 6 – 40 vs. MELD 15 range 6 – 26 p < 0,01). Die ALT-Werte sind bei den DILI Patienten (mean 1846 U/L range 356 – 12330 U/L) ebenfalls höher als bei den AIH Patienten (mean 1208 U/L range 304 – 4095 U/L p = 0,01), außerdem fallen sie unter Therapie signifikant schneller ab (p < 0,01). Somit benötigen DILI Patienten einen signifikant kürzeren Behandlungszeitraum (mean 87 days range 3 – 300 vs. mean 366 days range 60 – 1080 (p < 0,0001). Außerdem führte die Reduktion der Steroiddosis bei den AIH Patienten zu einem ALT Wiedereinstieg was in der DILI Gruppe nicht beobachtet werden konnte (0% ALT flares, p < 0,001).

Das 1-Jahres-Überleben lag in der AIH Gruppe bei 97% und in der DILI Gruppe bei 95%. Die Rate an Infektion blieb niedrig (mild infection: 7%; severe infection: 6%). 7 der Patienten in der DILI-Gruppe erhielten eine LTX. Diese Patienten hatten innerhalb der DILI Gruppe einen signifikant höheren MELD Score und einen niedrigeren Quick (MELD: 30, range 23 – 40; Quick: 29 range 12 – 47, p < 0,05).

Zusammenfassung Die frühe Therapie mit Corticosteroiden sollte bei Patienten mit akuter Hepatitis, insbesondere bei AS-AIH und DILI, eingesetzt werden. Das gute Ansprechen und die Überlebensrate kann zur Vermeidung einer Lebertransplantation führen.

KV 219 Patienten mit autoimmuner Hepatitis weisen spezifische Alterationen der Stuhl-Mikrobiota auf – Assoziation zur Thiopurin-Therapie

Autoren Liwinski T¹, Casar C¹, Rühlemann MC², Bang C², Heinsen FA², Zenouzi R¹, Denk G³, Hohenester S³, Lieb W⁴, Lohse AW¹, Franke A², Schramm C¹

Institut 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland; 2 Institut für klinische Molekularbiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; 3 Leber Centrum München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland; 4 Institut für Epidemiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668857

Einleitung Aktuelle Studien zeigen den besonderen Stellenwert der intestinalen Mikrobiota bei chronischen entzündlichen Darm- und Leber-Erkrankungen. Die Stuhl-Mikrobiota bei Patienten mit autoimmuner Hepatitis (AIH), einer Erkrankung mit unbekannter Ätiologie, wurde jedoch bisher nicht systematisch beschrieben.

Ziele Ziel der Arbeit war die Analyse des Stuhl-Mikrobioms bei Patienten mit AIH im Vergleich zu Gesunden und zu Patienten mit Colitis ulcerosa (UC), einer Erkrankung mit bekannter gestörter intestinaler Mikrobiota (Dysbiose).

Methodik Es wurden Stuhlproben von 75 Patienten (N = 58 Frauen, N = 17 Männer, medianes Alter 62 Jahre) mit biotisch gesicherter AIH sowie von 88 Patienten mit UC und 95 Gesunden gewonnen. Die Stuhl-Mikrobiota wurde profiliert anhand Sequenzierung der 16S ribosomalen RNA-DNA (hypervariable Region V1 und V2) und biostatistischer Analyse.

Ergebnis Die Mikrobiota bei Patienten mit AIH wies gegenüber Gesunden eine reduzierte Biodiversität auf. Die Struktur der Mikrobiota zeigte spezifische Unterschiede zwischen AIH und Gesunden sowie zwischen AIH und UC, was sich in einer signifikanten inter-individuellen Diversität (Beta-Diversität) sowie einer hohen Genauigkeit bei der Klassifikation mittels Random Forests ausdrückte (in beiden Analysen Fläche unter der Receiver Operating Characteris-

tic Kurve von 90%). Die Stuhl-Mikrobiota bei Patienten mit AIH wies ein Defizit an Bakterien mit günstigen anti-inflammatorischen Eigenschaften auf, einschließlich der Genera *Faecalibacterium*, *Akkermansia* und *Bifidobacterium*. Hingegen waren Bakterien mit angenommenen pro-inflammatorischen Eigenschaften vermehrt vorzufinden, so die Genera *Veillonella* und *Streptococcus*. Das imputierte funktionelle Mikrobiota-Profil sprach für eine vermehrte intestinale Inflammation sowie bakterielle Invasion epithelialer Zellen, vergleichbar zur UC. Die Dysbiose zeigte sich partiell gebessert unter Therapie mit Thiopurinen.

Schlussfolgerung Die Stuhl-Mikrobiota bei Patienten mit AIH weist gegenüber Gesunden und Patienten mit UC spezifische Alterationen auf. Die Ergebnisse sprechen für eine pathogenetische Bedeutung der Darm-Leber-Achse bei der AIH.

KV 220 Erstmanifestation einer Autoimmunen Hepatitis bei Patienten über 70 Jahre: Ikterische Erstmanifestation und hohe Prävalenz von Leberzirrhose – dennoch gutes Therapieansprechen

Autoren Peiseler M¹, Sebode M¹, Hartl J¹, Zenouzi R¹, Ehlken H¹, Schulz L¹, Liwinski T¹, Schramm C¹, Lohse AW¹, Weiler-Normann C¹

Institut 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668858

Einleitung Die Autoimmune Hepatitis (AIH) galt früher als Erkrankung junger Frauen, kann aber Patienten jeden Alters und Geschlechts betreffen. Neue Daten zeigen eine steigende Prävalenz bei älteren Patienten und einen Inzidenzspitzen in der 6. Lebensdekade. Bislang veröffentlichte Studien definierten ältere Patienten ab einem Lebensalter von 60 bzw. 65 Jahren. Nach aktueller Datenlage entspricht diese Definition jedoch eher einem typischen Kollektiv. Daher besteht Unsicherheit bezüglich des Krankheitsverlaufes und Therapieansprechens der AIH bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind.

Methodik In dieser monozentrischen Studie untersuchten wir retrospektiv die Krankheitsverläufe von Patienten mit gesicherter AIH. In einem Gesamtkollektiv von 345 Patienten identifizierten wir 52 (15%), die bei Erstdiagnose mindestens 70 Jahre alt waren („ältere Kohorte“). Als Vergleichsgruppe dienten 53 zufällig aus der Grundgesamtheit ausgewählte Patienten im Alter von 40–50 Jahren bei Erstdiagnose („typische Kohorte“).

Ergebnis In der Gruppe der älteren Patienten war die initiale Präsentation mit 46% eine akut ikterische Hepatitis im Vergleich zu 25% in der typischen Kohorte ($p = 0,003$). Die ältere Kohorte hatte bei Erstdiagnose signifikant höhere ALT Werte im Vergleich zur typischen Kohorte (428 U/l (15–2294) vs. 136 U/l, (14–2384 U/l); $p = 0,021$). Die Histologie bei Erstdiagnose ergab bei 50% (26/52) der älteren Patienten eine Zirrhose im Vergleich zu 10 (21%) der typischen Patienten ($p = 0,001$). Die histologische Aktivität war bei den älteren Patienten ebenfalls signifikant höher (medianes Grading 3 vs. 2; $p = 0,001$). Das Therapieansprechen war exzellent bei den älteren Patienten, nach 12 Monaten zeigten 85% und beim letzten Follow-up 87% eine komplette Remission.

Schlussfolgerung Bei Patienten, die im Alter von 70 oder älter die Diagnose einer AIH erhalten, findet sich ein hoher Anteil an Patienten mit akut ikterischer Präsentation und starker histologischer Aktivität. Zudem zeigte die Hälfte der Patienten histologisch eine Leberzirrhose, was auf eine hohe Prävalenz unerkannter AIH hindeutet. Trotz starker Krankheitsaktivität fand sich ein gutes Therapieansprechen. Unsere Daten unterstützen eine leitliniengerechte Therapie auch im fortgeschrittenen Lebensalter.

KV 221 Konzentration extrazellulärer Vesikel (EV) aus der Galle unterscheidet dominante Stenosen bei Primär sklerosierender Cholangitis (PSC) von malignen biliären Stenosen

Autoren Worst T¹, Klöters-Plachky P², Leopold Y², Weiss KH², Sauer P³, Gotthardt D², Rupp C³

Institut 1 Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Klinik für Urologie, Mannheim, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin IV, Heidelberg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin IV/IEZ, Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668859

Einleitung Die Konzentrationsbestimmung extrazellulärer Vesikel (EV) aus der Galle erlaubt eine Unterscheidung zwischen malignen von benignen DHC-Stenosen.

Ziele Evaluation der biliären EV-Konzentrationsbestimmung in einem PSC-Kollektiv mit dominanten Stenosen zur Diskriminierung von malignen Stenosen. **Methodik** EVs wurden mittels gradueller Zentrifugation aus jeweils 500 µl Galle isoliert. Die EV-Konzentration wurden mittels Nano Tracking Analysis (NTA) bestimmt. Zunächst wurde eine Testkohorte mit 10 benignen (Cholelithiasis, Papillensklerose) und 8 malignen biliären Stenosen (Cholangiozelluläres- oder Pankreaskarzinom) analysiert. Im Anschluss wurde eine Bestätigungskohorte mit 10 PSC-Patienten mit benignen dominanten Stenosen mit 10 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom hinsichtlich der biliären EV-Konzentration miteinander verglichen.

Ergebnis Die Anreicherung biliärer EVs mittels gradueller Zentrifugation wurde mittels Nachweis typischer Markerproteine (CD9, CD24, HSP70) im Western Blot bestätigt. Die NTA-Analyse bestätigte zudem Nanopartikel-Populationen zwischen 50 und 750 nm Durchmesser. Die biliäre EV-Konzentration (Nanopartikel/ml) in der Testkohorte betrug im Median $9,09 \times 10^{11}$. Die mediane Konzentration bei benignen Stenosen lag bei $4,89 \times 10^{11}$, in der Gruppe mit malignen Stenosen bei $1,71 \times 10^{12}$ (t-Test: $p < 0,001$). Anhand dieser Testkohorte wurde ein optimaler Cut-off-Wert zur Diskriminierung der beiden Gruppen bestimmt. Im Anschluss wurde die EV-Konzentration in einer Bestätigungskohorte mit jeweils 10 PSC-Patienten mit benignen dominanten Stenosen und 10 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom analysiert. Die mediane EV-Konzentration bei PSC-Patienten lag bei $8,38 \times 10^{11}$, bei Patienten mit malignen Stenosen bei $1,45 \times 10^{12}$ (t-Test: $p = 0,03$). Anhand des zuvor ermittelten Cut-off-Wertes wurden 7/10 (70%) der benignen Stenosen und 9/10 (90%) der malignen Stenosen korrekt erkannt.

Schlussfolgerung Die Konzentrationsbestimmung von EVs aus der Galle hilft bei der Unterscheidung benignen von malignen Stenosen bei PSC-Patienten, allerdings mit einer geringeren Treffgenauigkeit im Vergleich zu benignen Stenosen ohne zugrunde liegende PSC.

KV 222 Diagnostik, Therapie und Ansprechen nach 1-jähriger Behandlung mit Ursodeoxycholsäure bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis: Real-World-Daten aus vier großen hepatologischen Zentren in Deutschland

Autoren Wilde A¹, Leicht E¹, Greverath LM¹, Petersen J², Heyne R³, Berg T⁴, Wiedenmann B¹, Müller T¹

Institut 1 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland; 2 IFI Institut an der Asklepios Klinik St Georg, Leberzentrum, Hamburg, Deutschland; 3 Leberzentrum am Checkpoint, Berlin, Deutschland; 4 Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie – Sektion Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668860

Einleitung Die primäre biliäre Cholangitis (PBC) ist eine seltene chronisch-entzündliche Gallengangserkrankung der Leber. Im Jahr 2017 wurden natio-

nale und internationale Leitlinien (LL) zur Diagnostik und Therapie der PBC veröffentlicht. Die aktuelle Versorgungssituation der PBC in Deutschland ist nur unzureichend untersucht.

Ziele Ziel der vorliegenden Studie war, die Diagnostik, Therapie, sowie das Therapieansprechen auf Ursodeoxycholsäure (UDCA) im Kontext der aktuellen LL bei PBC-Patienten in vier großen hepatologischen Zentren in Berlin, Hamburg und Leipzig zu untersuchen.

Methodik Retrospektive Datenerhebung von Patienten mit Verdacht auf PBC inklusive Diagnosesicherung, Therapieregime sowie 1-Jahres Therapieansprechen auf UDCA nach Barcelona oder Paris-II-Kriterien.

Ergebnis Insgesamt wurden 1331 Verdachtsdiagnosen evaluiert. Bei 780 (59%) Patienten konnte die PBC Diagnose LL-gerecht bestätigt werden. Dies erfolgte in ca. drei Viertel der Patienten serologisch. Die histologische Diagnosesicherung variierte regional stark. Bei 448 Patienten konnte das UDCA-Therapieansprechen nach einem Jahr erhoben werden. Die mittlere UDCA-Dosis betrug $12,9 \pm 4,0$ mg/kg KG. Die empfohlene Dosierung von 13–15 mg UDCA/kg KG wurde bei 113 (25%) Patienten erreicht. In 176 (69%) bzw. 195 (63%) Fällen zeigte sich ein Therapieerfolg gemäß Paris-II- bzw. Barcelona-Kriterien. Die mittlere UDCA-Dosis bei Therapieansprechen betrug $12,8 \pm 3,9$ mg/kg KG, bei Nichtansprechen $12,9 \pm 4,1$ mg/kg KG. Bei initialem Nichtansprechen wurde in weniger als 10% der Fälle die UDCA-Dosis erhöht (im Mittel auf $13,8 \pm 3,2$ mg/kg KG) und in ca. einem Viertel der Fälle um ein off-label Medikament (Fibrate [9,5%] oder Glukokortikoide [16,8%]) erweitert. In einem Fall wurde eine Behandlung mit Obeticholsäure eingeleitet.

Schlussfolgerung Die Diagnose der PBC konnte nicht in allen Verdachtsdiagnosen bestätigt werden, da trotz fehlendem Nachweis typischer Autoantikörper häufig auf eine Biopsie gemäß LL verzichtet wurde. Die UDCA-Ansprechraten waren vergleichbar mit anderen europäischen Kohorten, obwohl die empfohlene UDCA-Dosierung nur bei einem Viertel der Patienten erreicht wurde. Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der UDCA-Dosierung bei Therapieansprechen bzw. Nichtansprechen.

KV 223 Fra-2 transgene Mäuse entwickeln einen Phänotyp der primären sklerosierenden Cholangitis

Autoren Steinbach F¹, Rosigkeit S², Heib V¹, Wagner E³, Bockamp E¹, Schuppan D^{1,4}

Institut 1 Uniklinik Mainz, Institut für Translationale Immunologie, Mainz, Deutschland; 2 Uniklinik Mainz, Institut für Immunologie, Mainz, Deutschland; 3 Spanish National Cancer Research Center, 2BBVA Foundation-CNIO Cancer Cell Biology Program, Madrid, Spanien; 4 Harvard Medical School, Division of Gastroenterology and Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Vereinigte Staaten von Amerika
DOI 10.1055/s-0038-1668861

Einleitung und Ziele Die primäre sklerosierende Cholangitis (PSC) ist durch entzündliche Prozesse und Fibrose der Gallengänge gekennzeichnet. Fra-2, eine neu entdeckte Komponente des Transkriptionsfaktor AP-1, welcher eine Rolle in der Zellproliferation, Entzündung und Wundheilung spielt, wird in unserem Mausmodell überexprimiert. Fra-2 transgene Mäuse entwickeln eine spontane Haut- und Lungenfibrose und dienen daher als Modell der Systemischen Sklerose. Wir haben den Leber-Phänotyp älterer Fra-2 transgener Mäuse untersucht.

Methodik Fra-2 transgene Mäuse wurde von heterozygoten Männchen und Wildtyp- Weibchen gezüchtet (Eferl et al., 2008). Neugeborene heterozygote Fra-2 und Wildtyp -Tiere wurden bis zu einem Alter von 16 Wochen gehalten. Die Lebern wurde mittels H&E gefärbt und gradiert, die biochemische Bestimmung des Hydroxyprolins und die Siriusrot-Morphometrie wurden zur Quantifizierung der Fibrose eingesetzt. Die Immunzellinfiltration wurde immunohistochemisch und per FACS-Analysen untersucht.

Ergebnis Mit 11 und vor allem 16 Wochen entwickelten die Fra-2 transgenen Tiere eine biliäre Leberfibrose Stadium 3–4 mit markanten periportal Gal-lengansproliferationen. Das mit Sirius Red gefärbte und über Hydroxyprolin

bestimmte Kollagen war in den Fra-2 transgenen im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen 5-fach erhöht. Die Fibrose war durch eine starke, die Gallengänge umgebende, Immunzellinfiltration aus Makrophagen und T-Zellen gekennzeichnet. Integrin alphaVbeta6, ein exklusiv in aktivierten Cholangiozyten exprimierter Aktivator von TGFbeta1, war in der Mehrzahl der Gallengangsproliferate exprimiert, vergleichbar der humanen PSC.

Schlussfolgerung Fra-2 ist ein zentraler profibrotischer Transkriptionsfaktor. Die Überexpression führt neben Haut- und Lungenfibrose auch zu einer progressiven biliären Fibrose, welche der PSC ähnelt. Neben dem Nutzen als präklinisches Modell zur Pathogenese und zur präklinischen Pharmakatestung für PSC scheint Fra-2 selbst ein wichtiges molekulares Target für eine anti-fibrotische Therapie in PSC zu sein.

KV 224 Dauerhaftes Ansprechen der Cholestase-Marker nach 36 Monaten offener Verlängerungsphase mit Obeticholsäure bei Patienten mit PBC in Deutschland

Autoren Schramm C¹, Jin Y², Pencek R², Adekunle F³
Institut 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; 2 Intercept Pharmaceuticals Inc., San Diego, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Intercept Pharmaceuticals Ltd., London, Vereinigtes Königreich
DOI 10.1055/s-0038-1668862

Obeticholsäure (OCA) ist ein selektiver, potenter FXR-Agonist, der zur Behandlung von PBC-Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit von UDCA zugelassen ist. POISE war eine 12-monatige, doppelblinde (DB), placebokontrollierte Phase-3-Studie bei Patienten mit PBC (n = 216 insgesamt, Deutschland n = 28). Patienten unter stabiler oder keiner UDCA-Therapie mit einem ALP-Wert $\geq 1,67 \times$ ULN und/oder Gesamtbilirubin $>ULN$ bis $<2 \times$ ULN wurden in folgende Gruppen randomisiert: täglich Placebo (PBO), OCA 5–10 mg oder OCA 10 mg. Nach Abschluss der DB-Phase begannen insgesamt 193 Patienten (24 Patienten aus Deutschland) in einer offenen Verlängerungsphase (OLE) eine OCA-Behandlung.

Diese Analyse beurteilte die Wirksamkeit und Sicherheit von OCA bei POISE-Patienten in Deutschland.

Patienten in Deutschland zeigten in der DB Phase eine signifikante Reduktion der ALP nach 12 Monaten Behandlung mit OCA ggü. PBO (s. Tabelle). Patienten, die während der DB-Phase OCA erhielten, zeigten während der OLE eine dauerhafte Reduktion der ALP über weitere 36 Monate. Patienten, die während der DB-Phase PBO erhielten, wiesen nach Beginn der OCA-Gabe eine Reduktion der ALP auf, die sich nach 36 Monaten als signifikant erwies. Das Gesamtbilirubin blieb in allen Behandlungsgruppen weitgehend stabil. Bis auf einen leichten Anstieg der AST in der 5–10 mg OCA Gruppe zu Zeitpunkt 36 Monaten, wurde in allen Behandlungsgruppen eine Reduktion der Aminotransferasen beobachtet. Die Reduktionen in der Gruppe mit 10 mg OCA waren in der OLE generell signifikant. Wie in der DB-Phase war Pruritus das häufigste unerwünschte Ereignis mit 1 Patienten, der in der DB-Phase PBO erhielt, und insgesamt 7 Patienten, die in der DB Phase OCA erhielten. Ein Patient beendete die Therapie aufgrund von Pruritus.

Tab. 1 Alkalische Phosphatase nach POISE DB Phase und 36 Monaten OLE

DB Behandlungsgruppe	PBO (n = 9)	OCA 5–10 mg (n = 8)	OCA 10 mg (n = 11)
ALP Baseline (E/l)	311,9 (224,1, 459,6)	298,2 (218,0, 495,7)	294,9 (207,4, 619,5)
ALP Δ DB 12 months† (E/l)	-3,3 (-26,5, 258,5)	-103,3 (-190,4, -47,5)**	-119,8 (-255,7, -38,0)**
ALP Δ OLE 36 months‡ (E/l)	-105,7 (-178,6, -1,4)*	-70,1 (-157,4, -18,4)**	-85,7 (-334,8, 1,9)*

*p < 0,05, **p < 0,01. Values are Median (Min, Max). Δ is change from Baseline. †P-value for comparing active treatments to Placebo is obtained using an ANCOVA model with Baseline value as a covariate and fixed effects for treatment and randomization strata factor. ‡P-value for the within treatment comparisons are obtained using the Student's t-test.

Bei Patienten in Deutschland wurde in der POISE Verlängerungsphase mit OCA eine dauerhafte Reduktion der ALP sowie anderer Leberwerte beobachtet. Sicherheitsrelevante Erkenntnisse deckten sich mit den POISE-Ergebnissen insgesamt.

KV 225 Primär biliäre Cholangitis (PBC): Therapieansprechen auf eine UDC-Behandlung und Prognose im Langzeitverlauf

Autoren Hüppe D¹, Felten G¹, Hinz M¹, Ohe M von der¹, Wallner I¹, Zemke J¹
Institut 1 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis, Herne, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668863

Einleitung Die primär biliäre Cholangitis ist eine bisher nicht zu heilende seltene autoimmune Lebererkrankung, die in der Mehrheit Frauen im mittleren Lebensalter betrifft. Seit >30 Jahren besteht die Standardtherapie aus der Gabe von Ursodeoxycholsäure (UDC). Diese Behandlung hat zur Verlangsamung der Progression und Verbesserung der Prognose dieser Erkrankung geführt. Weniger Patienten müssen transplantiert werden. Dennoch fehlen Daten zum langfristigen Behandlungserfolg und zur Prognose im Krankheitsverlauf in Deutschland.

Methode In einer retrospektiven Analyse wurde der Verlauf von 218 Patienten analysiert, die sich in einem hepatologischen Zentrum im Ruhrgebiet (Herne) in der Zeit von 1992–2017 zur Diagnostik und Behandlung vorgestellt haben. Diagnose und der Verlauf erfolgte mittels Laborchemie/Histologie/Fibroscan. 212 Patienten wurden dauerhaft mit UDC behandelt, 28 benötigten eine zusätzliche Medikation bei einem vermuteten Overlapsyndrom.

Ergebnisse 202 Frauen (92,7%) und 16 Männer (7,3%) wurden über 9±8 Jahre beobachtet. Alter bei Diagnose 54 Jahre (26–87 Jahre). 13 von 218 Patienten hatte initial schon eine, z.T. dekompensierte Zirrhose (5,5%), 11 Patienten sind an einer Zirrhose verstorben, 1 x erfolgte eine LTX. Am Ende der Beobachtungszeit hatten insgesamt 18 (von 199) Pat. eine Zirrhose. Trotz UDC-Therapie klagten 178 Patienten über PBC-assoziierte Symptome oder Begleiterkrankungen, 40 (18,3%) waren vollständig beschwerdefrei. Unter der Behandlung kam es zu einem signifikanten Abfall der Alkalischen Phosphatase (AP), gamma-GT, GOT und GPT. Prognostisches günstige Scores („Toronto“ und „Paris II“) erreichten 85,7% bzw. 76,9% der Patienten im Langzeitverlauf.

Zusammenfassung Die PBC ist insgesamt eine seltene, primär das weibliche Geschlecht betreffende Erkrankung. >50% der Erkrankten leiden an Fatigue, Pruritus und Gelenkschmerzen. Die Prognose der PBC ist günstig. Nur 0,3% der Erkrankten entwickeln pro Jahr unter UDC-Therapie eine Zirrhose. Eine Verschlechterung von AP, Bilirubin und CHE unter Therapie weist auf eine ungünstige Prognose hin. Negative Scores wie „Toronto“ und „Paris II“ sollten zu einer Optimierung der Therapie z.B. durch additiven Einsatz von Obeticholsäure oder Fibraten motivieren.

KV 226 Die Substitutionstherapie mit Alpha1-Antitrypsin bei Patienten mit homozygotem Alpha1-Antitrypsin-Mangel (Pi*ZZ-Genotyp) ist mit einer Verbesserung Leber-bezogener Parameter assoziiert

Autoren Hamesch K^{1,2}, Heimes CV¹, Mandorfer M³, Moeller LS⁴, Reichert MC⁵, Woditsch V¹, Voss J¹, Lindhauer C¹, Janciauskiene S⁶, Lammert F⁵, Trauner M³, Krag A⁴, Trautwein C^{1,2}, Strnad P^{1,2}

Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; 2 Coordinating center for alpha1-antitrypsin deficiency-related liver disease of the European Reference Network (ERN) „Rare Liver“ and the European Association for the Study of the Liver (EASL) registry group „Alpha1-Liver“, Aachen, Deutschland; 3 Medizinische Universitaet Wien, Wien, Österreich; 4 Odense University Hospital, Odense, Dänemark; 5 Uniklinik Homburg, Homburg, Deutschland; 6 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668864

Hintergrund Die schwere Form des Alpha1-Antitrypsin-Mangels (Pi*ZZ-Genotyp) stellt aufgrund der Lungen- und Leberbeteiligung eine der häufigsten letal verlaufenden genetischen Erkrankungen dar. Während die intravenöse Substi-

tution mit Alpha1-Antitrypsin (AAT) die Progression der Pi*ZZ-assoziierten Lungenerkrankung hemmt, ist die Lebertransplantation nach wie vor die einzige kurative Option für die Pi*ZZ-assoziierte Lebererkrankung. Da eine AAT-Gabe *in vitro* zu einer verminderten hepatozytären AAT-Expression führt und da AAT in experimentellen Mausmodellen hepatoprotektiv wirkt, evaluierten wir den Einfluss der Substitution auf den Leber-Phänotyp bei Pi*ZZ-Patienten. **Methodik** 364 Pi*ZZ-Patienten ohne eine vorbekannte Lebererkrankung, davon 143 ohne und 221 mit AAT-Substitutionstherapie, wurden in fünf europäischen Ländern in die Studie rekrutiert. Alle erhielten eine systematische klinische und laborchemische Untersuchung, um eine hepatische Komorbidität auszuschließen und den Lungenphänotyp zu erfassen. Die Lebersteifigkeit (LSM) und controlled attenuation parameter (CAP) wurden mittels transienster Elastografie bestimmt. Die Daten wurden für Alter, Geschlecht, BMI und Diabetes mellitus adjustiert.

Ergebnis Pi*ZZ-Patienten, die eine AAT-Substitutionstherapie erhielten, waren älter und hatten eine ausgeprägtere pulmonale Symptomatik (höherer CAT (COPD Assessment Test) und häufiger Heimsauerstofftherapie). Dahingegen zeigten substituierte Pi*ZZ-Probanden niedrigere Serumspiegel von AST und GGT, eine geringere Lebersteifigkeit, verminderte APRI- und FIB-4-Werte (Surrogatmarker einer Leberfibrose) sowie höhere Thrombozytenzahlen (Marker der portalen Hypertension) als nicht-substituierte Pi*ZZ-Probanden. Eine multivariable Analyse bestätigte die Assoziation zwischen der AAT-Substitutionstherapie und der Verbesserung Leber-bezogener Parameter.

Schlussfolgerung In einer großen Pi*ZZ-Patientenkohorte zeigte sich, dass die AAT-Substitutionstherapie möglicherweise auch positive Auswirkungen auf die Pi*ZZ-assoziierten Leberphänotypen haben könnte. Weitere, prospektive Studien sind nötig, um diese Observation zu bestätigen und die zugrundeliegenden Mechanismen aufzudecken.

KV 227 Die bei Patienten mit homozygotem Alpha1-Antitrypsin-Mangel (Pi*ZZ-Genotyp) auftretende, leichte Eisenüberladung trägt nicht wesentlich zur Leberfibrose-Entwicklung bei

Autoren Hamesch K^{1,2}, Guldiken N¹, Schuller S¹, Heimes CV¹, Janciauskiene S³, Trautwein C¹, Strnad P^{1,2}

Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; 2 Coordinating center for alpha1-antitrypsin deficiency-related liver disease of the European Reference Network (ERN) „Rare Liver“ and the European Association for the Study of the Liver (EASL) registry group „Alpha1-Liver“, Aachen, Deutschland; 3 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668865

Hintergrund Die häufige Genvariante des Alpha1-Antitrypsins (AAT), „Pi*Z“, erhöht die Anfälligkeit zur Leberfibrose-Entwicklung, die Fibrose-begünstigenden Faktoren sind aber größtenteils unbekannt. Daher untersuchten wir das Ausmaß einer Eisenüberladung bei homozygoten Trägern der Pi*Z-Variante („Pi*ZZ“) und die Auswirkungen einer milden Eisenüberladung in Pi*Z-überexprimierenden Mäusen (PiZ-Mäuse), die mit HFE-Knockouts (HFE-KOs) verpaart wurden.

Methodik 297 Pi*ZZ-Patienten und 196 Patienten ohne eine AAT-Mutation (Nicht-Träger), alle ohne eine bekannte Lebererkrankung, erhielten eine umfangreiche klinische und laborchemische Untersuchung inkl. Bestimmung von Eisen-Parametern. Die Lebersteifigkeit (LSM) und controlled attenuation parameter (CAP) wurden mittels transienster Elastografie bestimmt. Die klinischen Daten wurden für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus und Alkoholkonsum adjustiert. Die transgenen Mäuse wurden im Alter von 3 und 18 Monaten mittels quantitativer RT-PCR, Immunoblotting und (immun-)histologischen Färbungen analysiert.

Ergebnis Die Parameter des Eisenstoffwechsels lagen bei den meisten Pi*ZZ-Patienten im Normbereich. Im Vergleich zu Nicht-Trägern waren die Transferrin-Werte erniedrigt (261 vs. 280 mg/dL), die Transferrinsättigung (30% vs.

26%) und Ferritin waren dagegen erhöht (212 vs. 145 ng/mL; alle $p < 0,001$). Pi*ZZ-Patienten mit signifikanter Fibrose (LSM $\geq 7,1$ kPa) wiesen höhere Ferritin-Spiegel als solche mit LSM $< 7,1$ kPa (325 vs. 177 ng/mL, $p < 0,001$) auf. Ebenso hatten Pi*ZZ-Probanden mit schwerer Steatose (CAP ≥ 280 dB/m) höhere Ferritinwerte als solche mit CAP < 280 dB/m (270 vs. 182 ng/mL, $p = 0,002$). HFE-KO Mäuse und Doppel-transgene Mäuse (DTg) zeigten ein ähnliches Ausmaß einer Eisenüberladung. Der Verlust von HFE veränderte nicht das Ausmaß der PiZ-Expression und -Akkumulation in der Leber. 18 Monate alte PiZ- und DTg-Mäuse zeigten eine vergleichbare Leberfibrose.

Schlussfolgerung In einer großen Pi*ZZ-Patientenkohorte demonstrierten wir, dass die Pi*Z-Akkumulation typischerweise nicht zu einer klinisch relevanten Eisenüberladung führt. Eine milde Eisenüberladung wurde in Pi*Z-überexprimierenden Mäusen gut toleriert und beeinflusste nicht die Entwicklung der Leberfibrose.

KV 228 Leberfibrose und metabolische Veränderungen bei Erwachsenen mit homozygotem Alpha1-Antitrypsin-Mangel (Pi*ZZ-Genotyp) – eine europaweite Studie

Autoren Hamesch K^{1,2}, Mandorfer M³, Moeller LS⁴, Pereira VM⁵, Pons M⁶, Reichert MC⁷, Heimes CV¹, Woditsch V¹, Voss J¹, Lindhauer C¹, Spivak I¹, Guldiken N¹, Arslanow A⁸, Schaefer B⁹, Zoller H⁹, Aigner E¹⁰, Janciauskiene S¹¹, Genesca J⁶, Lammert F⁷, Trauner M³, Krag A⁴, Trautwein C^{1,2}, Strnad P^{1,2}, Alpha1-Liver Study Group

Institut 1 Uniklinik RWTH Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; 2 Coordinating center for alpha1-antitrypsin deficiency-related liver disease of the European Reference Network (ERN) „Rare Liver“ and the European Association for the Study of the Liver (EASL) registry group „Alpha1-Liver“, Aachen, Deutschland; 3 Medizinische Universitaet Wien, Wien, Österreich; 4 Odense University Hospital, Odense, Dänemark; 5 Centro Hospitalar do Funchal, Madeira, Portugal; 6 Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spanien; 7 Uniklinik Homburg, Homburg, Deutschland; 8 Uniklinik Mainz, Mainz, Deutschland; 9 Uniklinik Innsbruck, Innsbruck, Österreich; 10 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich; 11 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668866

Hintergrund Der Alpha1-Antitrypsin (AAT)-Mangel ist einer der häufigsten genetischen Erkrankungen und prädisponiert zur Entwicklung einer Lungen- und Lebererkrankung. Allerdings ist die Leberbeteiligung weitgehend unerforscht. Um den Leberphänotyp bei Patienten mit dem klassischen AAT-Mangel (Pi*ZZ-Genotyp) zu charakterisieren, initiierten wir eine europaweite Studie.

Methodik In Kooperation mit Patientenorganisationen und spezialisierten Pneumologen rekrutierten wir in 7 Ländern 403 Erwachsene mit dem Pi*ZZ-Genotyp sowie 243 Erwachsene ohne AAT-Mutation (Nicht-Träger). Es erfolgte eine umfangreiche klinische Aufarbeitung inkl. Labor sowie Messung der Lebersteifigkeit (LSM) und controlled attenuation parameter (CAP) via transienter Elastografie. Die Daten wurden für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus und Alkoholkonsum adjustiert.

Ergebnis Die Leberenzyme (ALT, AST, GGT und AP) waren bei Pi*ZZ-Patienten zwar nur selten erhöht, trotzdem wiesen diese im Mittel signifikant höhere Werte als bei Nicht-Trägern auf. Trotz regelmäßiger Lungenbetreuung wurden nur bei 45% der Pi*ZZ-Patienten die Leberenzyme regelmäßig bestimmt. LSM war ebenfalls höher in der Pi*ZZ- als in der Nicht-Trägergruppe ($6,7 \pm 5,8$ vs. $4,6 \pm 1,7$ kPa, $p < 0,001$). 24% der Pi*ZZ-Probanden zeigten LSM $\geq 7,1$ kPa, vereinbar mit einer signifikanten Fibrose. Eine fortgeschrittene Fibrose (LSM ≥ 10 kPa) wurde in 13,2% der Pi*ZZ-Patienten und in 1,3% der Nicht-Träger (OR = 18,9 [95% CI 4,4 – 80,3]) festgestellt. CAP ≥ 280 dB/m, als Surrogat einer schweren Steatose, fand sich in 39% der Pi*ZZ-Patienten und war damit häufiger als bei Nicht-Trägern (OR = 2,1 [1,4 – 3,3]). Pi*ZZ-Patienten zeigten signifikant niedrigere Triglycerid-, LDL- und VLDL-Serumkonzentrationen als

Nicht-Träger, was auf eine eingeschränkte hepatische Lipidsekretion hindeutet. Ein machine-learning Algorithmus bestehend aus Geschlecht, BMI, GGT und Thrombozyten sagte das Vorhandensein einer signifikanten Fibrose mit einer AUROC von 0,77 voraus.

Fazit Diese Studie definiert den Leberphänotyp von Pi*ZZ-Erwachsenen und offenbart assoziierte metabolische Veränderungen. Gemeinsam mit den identifizierten Prädiktoren einer signifikanten Leberfibrose erleichtern diese Ergebnisse das hepatologische Assessment und die Beratung von Pi*ZZ-Patienten.

KV 229 Steatose der Leber beschleunigt die Manifestation des M. Wilson im Tiermodell durch synergistische mitochondriale Schädigung

Autoren Hohenester S¹, Einer C^{1,2}, Leitzinger C², Denk G¹, Borchard S², Weiss KH³, Zischka H^{2,4}

Institut 1 Klinikum der Universität München, LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland; 2 Helmholtz Zentrum München, Institut für Molekulare Toxikologie und Pharmakologie, Neuherberg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin IV, Heidelberg, Deutschland; 4 Technische Universität München, Institute of Toxicology and Environmental Hygiene, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668867

Einleitung Der Funktionsverlust des Transportproteins ATP7B bei M. Wilson führt zur Akkumulation von Kupfer, insbesondere in Mitochondrien der Leber. Wir haben in Vorarbeiten gezeigt, dass beim Menschen und im Tiermodell die daraus resultierende funktionelle Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktion mit der Leberschädigung korreliert. Der klinische Verlauf des M. Wilson ist sehr variabel. Aufgrund der fehlenden Genotyp/Phänotyp-Korrelation wird vermutet, dass Umweltfaktoren die Erkrankungsschwere beeinflussen. Spezifische Trigger sind bisher nicht charakterisiert.

Ziel Wir untersuchten hier, ob eine durch Nahrung induzierte Steatose der Leber den Krankheitsverlauf des M. Wilson im Tiermodell beeinflusst.

Methodik Atp7b^{-/-} Ratten wurden einer hochkalorischen Diät („high caloric diet“, HCD: 45% kcal aus Fett, Fructose-haltiges Trinkwasser) unterzogen. Leberschädigung und mitochondriale Funktion wurden im Vergleich zu Kontrollgefütterten Atp7b^{-/-} Ratten bzw. HCD-gefütterten Wildtyp-Ratten untersucht.

Ergebnis HCD führte in wt- und Atp7b^{-/-} Ratten zu einer deutlichen Verfettung der Leber. Während die Steatose in wt Tieren nicht mit einer Leberschädigung einherging, zeigten Atp7b^{-/-} Ratten einen massiven Anstieg der Serumtransaminasen (AST 106 ± 31 vs. 382 ± 172 U/L, $p < 0,05$) und histologische Zeichen der Leberschädigung (NAS-Score $3,7 \pm 1,5$ vs. $5,8 \pm 0,4$, $p < 0,05$). Dies war mit einer deutlichen strukturellen Schädigung der Lebermitochondrien und einem Rückgang der ATP-Synthesekapazität vergesellschaftet. HCD Fütterung beschleunigte den Krankheitsverlauf deutlich: Während Kontroll-gefütterte Tiere im Mittel ab 90 Tagen Lebensalter erkrankten (hier definiert als AST > 200 U/L), manifestierte sich die Leberschädigung unter HCD Fütterung bereits ab 70 Tagen Lebensalter.

Schlussfolgerung Eine nahrungsinduzierte Steatose der Leber beschleunigte und aggravierte den Krankheitsverlauf des M. Wilson im Tiermodell erheblich. Molekular ursächlich scheint eine additive Schädigung der mitochondrialen Funktion und Integrität. Eine nutritive Verfettung der Leber könnte auch beim Menschen den Krankheitsverlauf aggravieren. Die Ernährungsweise dieser Patienten könnte einer der bisher unbekanntenen „Umweltfaktoren“ für die Manifestation der Lebererkrankung sein.

Leber: Steatose und Steatohepatitis

Freitag, 14. September 2018, 14:00 – 15:28, 21b

KV 230 Die pharmakologische Inhibition des Fettsäurerezeptors GPR84 reduziert Steatohepatitis und Fibrose durch eine verminderte Rekrutierung myeloider Zellen in Mausmodellen der chronischen Leberschädigung**Autoren** Puengel T¹, De Vos S², Krenkel O¹, Pujuguet P³, Auberval M³, Marsais F³, Shoji KF³, Sanière L³, Trautwein C¹, Brys R², Clement-Lacroix P³, Tacke F¹**Institut** 1 Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; 2 Galapagos NV, Mechelen, Belgien; 3 Galapagos SA, Romainville, Frankreich**DOI** 10.1055/s-0038-1668868**Einleitung und Ziele** Unter inflammatorischen Bedingungen exprimieren Immunzellen, vor allem Neutrophile und Monozyten, verstärkt GPR84 (G Protein gekoppelter Rezeptor 84), einen Rezeptor für mittelkettige Fettsäuren. Wir untersuchten die funktionelle Bedeutung von GPR84 in der Nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) mittels neuartiger GPR84-Inhibitoren in Mausmodellen.**Methodik** Mit primären humanen oder murinen Neutrophilen und Monozyten wurden Experimente zur Zellmigration und -aktivierung durchgeführt. In männlichen C57bl/6 Wildtyp Mäusen wurden akute Leberschäden (einmalige Injektion von Tetrachlorkohlenstoff, CCl₄) und chronische Schädigungen (repetitive Injektionen von CCl₄ bzw. eine Methionin-Cholin-defiziente (MCD) Diät über 8 Wochen) untersucht. Die pharmakologische Behandlung wurde mit zwei verschiedenen GPR84 Inhibitoren (30 mg/kg p.o.) oder dem ASK1 Inhibitor Selonsertib (15 mg/kg p.o.), jeweils über die letzten 4 Wochen der 8-Wochen-Modelle, durchgeführt.**Ergebnis** In vitro konnten beide neuen GPR84-Inhibitoren die GPR84-induzierte Chemotaxis effektiv blockieren. Im akuten Leberschadensmodell führte die Applikation der GPR84 Inhibitoren zu einer Reduktion der Nekroseareale. FACS Analysen und F4/80 Immunohistochemie belegten zudem eine verminderte Rekrutierung von Neutrophilen, Monozyten und von Monozyten abgeleiteten Makrophagen. Dieser Effekt wurde in vergleichbarem Ausmaß auch in beiden chronischen Schädigungsmodellen mittels CCl₄ und MCD Diät beobachtet. Sirius Rot Färbung und histologischer NAFLD Aktivitäts-Score (NAS) zeigten außerdem eine Verbesserung sowohl der Steatohepatitis als auch der Fibrose. Der histologische Effekt war vergleichbar mit der therapeutischen Applikation des ASK1-Inhibitors Selonsertib.**Schlussfolgerung** Die pharmakologische Inhibition von GPR84, dem Rezeptor für mittelkettige Fettsäuren, im akuten und chronischen Leberschaden reduziert die Rekrutierung von Neutrophilen und Makrophagen in die Leber. Sowohl Aspekte der Steatohepatitis als auch Fibrose konnten durch die therapeutische Anwendung in Mausmodellen verbessert werden, vergleichbar mit der Behandlung durch den ASK1 Inhibitor Selonsertib.**KV 231 Ablation of interleukin-4 receptor alpha in macrophages ameliorates fibrotic NASH phenotype in murine nonalcoholic steatohepatitis****Autoren** Ashfaq-Khan M¹, Aslam M¹, Senkowski M¹, Schuppan D¹**Institute** 1 Institute of Translational Immunology and Research Center for Immunotherapy, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz, Deutschland**DOI** 10.1055/s-0038-1668869The role of immune cell populations in NASH-related inflammation and fibrosis remains controversial. However, targeting of specific receptors that switch immune cell phenotypes is attractive. We aimed to study the role IL-4 receptor alpha (IL-4R α) which represents a central switch to generate Th2 T cells

and M2 macrophages upon stimulation with interleukin (IL)-4 and IL-13 in a representative mouse model of NASH.

Methods and Results 8-week-old male Balb/C wild type mice and Balb/C mice with general or macrophage specific deletion of IL-4R α (Balb/C IL-4R α ^{-/-} and LysM^{cre}IL-4R α ^{-lox} mice) were fed a choline-deficient, l-amino acid-defined (CDAA) and choline supplemented diet (CSAA) diet for an additional 12 weeks. There was significant decrease in the liver weights of both the KO strains compare to the wild type mice in CDAA fed mice. H&E stained sections revealed a significant reduction of the NAS score (adapted for mice) and extent of fibrosis in Balb/C IL-4R α ^{-/-} B and Balb/C LysM^{cre}IL-4R α ^{-lox} mice compared to the wild type controls. Hydroxyproline assay revealed significant reduction of fibrosis in CDAA fed IL-4R α KOs mice compare to the CDAA fed wild type control. In wild type mice, steatosis was >66% and macrovesicular, whereas steatosis in the IL-4R α knockout mice was reduced and more concentrated in zone 3 with more microvesicular fat. Fibrosis score was 2. X in the wildtype vs. <1 in both knockout strains. Moreover, Sirius Red morphometry and alpha SMA immunohistochemistry staining revealed significant reduction of fibrosis in the Balb/C IL-4R α ^{-/-} and Balb/C LysM^{cre}IL-4R α ^{-lox} mice compare to wild type mice fed CDAA diet. Specifically, CD68⁺ macrophages, ki67⁺ cells were significantly decreased in both L-4R α KOs compared to the wildtype mice. This was paralleled by significantly suppressed hepatic transcript levels for Col1a1, Tgfb and Tnfa. Population of CD11b⁺F4/80⁺Ly6G⁺Ly6c^{high} were significantly reduced in KOs fed CDAA compare to WT mice fed CDAA diet.**Conclusion** 1. ablation of the IL-4R α alpha on macrophages as well as in general, comparably suppressed steatosis, inflammation and fibrosis in the CDAA model of NASH; 2. IL-4R α targeted therapies, including inhibition of IL-4 and IL-13 is a potential therapy of fibrotic NASH.**KV 232 Hepatocyte Caveolin-1 in NASH mouse models****Autoren** Han M¹, Ebert MP¹, Dooley S¹, Meyer C¹**Institute** 1 Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Deutschland**DOI** 10.1055/s-0038-1668870**Introduction** Caveolin-1 (CAV1) has been proven as an important regulator of lipid accumulation and systemic lipid metabolism. Several animal models have shown that global CAV1 deficiency prevents fat accumulation within hepatocytes, and therewith steatosis. Other data also suggest that altered metabolic liver functions in global CAV1ko mice are caused by adipocytes via paracrine signaling, and hepatocytes subsequently respond to those signals. However, the contribution of hepatocyte CAV1 on pathogenic steatosis has not been investigated before in NASH development and progression. We therefore aimed to analyze the role of CAV1 in the development of steatosis, fibrosis and inflammation in the MCD NASH mouse model.**Methods** We used hepatocyte specific CAV1ko mice. HepCAV1ko and wild-type littermates were fed an MCD diet for 4 weeks. The role of CAV1 on disease progression was analyzed by quantitative PCR, Western blotting, and immunohistochemistry including H&E, Sirius red, and Oil Red O staining.**Results** The lipid profile, e.g. triglycerides and cholesterol, was unchanged in serum, as were ALT, AST, ALP and GLDH. In addition, urea, glucose and lactate levels were unchanged in hepCAV1ko compared with wildtype mice. Finally, MCD diet-induced steatosis, fibrosis and inflammation was not affected in hepCAV1ko compared to wildtype mice. However, we found that CAV1 influences apoptosis and inflammation related genes gender dependent after MCD diet. Expression of apoptosis relevant target *Bcl2* was upregulated in hepCAV1ko males, but downregulated in females after MCD diet. In context of inflammation, relevant factors such as *TNF-alpha*, *IL 1-beta*, and *IL-6* were similarly distinctly regulated. Significant upregulation was also observed in males, when compared to females in wildtype MCD fed animals.

Conclusion Our results demonstrate that hepatocyte specific CAV1 does not affect liver steatosis and fibrosis in NASH, but is playing distinct roles in males and females.

KV 233 Leberfibrose und -zirrhose bei Patienten mit Fettleber sind mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert: Elastografie-basierte prospektive Studie

Autoren Heintz L¹, Holz R¹, Lammert F¹, Krawczyk M^{1,2}

Institut 1 Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, Deutschland; 2 Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Centre for Preclinical Research, Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Warschau, Polen

DOI 10.1055/s-0038-1668871

Einleitung Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) gehört aktuell zu den am meist verbreiteten Leberkrankheiten weltweit. Als nicht-invasives Diagnoseverfahren steht die transiente Elastografie (TE) mit Messung des Controlled Attenuation Parameter (CAP) zur Verfügung. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die nicht-invasiv erfasste Steatose und/oder Fibrose mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei NAFLD korrelieren.

Methodik Die Kohorte bestand aus prospektiv erfassten NAFLD-Patienten der diabetologischen Ambulanz und der Lebersprechstunde unseres universitären Zentrums. Der Fragebogen beinhaltete eine Testbatterie zur HRQoL (SF36, STADI-S, F1SD, PHQ9 und RISD). Im Anschluss wurden TE und CAP bestimmt. CAP = 248dB/m wurde als Cut-off für signifikante Steatose (Karlas et al. J Hep 2017), TE $\geq 9,2$ kPa bzw. TE $\geq 13,0$ kPa wurden als Grenzwerte für signifikante Fibrose (Caballería et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018) bzw. Zirrhose (Friedrich-Rust et al. Gastroenterology 2010) festgelegt.

Ergebnisse Es wurden 110 Patienten erfasst: 57 Frauen, Alter 60 ± 13 Jahre, 85% mit Diabetes. Bei 83% der Diabetiker und 71% der anderen Patienten lag eine Steatose vor. Insgesamt wiesen 22% der Patienten mindestens eine signifikante Fibrose und 15% eine Zirrhose auf. Es zeigten sich signifikante ($P < 0,05$) Korrelationen zwischen TE und körperlicher Fatigue (F1SD), allgemeiner Gesundheitswahrnehmung (SF36-ghp), körperlicher Gesundheit (SF36-ksk) und Angst-/Depressionszustand (STADI-S). Die CAP-Werte korrelierten nicht mit der HRQoL. Ebenso unterschied sich die HRQoL bei Fettleber ohne Fibrose nicht von der HRQoL ohne NAFLD. Signifikante Unterschiede zwischen isolierter NAFL, NAFL mit Fibrose und NAFL mit Zirrhose bestanden bei PHQ9 ($P = 0,02$), SF36-ksk ($P = 0,006$), STADI-S ($P = 0,03$) und STADI-T (allgemeine Neigung zu Angst/Depression, $P = 0,02$). Bei Vergleich von NAFL ohne Fibrose gegenüber NAFL mit Fibrose oder Zirrhose waren alle Tests signifikant ($P < 0,05$).

Schlussfolgerung Fibrose ist Hauptdeterminante der Lebensqualität bei NAFLD-Patienten. Bereits moderate Fibrose kann die Lebensqualität beeinträchtigen. Die Elastografie könnte helfen, die Patienten zu identifizieren, bei denen die NAFLD das Allgemeinbefinden signifikant beeinträchtigt.

KV 234 Die Rolle von nukleärem NFATc1 in der Entstehung von Steatose und Inflammation der Leber

Autoren Latif MU¹, Hannheide S¹, Ruttinger K¹, Ströbel P², Singh SK¹, Ellenrieder V¹

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Göttingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668872

Einleitung Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist eine häufige Ursache der chronischen Lebererkrankung. Initial kommt es zu einer Lipidablagerung in Hepatozyten, was im weiteren Verlauf in einer Steatose, nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH), Leberfibrose, Zirrose und schließlich zum Hepatozellulären Karzinom führen kann.

Ziele In den letzten Jahren wurde in vielfachen Studien gezeigt, dass Inflammation und Tumorentwicklung durch einen abberanten NFAT Signalweg

induziert werden. Fokus dieser Studie ist die Identifizierung der Rolle von NFATc1 in der Progredienz von NAFLD/NASH zur Fibrose.

Methodik Zur Analyse der Adipogenese, Inflammation, Fibrose, Zirrose und zellulären Signalwegen wurden folgende Techniken genutzt: Western-Blot, Immunhistochemie, Immunfluoreszenz, TUNEL und RT-PCR. *In vivo* Untersuchungen zu Fibrose und Zirrose wurden in C57BL/6 Mäusen mit Hepatozyten-spezifischem knock-out (NFATc1 k.o.), konstitutiv-aktivem (NFATc1 c.a.) oder Wildtyp-NFATc1 durchgeführt, die durch Western-Diät oder Thioacetamide (TAA) behandelt wurden. *In vitro* Analysen wurden in primären Hepatozyten und AML12 Zellen erhoben.

Ergebnis Western-Diät und TAA führten *in vivo* und *in vitro* zu einer Überexpression von NFATc1. Dies führt in den Hepatozyten zu Apoptose und DNS-Schäden, welche mittels TUNEL Assay, erhöhter p53 Phosphorylierung an Serin 15 und Aktivierung der Caspase 3 gezeigt wurden. Die Effekte konnten im Mausmodell, nach Behandlung und in Zellen mit NFATc1 c.a., bestätigt werden. Im Mausmodell wurde durch NFATc1 c.a. eine progressive Inflammation der Leber und beschleunigte Kollagenbildung induziert. Zusätzlich konnten wir NFATc1 abhängige inflammatorische Gensignaturen *in vivo* und *in vitro* nachweisen. Gegenätzlich führte der genetische Verlust von NFATc1 zu einer Reduktion der Inflammation in Mäusen, was durch eine Reduzierung des Zellstress hervorgerufen wurde. Abschließend konnten wir eine NFATc1 abhängige Progression von NASH zu Leberfibrose mit unserem Mausmodell zeigen.

Schlussfolgerung Zusammenfassend, zeigen unsere Ergebnisse, dass NFATc1 über eine duale Induktion von Zellschädigung/Apoptose und Regulation von Zytokinen, eine wichtige Rolle in der Induktion von Inflammation und Fibrose in der Leber spielt.

KV 235 Analoge Veränderungen des Lipidoms beim Menschen und im Tiermodell: Assoziation mit der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung

Autoren Hohenester S¹, Einer C^{1,2}, Artmann R¹, Wimmer R¹, Reiter FP¹, Rau M³, Schiergens T⁴, Zischka H^{2,5}, Geier A³, Denk G⁴

Institut 1 Klinikum der Universität München, LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland; 2 Helmholtz Zentrum München, Institut für Molekulare Toxikologie und Pharmakologie, Neuherberg, Deutschland; 3 Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Hepatologie, Würzburg, Deutschland; 4 Klinikum der Universität München, LMU München, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 5 Technische Universität München, Institute of Toxicology and Environmental Hygiene, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668873

Einleitung Inzidenz und Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) steigen weltweit an. Die inflammatorische, progrediente Form der NAFLD, die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) wird in den kommenden Jahrzehnten die führende chronische Lebererkrankung sein und mit erheblicher Morbidität einhergehen. Die Pathogenese der NAFLD ist weiter unvollständig verstanden. Das Leber-Lipidom, die Zusammensetzung und die Gesamtheit des Fettsäurepools der Leber, könnte durch spezifische molekulare Eigenschaften ein pathogenetischer Trigger der NAFLD sein.

Ziel Charakterisierung des Leber-Lipidoms aus humanen und murinen Lebern mit NAFLD bzw. in gesunden Kontrollen. Identifizierung möglicher Effekte des alterierten Lipidoms auf das hepatozelluläre Überleben.

Methodik Wir bestimmten hier die Fettsäurezusammensetzung der Leber aus Patienten mit histologisch gesicherter Steatose im Vergleich zu gesunden Kontrollen mittels HPLC. Des Weiteren wurde das Lipidom aus Lebern von Mäusen untersucht, die einem „American Lifestyle-induced Obesity Syndrome“ Modell (ALiOS: 45 kcal% aus Fett und 23,1 g/l Fruktose+18,9 g/l Glukose Trinkwasser) unterzogen wurden, und mit Kontrollen verglichen. Der Einfluss

der so identifizierten Veränderungen des Lipidoms auf das hepatozelluläre Überleben wurde in HepG2 Zellen untersucht.

Ergebnis Sowohl in Lebern von Patienten mit NAFLD als auch von ALiO5-Mäusen fanden wir eine deutliche Zunahme von ungesättigten und vor allen einfach ungesättigten Fettsäuren. Insbesondere waren die C 14:0- und C 16:0-Spiegel erhöht. Der bereits in der Vergangenheit mit der NASH in Verbindung gebrachte Stearoyl-Coenzym A Desaturase-1 (SCD 1)-Index (C 16:1n7/C 16:0) zeigte sich erhöht, während der C 18/C 16-Index fiel. *In vitro* erwies sich C 16:0 tendenziell als toxischer im Vergleich zu C 18:0 (550uM, Zellüberleben 62,0 ± 12,7% bzw. 82,5 ± 8,8% vs. Kontrolle, p = 0,05). Zeitgleiche Stimulation mit C 18:1 erwies sich als protektiv (Überleben 93,3 ± 0,4%, p < 0,02 vs. C 16:0). **Schlussfolgerung** Die NAFLD ist speziesübergreifend mit spezifischen Alterationen des Lipidoms assoziiert. Die gefundenen Lipidomveränderungen zeigen eine Zunahme toxischer Fettsäuren. Die Zunahme einfach ungesättigter Fettsäuren könnte dagegen einen adaptativen, protektiven Mechanismus darstellen.

KV 236 Diagnostik der Leberfibrose bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung mittels Composite Score aus einem Eicosanoid, einer Gallensäure und einem Androgen

Autoren [Stickel F¹](#), [Schulze Pellengahr S²](#), [Neuber S²](#), [Kamlage B²](#), [Wagner-Golbs A²](#), [Christiansen N²](#), [Schatz P³](#), [Hinrichsen H⁴](#), [Schafmayer C⁵](#), [Schönfels W von⁶](#), [Montani M⁷](#), [Röcken C⁸](#), [Lerch MM⁹](#), [Berg T¹⁰](#), [Datz C¹¹](#), [Brosch M¹²](#), [Hampe J¹²](#)

Institut 1 Universitätsspital Zürich, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Zürich, Schweiz; 2 Metanomics Health GmbH, Biomarkerentwicklung, Berlin, Deutschland; 3 Metanomics Health GmbH, Berlin, Deutschland; 4 Hepatologisch-Gastroenterologisches Zentrum Kiel, Kiel, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; 7 Universität Bern, Bern, Schweiz; 8 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für Pathologie, Kiel, Deutschland; 9 Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Klinik für Innere Medizin A, Greifswald, Deutschland; 10 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland; 11 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich; 12 Universitätsklinikum Dresden, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668874

Einleitung Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist eine der häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen in westlichen Industrieländern. Etwa 20–30% der Erwachsenen in den USA und Europa weisen eine Steatose auf, von denen etwa 10% eine progressive Leberfibrose mit dem Risiko eines hepatozellulären Karzinoms zeigen. Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard in der Diagnostik von Patienten mit Verdacht auf NAFLD. Da dieses Verfahren jedoch invasiv und teuer ist als die meisten nicht-invasiven Methoden, eignet es sich nicht für ein universelles und wiederholtes Screening.

Ziele Ziel dieser Studie war die Identifizierung neuer, nicht-invasiver Biomarker mittels Massenspektrometrie in der Diagnostik der progressiven NAFLD.

Methodik Im Rahmen einer multizentrischen Kohortenstudie wurden 74 Patienten mit biopsisch nachgewiesener NAFLD (NAFL, n = 42; NASH, n = 32) und 62 gesunde Blutspender eingeschlossen. Innerhalb der NAFLD-Patientengruppe hatten 13 eine fortgeschrittene Fibrose (≥ F2), während 61 keine oder nur eine leichte Fibrose (F0-F1) aufwiesen. Die Metabolitenanalyse von EDTA-Plasmaproben wurde mit dem GC-MS- und LC-MS/MS-basierten MxP[®] Broad Profiling und den Plattformen MxP[®]-Steroids, MxP[®]-Lipids sowie MxP[®]-Eicosanoids durchgeführt. Die statistische Auswertung der metabolischen Daten erfolgte durch univariate (Varianzanalyse) und multivariate Algorithmen (Random Forest-Methode, Elastic Net-Regression, lineare Diskriminanzanalyse).

Ergebnis Das identifizierte Metabolitenpanel, bestehend aus einem Eicosanoid, einer Gallensäure und einem Androgen, differenzierte die EDTA-Plasmaproben in zwei Hauptcluster: Fibrorestadium ≥ 2 und Fibrorestadium < 2 (AUC = 0,95, Sens = 0,92, Spec = 0,90, PPV = 0,225, NPV = 0,997). Somit übertrifft dieser Biomarker den FIB4-Index (AUC = 0,80), den ELF-Score (AUC = 0,82) und die Plasmaspiegel von Caspase-gespaltene Keratin-18-Fragmenten (AUC = 0,68) in Bezug auf die Diagnostik der Leberfibrose bei NAFLD. **Schlussfolgerung** Das identifizierte Metabolitenpanel zeigt eine exzellente Testperformance zur Detektion der signifikanten Leberfibrose bei NAFLD-Patienten und könnte ein neuer diagnostischer Biomarker im Screening von NAFLD-Patienten mit erhöhtem Progressionsrisiko sein.

KV 237 L-Selektin (CD62L) ist erhöht in Patienten mit Colitis ulcerosa und akutem oder chronischem Leberschaden und fördert die Entstehung einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH)

Autoren [Drescher HK¹](#), [Schippers A²](#), [Rosenhain S³](#), [Gremse F³](#), [Trautwein C¹](#), [Kroy DC¹](#)

Institut 1 Uniklinik Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland; 2 Uniklinik Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Aachen, Deutschland; 3 Uniklinik Aachen, Experimentelle molekulare Bildgebung, Aachen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668875

Einleitung/Ziele Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) ist eine der häufigsten chronischen Lebererkrankungen. Die Rolle von L-Selektin (CD62L) in der NASH ist unklar. Diese Studie untersucht CD62L in Steatose Patienten und in zwei Steatohepatitis-Mausmodellen.

Methodik Die Expression von CD62L wurde in Serum und Leber von Patienten mit akutem und chronischem Leberschaden gemessen. CD62L defiziente Mäuse wurden mit Steatohepatitis-induzierenden Diäten gefüttert (MCD-Diät (Methionin-Cholin-Defiziente Diät) 4 Wochen und HF-Diät (high fat Diät) 24 Wochen).

Ergebnis Patienten mit NASH und akutem Leberschaden haben erhöhte CD62L Serumwerte. Diese steigen auch in Patienten mit Colitis ulcerosa unter Vedolizumab Therapie, nicht aber in Colitis Patienten per se. Die intrahepatische Expression von CD62L ist erhöht in Patienten mit Steatose und steigt dramatisch bei NASH. FACS Analysen zeigen passend eine erhöhte Einwanderung von CD62L⁺ Immunzellen in die Leber. Kohärent mit den humanen Daten haben MCD und HFD behandelte CD62L^{-/-} Tiere einen weniger invasiven Krankheitsverlauf. Dies spiegelt sich in einer schwächeren Fettleberdegeneration und der fehlenden Manifestation des metabolischen Syndroms wider. Damit assoziiert ist eine Verbesserung der Insulinsensitivität in beiden Diät-Modellen. Die verminderte Steatoseentwicklung zeigt sich zudem in einer reduzierten Fettakkumulation im subkutanen und auch viszeralem Fettgewebe. Damit einhergehend zeigen CD62L^{-/-} Mäuse eine erhöhte intrahepatische Infiltration anti-inflammatorischer Monozyten und eine nahezu fehlende Einwanderung neutrophiler Granulozyten. Diese Veränderungen führen zum Schutz vor der Progression zur Leberfibrose. *In vitro* Versuche zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der Aktivierung des Endothels durch Immunzellinteraktionen und der Anti-oxidativen Stressantwort. Die verstärkte Aktivierung der Anti-oxidativen Stressantwort kann direkt für die Schwächung der Steatoseentwicklung in CD62L^{-/-} Mäusen verantwortlich sein.

Schlussfolgerung Patienten mit Fettlebererkrankung zeigen erhöhte CD62L Werte. Entsprechend sind CD62L^{-/-} Mäuse gegen Diät-induzierte Steatohepatitis geschützt. Daher ist die Blockade von CD62L ein potentielles *Drug Target* für die therapeutische Intervention bei NASH.

KV 238 Abcg5/g8-Defizienz im Dünndarm führt zu einer Cholesterinübersättigung der Galle

Autoren Rebholz C¹, Krawczyk M¹, Lammert F¹, Weber S¹

Institut 1 Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668876

Hintergrund Gallensteine entstehen infolge einer Cholesterinübersättigung der Galle, wobei Cholesterinkristalle präzipitieren. Der Transport von Cholesterin aus der Leber in die Galle erfolgt über den heterodimeren Transporter Abcg5/g8. Neben der Leber wird dieser Transporter auch im Dünndarm exprimiert, wo er den Cholesterintransport aus dem Enterozyten in das Darmlumen steuert. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der biliären Lipidsekretion bei intestinaler Abcg5/g8-Defizienz und normaler hepatischer Funktion des Transporters.

Methodik Mithilfe der BAC-basierten Rekombination wurden gewebespezifische Abcg5/g8-Mäuse generiert, in denen die Exons 1 und 2 von Abcg5 und as Exon 2 von Abcg8 mittels Cre-Rekombination depletiert werden konnten. Diese Tiere wurden mit Villin-Cre Mäusen verpaart, die die Cre-Rekombinase unter der Kontrolle des Villin-Promotors exprimieren und so eine Dünndarm-spezifische Depletion erlauben. Nach der Kanülierung des Gallengangs wurde die hepatische Galle gesammelt und Gallefluss sowie biliäre Lipide wurden während der ersten 3 Stunden der Gallefistel quantifiziert.

Ergebnisse Alle Tiere entwickelten sich normal und zeigten makroskopisch keine Auffälligkeiten. Der Gallefluss war in der ersten Stunde in den intestinalen Abcg5/g8-defizienten Mäusen (Int-KO) signifikant erhöht ($637,8 \pm 65,6$ vs. $385,7 \pm 25,1$ $\mu\text{l/hr/100 g}$). Die biliäre Gesamtlipidkonzentration war signifikant vermindert ($1,1 \pm 0,1$ vs. $1,5 \pm 0,1$ g/dl), wohingegen der Cholesterinsättigungsindex (CSI) deutlich erhöht war ($2,1 \pm 0,3$ vs. $0,9 \pm 0,1$). Die Analyse der Galle während der ersten Stunde zeigte eine Erhöhung des Cholesterins ($8,1 \pm 1,0$ vs. $3,4 \pm 0,4$ mol%), eine Erniedrigung der Gallensäuren ($69,5 \pm 3,3$ vs. $78,4 \pm 1,5$ mol%) und unveränderte Phospholipide.

Schlussfolgerungen Die Ergebnisse zeigen, dass der intestinale Abcg5/g8-Knockout zu einer massiv gesteigerten biliären Cholesterinsekretion der Leber und damit zu einem erhöhten Cholesterinsättigungsindex führt. Interessanterweise waren sowohl die Gesamtlipid- als auch die Gallensäuren-Konzentrationen vermindert. Weitere Studien sind notwendig, um die Unterschiede im Cholesterin-Stoffwechsel des Dünndarms zu klären.

KV 239 Dietary wheat amylase trypsin inhibitors worsen chronic liver disease in pre-clinical models of NASH and liver fibrosis

Authors Ashfaq-khan M¹, Aslam M¹, Qureshi MA¹, Senkowski M¹, Kim YO¹, Schuppan D¹

Institute 1 Institute of Translational Immunology and Research Center for Immunotherapy, University Medical Center, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668877

Background and aims Specific nutrient signals from the intestine may be important drivers of obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). A common dietary component, wheat amylase trypsin inhibitors (ATI), activate intestinal macrophages and dendritic cells via toll like receptor 4. We showed that upon activation by ATI, these cells migrate and propagate the inflammatory stimulus to the periphery. We therefore studied how far nutritional ATI would affect NAFLD and liver fibrosis in preclinical models of NASH and liver fibrosis.

Methods and Results Male C57Bl/6J mice received a carbohydrate and protein (zein) defined low fat or high fat diet (HFD), with or without 30% of the protein being replaced by wheat gluten (G, naturally containing 0.15 g ATI per 10 g), or 0.7% of the zein as purified ATI for 8 weeks. Male Mdr2-knockout (Mdr2KO) mice were fed ATI enriched and ATI de-enriched diets for 6 weeks. At sacrifice blood, liver and peripheral adipose tissues were collected for biochemical, immunological and histological analysis. In the NASH model,

insulin resistance (IR) was assessed by an intraperitoneal glucose tolerance test.

In NASH, mice on the HFD gained significant weight and developed IR. Compared to the HFD alone, mice fed the HFD/G/ATI or the HFD/ATI diets gained significantly more weight and displayed significantly higher serum transaminases and triglycerides, increased liver, epididymal, mesenteric and inguinal fat, and a higher insulin resistance. ATI feeding promoted liver and adipose tissue inflammation, M1 macrophage polarization and infiltration, and enhanced the fibrogenic response in the liver. In Mdr2KO mice, liver weight in the ATI fed group was significantly increased compared to the ATI free group. Overall, liver transcripts for col1a1, alpha-sma and col3a1 were significantly upregulated in the ATI fed vs. ATI-free groups. In line, Sirius red morphometry showed a higher collagen deposition in the ATI-fed mice.

Conclusion When ingested in quantities comparable to average human consumption, wheat ATI exacerbate the key features of rodent NAFLD and the metabolic syndrome despite their irrelevant caloric value. Moreover, dietary ATI promoted liver fibrosis in the NASH and the Mdr2KO mouse model of PSC.

KV 240 Geringer Alkoholkonsum und histologischer Fibrosegrad bei nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung

Autoren Labenz C¹, Huber Y¹, Nagel M¹, Wörms MA¹, Galle PR¹,

Schattenberg JM¹

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668878

Einleitung Die Inzidenz und Prävalenz der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) sind stark zunehmend. Insbesondere bei fortgeschrittener Fibrose besteht eine erhöhte Mortalität. Die Auswirkung von geringem Alkoholkonsum auf die Fibroseprogression bei NASH ist nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert. Ziel der vorliegenden Analyse war es die Bedeutung von Alkoholkonsum bei Patienten mit histologisch gesicherter NAFLD zu untersuchen.

Methoden In der multizentrischen, paneuropäischen NAFLD Patientenkohorte (LITMUS/EPoS Consortium) wurden Analysen am deutschen Subkollektiv durchgeführt. Insgesamt wurden 236 Patienten im Zeitraum von 2014 bis 2018 eingeschlossen und explorative Analysen durchgeführt.

Ergebnisse 65 Patienten wiesen histologisch eine fortgeschrittene Fibrose (F 3–4) und 171 frühe oder intermediäre Fibrose (F 0–2) auf. Die Geschlechterverteilung unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose waren älter und hatten mehr metabolische Risikofaktoren (BMI, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus; p jeweils <0,001). Die Alkoholmenge und Trinkfrequenz wurde bei Erstkontakt durch den Behandler beurteilt. Es zeigte sich kein Unterschied im Fibrosegrad oder den Leberwerten, einschließlich gGT, bei Vergleich der Gruppen mit aktuellem, früherem oder nie stattgefundenem Alkoholkonsum. Auch bei einer Trinkmenge von mehr als 5 g/d, aber weniger als 10 g bei Frauen und 20 g bei Männern, zeigten sich keine Unterschiede. Univariat bestand eine protektive Assoziation zwischen stattgehabtem oder aktuellem Alkoholkonsum und dem histologischen Fibrosegrad. Patienten mit mäßigem Alkoholkonsum wiesen seltener einen Diabetes mellitus (p = 0,038) auf. In der multivariaten Analyse konnten ein höheres Alter (p = 0,004), ein höherer BMI (p = 0,007) und das Vorliegen eines Diabetes mellitus (p < 0,001) als unabhängige Risikofaktoren für einen höheren Fibrosegrad detektiert werden.

Schlussfolgerung Weder aktueller, noch früherer Alkoholkonsum war bei NAFLD-Patienten mit einem höheren Fibrosegrad assoziiert. Prospektive, randomisiert und kontrollierte Studien sollten eine mögliche protektive Wirkung eines milden Alkoholkonsums auf die – v. a. kardiale Prognose – bei Patienten mit NAFLD evaluieren.

Therapie der Hepatitis B und C: Outcome, Grundlagen der Resistenzentwicklung und therapeutische Auswege

Freitag, 14. September 2018, 09:55 – 11:55, 22a

KV 241 **Hinzunahme von pegyliertem-Interferon-alpha zu einer bestehenden Nukleos(t)id-Analoga Therapie der HBsAg negativen Hepatitis B: Ergebnisse der prospektiven PADD-ON Studie**

Autoren Sprinzl MF¹, Grambihler A¹, Teuber C², Antoni C³, Zeuzem S⁴, Discher T⁵, Cornberg M⁶, Berg T⁷, Löhr H⁸, Tacke F⁹, Lammert F¹⁰, Schott E¹¹, Berg C¹², Zizer E¹³, Heyne R¹⁴, Spengler U¹⁵, Geisler F¹⁶, Pathil-Warth A¹⁷, Klinker H¹⁸, Thimme R¹⁹, Weigand K²⁰, Alshuth U²¹, Ehrlich A²², Wosniok J²², Riedl M²², Kittner JM¹, Schuchmann M²³, Galle PR¹, PADD-ON Studiengruppe

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland; 2 Praxis für Innere Medizin, Frankfurt, Deutschland; 3 Uniklinik Mannheim, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 4 Uniklinik Frankfurt, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Frankfurt, Deutschland; 5 Universität Gießen, II. Medizinische Klinik, Gießen, Deutschland; 6 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Hannover, Deutschland; 7 Uniklinik Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 8 Gastroenterologische Facharztpraxis, Wiesbaden, Deutschland; 9 Uniklinik Aachen, III. Medizinische Klinik, Aachen, Deutschland; 10 Uniklinik Homburg, II. Medizinische Klinik, Homburg, Deutschland; 11 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Berlin, Deutschland; 12 Uniklinik Tübingen, I. Medizinische Klinik, Tübingen, Deutschland; 13 Uniklinik Ulm, I. Medizinische Klinik, Ulm, Deutschland; 14 Internistische Facharztpraxis, Berlin, Deutschland; 15 Uniklinik Bonn, Bonn, Deutschland; 16 Technische Universität München, III. Medizinische Klinik, München, Deutschland; 17 Uniklinik Heidelberg, IV. Medizinische Klinik, Heidelberg, Deutschland; 18 Universität Würzburg, II. Medizinische Klinik, Würzburg, Deutschland; 19 Uniklinik Freiburg, II. Medizinische Klinik, Freiburg, Deutschland; 20 Uniklinik Regensburg, I. Medizinische Klinik, Regensburg, Deutschland; 21 Roche Pharma AG, Medical Affairs, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; 22 Universitätsmedizin Mainz, Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS), Mainz, Deutschland; 23 Klinikum Konstanz, I. Medizinische Klinik, Konstanz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668879

Einleitung Die Therapie der chronischen Hepatitis B (cHB) mit Nukleos(t)id-Analoga (NUC) ist auf einen langen Zeitraum angelegt, da der HBsAg-Verlust als definitives Therapieziel selten erreicht wird. In der PADD-ON Studie wurde daher der HBsAg-Konzentrationsverlauf unter Hinzunahme von pegyliertem Interferon alfa-2a (Peg-IFN) zu einer stabilen NUC-Therapie prospektiv untersucht.

Ziele Primärer Studienendpunkt war der HBsAg Abfall um $\geq 1 \log_{10}$ nach 48 Wochen Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert. Sekundäre Endpunkte waren die HBsAg Serokonversionsrate und die HBsAg Konzentrationen im Verlauf.

Methodik In der prospektiven open-label Phase IIb Studie wurden HBsAg-negative cHB Patienten (HBsAg > 100 IU/ml) unter NUC Vorbehandlung für mindestens ein Jahr mit stabil supprimierter HBV-Viruslast eingeschlossen (EudraCT-Nr: 2011-002812-10). Die Patienten wurden in die IFN-Gruppe (zusätzliches Peg-IFN, 180 µg/Woche für 48 Wochen, n = 112) oder in die Kontrollgruppe (fortgesetzte NUC-Monotherapie, n = 58) im Verhältnis 2 : 1 randomisiert. Die Daten basieren auf der modifizierten Intention-to-Treat (mITT) Population (n = 165) mit mindestens einem HBsAg Verlaufswert unter Studienbedingungen.

Ergebnis The mITT Population war vornehmlich männlich (74,6%) und von europäischer Herkunft (75,2%). Die durchschnittliche HBsAg Konzentration

beider Therapiegruppen unterschieden sich bei Therapiestart nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die IFN-Gruppe zeigte eine hohe Ansprechrate von 24,5% (n26/110) (HBsAg log drop) im Vergleich zu 1,9% (n1/55) in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$, Fisher's Exact test). Sechs Patienten (5,5%) in der IFN-Gruppe zeigten eine HBsAg-Serokonversion, während dies nicht in der Kontrollgruppe eintrat. Auch der HBsAg-Verlust wurde nur in der IFN-Gruppe beobachtet und dies in 15,8% (n16/110) am Behandlungsende (Woche 48) und in 10,3% (n10/110) am Ende der Nachbeobachtung (Woche 72) ($p < 0,05$, Chi² test). Die meisten Patienten beider Therapiegruppen zeigten milde und reversible Nebenwirkungen.

Schlussfolgerung Die Hinzunahme von Interferon zu einer bestehenden Nukleos(t)id-Therapie kann die HBsAg Konzentrationen effektiv reduzieren. Patientengruppen, die von diesem Therapieansatz besonders profitieren, sollen in weiteren post-hoc Analysen identifiziert werden.

KV 242 **Komplementfaktoren C3a und C5a erhöhen die diagnostische Qualität des HBV-IGRA durch Nachbildung eines proinflammatorischen Mikromilieus *in vitro***

Autoren Bröker K^{1,2}, Terzenbach R², Bentzien F³, Lüth S¹, Dammermann W^{1,2}

Institut 1 Medizinische Hochschule Brandenburg, Hochschulklinikum Brandenburg, Zentrum für Innere Medizin II, Brandenburg an der Havel, Deutschland; 2 UKE Hamburg, Institut für Anatomie und Experimentelle Morphologie, Hamburg, Deutschland; 3 UKE Hamburg, Institut für Transfusionsmedizin, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668880

Einleitung Hepatitis B-Virus (HBV) Infektionen stellen ein globales Gesundheitsproblem dar und die chronische Hepatitis B (CHB) führt zu Leberzirrhose sowie langfristig zum hepatozellulären Karzinom (HCC). Somit ist eine qualitativ hochwertige Diagnostik entscheidend für eine leitlinien-gerechte Therapie. Wir haben einen robusten und schnellen Vollblut-basierten Cytokin-Freisetzungstest (IGRA) entwickelt, der den zellulären HBV-Immunstatus bestimmt. Die IL2- und IFN-gamma-Freisetzung in diesem Testsystem erfasst den HBV-Impfstatus. Interessanterweise geht eine CHB einher mit erhöhten Serumspiegeln des Komplementfaktors C5a.

Ziele Primärer experimenteller Endpunkt war die Erhöhung der diagnostischen Qualität des HBV-IGRA durch *in vitro* Nachbildung des proinflammatorischen Mikromilieus einer HBV-Infektion. Hierfür untersuchten wir die Wirksamkeit der proinflammatorischen Komplementfaktoren C3a und C5a als Kostimulatoren im HBV-IGRA.

Methodik Vollblut von 87 gesunden Blutspendern (n = 59 Hepatitis B geimpft, n = 28 ungeimpft) wurde mit dem HBV-Oberflächenantigen HBsAg in Gegenwart oder Abwesenheit von C3a sowie C5a stimuliert. Beide Komplementfaktoren wurden auch gemeinsam synergistisch getestet. IL2 and IFN-gamma Plasmaspiegel wurden mittels ELISA bestimmt.

Ergebnis Komplementfaktor C5a erhöhte signifikant die HBsAg-spezifischen IL2 (690 ± 195 pg/ml vs. 789 ± 217 pg/ml) und IFN-gamma (146 43 pg/ml vs. 337 ± 68 pg/ml) Antworten in Vollblut. Vergleichbar verstärkte Cytokinantworten wurden beim gemeinsamen Einsatz von C3a und C5a gemessen. Der Interferon-gamma Freisetzungstest mit HBsAg alleine erreichte bei einer diagnostischen Spezifität von 90% eine Sensitivität von 50%. Mit C3a und C5a kombiniert stieg die Sensitivität auf 79%.

Schlussfolgerung Signale der Komplementfaktoren des angeborenen Immunsystems verstärken HBV-spezifische zelluläre Immunantworten. Die durch C3a und C5a massiv gestiegene diagnostische Sensitivität des HBV-IGRA demonstriert eindrucksvoll, wie diese Effekte zur Verbesserung immunologischer Testsysteme verwendet werden können. Das gilt hier insbesondere für Studien zur HBV Immunologie und HBV Impfstudien.

KV 243 Sodium taurocholate cotransporting polypeptide (hNTCP) Varianten beeinflussen den HDV Zelleintritt aber nicht den antiviralen Effekt von Myrcludex-B

Autoren Anastasiou O¹, Westhaus S², Anspach M², Timmer L², Susser S³, Sarrazin C³, Gerken G¹, Keitel-Anselmino V⁴, Wedemeyer H^{1,5}, Lu M², Stindt J⁴, Ciesek S^{2,5}

Institut 1 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Uniklinikum Essen, Essen, Deutschland; 2 Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; 3 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; 4 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Uniklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; 5 Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, DZIF, DZIF, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668881

Einleitung Seitdem Sodium Taurocholate cotransporting Polypeptide (NTCP) als essentieller Eintrittsfaktor für Hepatitis B und D Viren identifiziert werden konnte, sind mehrere Polymorphismen in NTCP beschrieben worden. Ziel unserer Studie war es zu untersuchen, ob drei in Menschen vorkommende NTCP Polymorphismen (I159M, I223T, S267F) den Eintritt des Hepatitis D Virus (HDV) in Hepatozyten und die antivirale Effektivität von Myrcludex B beeinflussen.

Methoden Huh7 Zellen mit stabiler Expression von NTCP Wildtyp oder mutiertem NTCP wurden mit in vitro generierten HDV Partikeln infiziert. Die Experimente wurden mit und ohne Myrcludex B durchgeführt. Die Infektiosität wurde mittels Immunfluoreszenz für das HDV Antigen und 50% tissue infectious dose (TCID₅₀) Assay evaluiert.

Ergebnisse Zellen, die die S267F Variante des NTCP exprimierten, waren mit HDV Viruspartikeln nicht infizierbar. Zellen, die die I159M oder I223T NTCP Varianten exprimierten, waren im Vergleich zu den Zellen mit NTCP Wildtyp besser mit HDV zu infizieren. Myrcludex B konnte den Zelleintritt des Virus bei allen NTCP-Varianten effektiv blockieren.

Diskussion Natürlich vorkommende Varianten des Eintrittsfaktors NTCP können den Zelleintritt von HDV in Hepatozyten beeinflussen. Die Expression von NTCP S267F in Huh7 Zellen führte zu einer Resistenz gegenüber HDV. Myrcludex B konnte den Zelleintritt des Virus unabhängig von der Expression der NTCP Varianten effektiv blockieren.

KV 244 Verlauf von HEV-Virämie und anti-HEV IgM/IgG-Antwort bei 27 immunkompetenten Blutspendern

Autoren Kraef C¹, Schlein C¹, Hiller J², Westhölter D³, Denzer U², Horvatsits T¹, Peine S², Lohse AW^{1,4}, Luetgehetmann M^{1,4}, Polywka S⁵, Pischke S^{1,4}

Institut 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Transfusionsmedizin, Hamburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland; 4 Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Hamburg, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668882

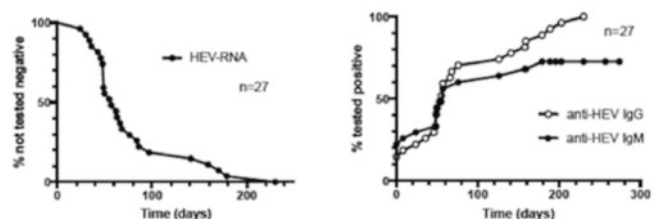
Einleitung Weltweit kommt es jedes Jahr zu etwa 20 Millionen Hepatitis E Virus Infektionen. Der Verlauf der Virämie und der immunologischen Reaktion bei subklinischen HEV-Infektionen (z. B. Blutspendern) ist bisher unzureichend verstanden.

Ziele Die Beschreibung des Verlaufs der HEV-Virämie und assoziierten Epitop-spezifischen B-Zell-Antwort bei asymptomatischen Blutspendern.

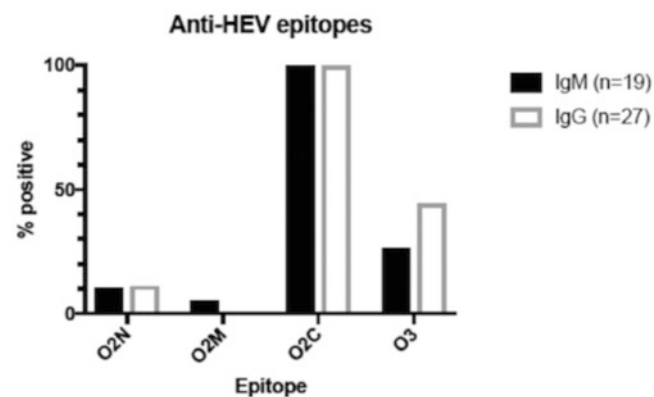
Methodik 27 virämische Blutspender wurden mittels PCR während des Routine-Screenings auf HEV (etabliert 9/2017) identifiziert. Der Verlauf der Viruslast wurde mittels RT-PCR und die Präsenz von Epitop-spezifischer anti-HEV

IgM/IgG mittels eines kommerziell verfügbaren Immunoblot-Test (Mikrogen[®]) untersucht.

Ergebnis Nur 29,6% der virämischen Blutspender hatten eine nachweisbare anti-HEV IgM (22,2%) oder anti-HEV IgG (7,4%) Antwort zum Zeitpunkt der Spende. Mindestens drei der Blutspender waren noch nach mehr als 100 Tagen nachweisbar virämisch (Abb. 1). Alle 27 Spender konnten das HEV innerhalb einer medianen Zeitspanne von 57 Tagen spontan eliminieren. Die anti-HEV IgG Antwort zeigte bei allen Spezifität für das immunogene Epitop O2C (Abb. 2).



► **Abb. 1** HEV-RNA und anti-HEV im zeitlichen Verlauf (in Tagen), prozentualer Anteil mit bestätigter HEV-RNA Elimination (a) und kumulativ positiv auf anti-HEV IgM und IgG (b) getestete Blutspender, n = 27



► **Abb. 2** Anti-HEV Epitope. Anteil der Blutspender mit Nachweis des jeweiligen HEV Epitops zu mindestens einem Zeitpunkt

Schlussfolgerung Die rein serologische Testung von Blutprodukten auf HEV ist unzureichend. Akute HEV Infektionen bei Blutspendern können mehr als 100 Tage anhalten. Der enge zeitliche Zusammenhang der Viruselimination mit dem Auftreten von anti-HEV IgM/IgG unterstreicht den Stellenwert der B-Zell-Antwort in der Viruselimination. Eine zentrale Rolle scheint dabei die Antwort gegen das immunogene Epitop O2C des HEV zu spielen. Dieses ist auch Teil des in China zugelassenen HEV-Impfstoffes (Hecolin[®]).

KV 245 Expansion HCV-spezifischer T Zellen mit einem folliculären T Helfer Zell Phänotyp nach DAA-induzierter Viruselimination

Autoren Smits M¹, Fauvelle C², Baumert T², Neumann-Haefelin C¹, Thimme R¹, Boettler T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; 2 University of Strasbourg, Straßburg, Frankreich

DOI 10.1055/s-0038-1668883

Einleitung In der chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion ist wenig über die Differenzierung HCV-spezifischer CD4 T Zellen bekannt, da diese in der Zirkulation nur in geringen Frequenzen nachweisbar sind. In der Leber entstehen jedoch entzündliche Infiltrate, in denen folliculäre T Helfer (Tfh) Zellen nachweisbar sind. Dazu passend konnte im Mausmodell einer chronischen

Virusinfektionen gezeigt werden, dass die virusspezifischen CD4 Zellen in der chronischen Phase hauptsächlich zu Tfh Zellen ausdifferenzieren.

Ziele Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, welchen Einfluss die Viruselimination und damit die Beendigung chronischer Antigenexposition auf die Differenzierung HCV-spezifischer CD4 T Zellen hat und ob es nach erfolgreicher Therapie zur Entwicklung eines T Zellgedächtnisses kommt.

Methodik Virusspezifische CD4 T Zellen von HLA typisierten HCV-infizierten Patienten (n = 25) wurden mittels MHC Klasse II Tetrameren über den Verlauf der DAA-Therapie analysiert. Die Expression multipler Oberflächenmarker sowie die Sekretion relevanter Zytokine wurden mithilfe der Durchflusszytometrie analysiert und mit klinischen Parametern korreliert. Außerdem wurden HCV-spezifische neutralisierende Antikörper, CXCL13 und IL-21 im Plasma der Patienten untersucht.

Ergebnis Die durchflusszytometrischen Analysen ergaben, dass die Frequenz und die Multifunktionalität der HCV-spezifischen CD4 T Zellen zu Woche 2 nach Beginn der DAA Therapie signifikant ansteigt. In den untersuchten Zellen war ein Anstieg von Tfh-Markern (CXCR5+PD-1+) im Verlauf der gesamten Therapie zu beobachten, welcher aber nicht auf der Gesamt-CD4 Ebene festgestellt werden konnte. Unsere Ergebnisse deuten deshalb auf einen antigenspezifischen Effekt hin. Außerdem deuten der abfallende Aktivierungsstatus der virusspezifischen Zellen und das Ansteigen verschiedener Gedächtniszellmarker auf eine Bildung eines Tfh-Gedächtnisses hin. Zusätzlich konnte durch einen CXCL13 ELISA, als Biomarker für die Keimzentrumsaktivität, gezeigt werden, dass die chronische Aktivierung des Immunsystems durch die Therapie zurückgeht.

Schlussfolgerung Unsere Daten geben Hinweise darauf, dass nach erfolgreicher DAA Therapie ein Tfh Zellgedächtnis innerhalb der HCV-spezifischen CD4 T Zellen gebildet wird.

KV 246 Eine mTor-basierte Immunsuppression vermindert die antivirale Effizienz von NS3/4A- und NS5A-Inhibitoren im HCV-Genotyp 1b *in vitro*

Autoren Frey A¹, Walker A², Timm J², Gerken G¹, Wedemeyer H¹, Herzer K¹
Institut 1 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; 2 Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668884

Einleitung Die Hepatitis C Virus (HCV) assoziierte Leberzirrhose ist eine der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation (LT). Es kommt fast immer zu einer HCV-Reinfektion des Transplantats. Mit Zulassung der direkt antiviral wirkenden Therapeutika (DAAs) konnte der Therapieerfolg erheblich verbessert werden. Aber im Kontext einer HCV-Therapie nach LT ist der Einfluss der immunsuppressiven Therapie (IS) auf die Wirksamkeit der DAAs nicht bekannt. **Ziel** Wir konnten kürzlich zeigen, dass es zu genotypabhängigen Einflüssen von mTor-Inhibitoren auf die antivirale Effizienz von DAAs kommen kann. Um zu untersuchen, ob dieser Effekt substanz- oder substanzklassenspezifisch ist, haben wir weitere DAAs analysiert.

Methodik Die Untersuchung erfolgte mittels subgenomischer HCV-Replikons der verschiedenen Genotypen (GT). Die HCV-Replikonzellen wurden mit verschiedenen IS (mTOR-Inhibitoren: Everolimus (EVR), Sirolimus (SRL); Calcineurin(CNI)-Inhibitoren: Cyclosporin A, Tacrolimus) alleine und in Kombination mit Daclatasvir (DAC), Elbasvir (ELB), Ledipasvir (LDV), Simeprevir (SIM) und Grazoprevir (GRZ) behandelt und die HCV-Replikationsaktivität (GT1b: qRT-PCR; GT2a/GT3a/GT4a: Luciferase-Assay) bestimmt.

Ergebnis Die Kombination von NS3/4A-Inhibitoren mit EVR oder SRL führt zu einer Verschlechterung der DAA-Effizienz in GT1b. Im Falle von GRZ kommt es zu einer Reduktion um 10–20%, wohin gegen die antivirale Wirkung von SIM durch EVR/SRL vollständig aufgehoben wird. Auch die Kombination eines NS5A-Inhibitors (DAC, ELB, LDV) mit EVR oder SRL resultiert in GT1b in einer um 20–30% verschlechterten antiviralen Wirkung im Vergleich zur alleinigen DAA-Behandlung ($P \leq 0,01$). In GT2a und 3a führt die Kombination der NS3/

4A- und NS5A-Inhibitoren mit EVR/SRL zu einer verstärkten Wirkung der DAAs um bis zu 20% ($P \leq 0,01$). CNIs hingegen beeinflussen die antivirale Effizienz der DAAs nicht.

Schlussfolgerung Die Kombination eines NS3/4A- oder NS5A-Inhibitors mit mTor-Inhibitoren führt zu einer signifikanten Reduktion der DAA-Effizienz im GT1b, was nahelegt, dass die Wahl der IS nach LT individuell auf den HCV-GT abgestimmt werden sollte. Bei GT1b-Patienten scheint eine CNI-basierte IS sinnvoll, wohingegen eine mTor-basierte IS bei Patienten mit GT2a oder GT3a zu bevorzugen wäre.

KV 247 Das Hepatitis-C-Virus induziert die Expression vaskulärer Adhäsionsmoleküle auf humanen Endothelzellen – ein möglicher Zusammenhang mit der HCV-assoziierten kardiovaskulären Mortalität

Autoren Pflaum J¹, Wenz T¹, Galle PR¹, Zimmermann T¹
Institut 1 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668885

In großen Patientenkohorten konnte nachgewiesen werden, dass die Hepatitis C nicht nur mit einer erhöhten hepatischen Mortalität, sondern auch mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und mit kardiovaskulären Ereignissen vergesellschaftet ist. Die jüngsten epidemiologischen Daten liefern erste Hinweise darauf, dass eine erfolgreiche Therapie die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Hepatitis C reduziert. Während die hepatischen Komplikationen der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion bereits gut erforscht sind, existieren bis dato keine Daten über die zugrundeliegenden Mechanismen der erhöhten HCV-assoziierten kardiovaskulären Mortalität.

Wir konnten mittels ELISA zeigen, dass bei HCV-Patienten (n = 20), die mit einer Interferon- und Ribavirin-freien Therapie mit direkt antiviral wirksamen Medikamenten (DAA) behandelt wurden, die löslichen Formen der endothelialen Adhäsionsmoleküle im Serum unter Therapie signifikant regredient sind. Im Folgenden wurde untersucht, ob es direkte HCV-vermittelte Effekte auf die endotheliale Expression der Adhäsionsmoleküle gibt.

Hierfür wurden humane Umbilikalvenen-Endothelzellen (HUVEC) mit Serum von (i) therapie-naiven und (ii) DAA-therapierten HCV-Patienten sowie (iii) gesunden Probanden behandelt und endotheliale Marker mittels real-time-PCR analysiert. Ferner wurde die endotheliale mRNA-Expression nach vorheriger Hitzeinaktivierung des HCV-Serums gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass HCV die Expression der endothelialen Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und E-Selektin auf HUVECs signifikant induziert ($p < 0,05$). Dieser Effekt konnte durch die Hitzeinaktivierung sowie durch die Gabe des NS5B-Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir eliminiert werden.

Schlussfolgerung Das Hepatitis C Virus induziert die Expression der endothelialen Adhäsionsmoleküle auf humanen Endothelzellen, was eine mögliche Ursache für die erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Hepatitis C darstellen könnte.

KV 248 Utilization of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) and adoption of resistance associated substitutions (RAS) testing in real-world treatment of HCV genotype 1 (GT1) infection: results from the German Hepatitis C Registry (DHC-R)

Autoren Hinrichsen H¹, Klinker H², Stoehr A³, John C⁴, Heyne R⁵, Klausen C⁶, Simon KG⁷, Cornberg M⁸, Kuhn M⁹, Naumann U¹⁰, Bilzer M¹¹, Günther V¹², Witte V¹², Zeuzem S¹³
Institute 1 Gastroenterologisch – Hepatologisches Zentrum, Kiel, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Würzburg Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland; 3 Ifi Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 4 Internistische Facharztpraxis, Berlin, Deutschland;

5 Leberzentrum Checkpoint, Berlin, Deutschland; 6 Schwerpunktpraxis Berlin-Mitte, Berlin, Deutschland; 7 MVZ Dres. Eisenbach, Simon, Schwarz GbR, Leverkusen, Deutschland; 8 Hannover Medical School, Hannover, Deutschland; 9 Praxis für Gastroenterologie, Kassel, Deutschland; 10 UBN-Praxis, Berlin, Deutschland; 11 Bilzer Consulting, München, Deutschland; 12 MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar, Deutschland; 13 Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668886

Background According to the European label HCV GT1b infection as well as GT1a infection with baseline viral load (BVL) < 800,000 IU/mL can be treated with EBR/GZR for 12 weeks. For GT1a infection with BVL > 800,000 IU/mL baseline NS5A RAS-testing and lengthening of EBR/GZR to 16 weeks together with RBV is recommended if NS5A RAS are present or when RAS-testing is not available. The present analysis investigated the real-world utilization of these recommendations and the possible impact on EBR/GZR effectiveness in a large GT1 cohort of the German Hepatitis C Registry.

Methods From September 2016 until December 2017, 714 patients (pts) with genotype 1 infection were treated with EBR/GZR +/- RBV for 12 to 16 weeks in 116 medical practices and hospital outpatient departments. The present interim analysis was restricted to 707 pts with documented GT1 subtypes.

Results In total, 242 pts with GT1a infection (34.2%) and 465 pts with GT1b infection (65.8%) received EBR/GZR-based treatment and showed the following characteristics (GT1a vs. GT1b): mean age 49 vs. 56 years, female gender 29 vs. 46%, liver cirrhosis 17 vs. 17%, opioid substitution 29 vs. 4%, HIV co-infection 9 vs. 2%, renal dysfunction 7 vs. 11% and treatment-naïve 74 vs. 77%. RAS at baseline were tested in 62 of 125 GT1a pts (50%) with BVL > 800,000 IU/mL. 5 pts (8%) had NS5A RAS of which 3 were treated with EBR/GZR+RBV and 2 with EBR/GZR. Furthermore, 7 pts without RAS and 34 pts without RAS testing received RBV. In total, 44/125 of GT1a pts (35%) with high BVL were treated with EBR/GZR+RBV. Although not recommended by the European guidelines, NS5A RAS were tested in 49 of 112 GT1a pts (44%) with low BVL and in 29 of 465 pts (6%) with GT1b infection while 9 of 112 pts (8%) with GT1a and low BVL and 2 of 465 pts (0.4%) with GT1b infection received RBV. By now SVR results were available from 116/707 pts. Overall per protocol SVR12 was 100%.

Conclusions In German real-world practice, 92% of pts with GT1 receiving EBR/GZR are treated without RBV. Addition of RBV is mainly restricted to pts with high BVL > 800,000 IU/mL of which 50% are tested for NS5A RAS at baseline. The current treatment with EBR/GZR seems to be highly effective. Full SVR12 data by GT1 subtypes and BVL will be presented at the conference.

KV 249 Klinische und virologische Charakteristika von Patienten mit chronischer Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion, die eine antivirale Re-Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) erhalten: Ergebnisse aus der Frankfurter Resistenz-Datenbank

Autoren Vermehren J¹, Dietz J¹, Peiffer KH¹, Zeuzem S¹, Sarrazin C¹
Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668887

Hintergrund Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die nicht auf eine Interferon-freie direkt antivirale Therapie (DAA) ansprechen, haben limitierte Therapieoptionen.

Seit Sommer 2017 ist mit der Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) ein Therapieregime für die Re-Therapie nach DAA-Versagen zugelassen. Bislang liegen noch keine Real-World-Daten zu SOF/VEL/VOX vor.

Zielsetzung Ziel der vorliegenden Analyse war die klinischen und virologischen Charakteristika von Patienten mit Versagen auf eine DAA-Vortherapie

sowie das Ansprechen auf eine antivirale Re-Therapie mit SOF/VEL/VOX zu untersuchen.

Methodik In dieser retrospektiven Analyse der Frankfurter Resistenzdatenbank wurden alle Patienten mit DAA-Versagen identifiziert bei denen eine antivirale Re-Therapie mit SOF/VEL/VOX begonnen wurde. Vor Beginn der Re-Therapie wurde bei allen Patienten eine Populations-basierte Resistenztestung der drei Target-Regionen NS3, NS5A und NS5B durchgeführt.

Ergebnisse Insgesamt wurde bei 31 Patienten eine Re-Therapie mit SOF/VEL/VOX begonnen (81% Männer, mittleres Alter 56 Jahre; 55% Zirrhose). Die HCV-Genotypen (GT) verteilten sich wie folgt: GT1a: n = 8; GT1b: n = 5; GT3: n = 15; GT4: n = 3. Alle Patienten hatten eine NS5A-Inhibitor-basierte Vortherapie erhalten, davon 8 Patienten mindestens zwei unterschiedliche DAA-Regime. NS5A- bzw. NS5A+NS3-Resistenzen wiesen 67% bzw. 33% der GT1-Patienten auf. Unter den GT3-Patienten hatten 80% NS5A-Resistenzen und 20% keine Resistenzen. Die vorliegenden SVR-Raten zum Analysezeitpunkt betragen 100% (n = 11/11) beim HCV GT1, 89% (n = 8/9) beim GT3 und 100% (n = 2/2) beim GT4.

Schlussfolgerung Die Mehrheit der DAA-Versager war männlichen Geschlechts und wies zu Beginn der Re-Therapie eine kompensierte Zirrhose auf. Resistenzen lagen bei 100% der GT1- und 80% der GT3-Patienten vor. In dieser Interimsanalyse konnten die hohen SVR-Raten der SOF/VEL/VOX-Zulassungsstudien bestätigt werden. Für Patienten mit Versagen auf eine Therapie mit SOF/VEL/VOX müssen individuelle Re-Therapie-Strategien identifiziert werden.

KV 250 Prävalenz von HCV NS5A Resistenzen und Therapieansprechen bei DAA-naïven Patienten mit einer chronischen Genotyp (GT) 1a Hepatitis C Virusinfektion

Autoren Dietz J¹, Vermehren J¹, Peiffer KH¹, Welzel T¹, Petersen J², Matzschenz K², Klinker H³, Schulze zur Wiesch J⁴, Hinrichsen H⁵, Discher T⁶, Reinhardt L⁷, Mauss S⁸, Müller-Schilling M⁹, Müller T¹⁰, Niederau C¹¹, Neumann-Haefelin C¹², Berg C¹³, Zeuzem S¹, Sarrazin C¹⁴

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland; 2 IFI-Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Würzburg, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland; 5 Gastroenterologische Schwerpunkt-Praxis, Kiel, Deutschland; 6 Justus Liebig Universität Gießen, Medizinische Klinik II, Gießen, Deutschland; 7 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 8 Center for HIV and Hepatogastroenterology, Düsseldorf, Deutschland; 9 Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland; 10 Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 11 St. Josef-Hospital, Katholisches Klinikum Oberhausen, Oberhausen, Deutschland; 12 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland; 13 Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin I, Tübingen, Deutschland; 14 St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668888

Einleitung Bei Patienten mit einer Hepatitis C Virus (HCV) GT1a Infektion, die mit Grazoprevir (GZR) plus Elbasvir (EBR) behandelt werden sollen, ist eine Testung von Resistenz-assoziierten Substitutionen (RASs) in NS5A empfohlen. Bei Patienten mit RASs wurden die SVR (sustained virologic response) Raten durch die Gabe von Ribavirin (RBV) und eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen (Wo.) verbessert. Alternative Regime, wie Sofosbuvir (SOF) plus Ledipasvir (LDV) oder Velpatasvir (VEL) sowie Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir (3D) und Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) sind ebenso zugelassen. In dieser Studie wurden die Prävalenz EBR-spezifischer RASs und das Ansprechen auf eine DAA-basierte (direct acting antivirals) Therapie bei GT1a Patienten untersucht.

Methodik Zwischen Juli 2016 und September 2017 wurden von 832 DAA-naiven Patienten mit GT1a, die mit GZR/EBR behandelt werden sollten, Proben in der Europäischen Resistenzdatenbank gesammelt. NS5A wurde populations-basiert sequenziert und RASs mit einer > 5-fach erhöhten EC50 analysiert. Limitierte klinische und virologische Parameter wurden retrospektiv erhoben.

Ergebnisse EBR-spezifische RASs wurden bei 7% (n = 54) der Patienten detektiert und eine Therapie wurde bei 44% (n = 368) eingeleitet, davon waren 80% DAA-naiv und 20% hatten eine Zirrhose. Individuen ohne RASs (n = 344) wurden mit GZR/EBR für 12 Wo. (n = 205, 59%), GZR/EBR/RBV für 12/16 Wo. (n = 23, 7%), LDV/SOF ± RBV (n = 61, 18%), G/P (n = 37, 11%), 3D/RBV (n = 11, 3%) und VEL/SOF (n = 7, 2%) behandelt. Follow-Up (FU) Daten wurden für 284 Patienten erhoben und 98% erreichten eine SVR. Patienten mit RASs (n = 24) erhielten GZR/EBR/RBV für 16 Wo. (n = 6, 25%), GZR/EBR für 16 Wo. (n = 2, 8%), LDV/SOF (n = 6, 25%), VEL/SOF (n = 2, 8%), G/P (n = 6, 25%), 3D/RBV (n = 1, 4%) und SMV/SOF (n = 1, 4%). FU Daten sind für 21 Individuen verfügbar. Bei Patienten, die gemäß der Leitlinien behandelt wurden, war die SVR Rate 95% (n = 19/20). Ein Patient, welcher nicht entsprechend behandelt wurde und kein RBV zu GZR/EBR erhielt, hatte ein Therapieversagen.

Schlussfolgerung Bei DAA-naiven GT1a Patienten waren EBR-spezifische RASs selten. Eine Therapie basierend auf einer Resistenzanalyse entsprechend der Leitlinien führte zu hohen SVR Raten von ≥98% bei Patienten mit und ohne baseline RASs.

KV 251 Systematische Langzeitbeobachtung zur Detektion einer okkulten HBV-Reaktivierung nach DAA-Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C: Ergebnisse einer großen Real-World-Kohorte

Autoren Mücke MM¹, Mücke VT¹, Peiffer KH¹, Sarrazin C², Zeuzem S¹, Berger A³, Vermehren J¹

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Medizinische Klinik 2, Wiesbaden, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Institut für Klinische Virologie, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668889

Einleitung Für Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV) und Kontakt zu Hepatitis B (anti-HBc-positiv) beträgt das Risiko für eine HBV-Reaktivierung (HBV-R) unter direkt antiviraler Therapie (DAA) bei HBsAg-positiven Patienten ca. 24% und bei HBsAg-negativen Patienten 1,4%. Kürzlich wurde in mehreren Fallberichten über eine HBV-R bei anti-HBc-positiven/HBsAg-negativen Patienten lange nach Beendigung der DAA-Therapie berichtet.

Ziele Ziel dieser retrospektiven Studie war die systematische Erfassung einer (okkulten) HBV-R nach Therapieende bei HBsAg-negativen/anti-HBc-positiven HCV-Patienten im Rahmen einer Langzeitbeobachtung nach IFN-freier DAA-Therapie in einer großen Real-World-Kohorte.

Methodik 848 Patienten mit chronischer HCV wurden mit verschiedenen DAA-Kombinationen therapiert. Insgesamt 263 Patienten waren anti-HBc-positiv/HBsAg-negativ. 108 Patienten mit SVR12 wurden engmaschig nachbeobachtet: Alle Patienten waren HBV-DNA/HBsAg negativ zum Therapieende (EOT). Es erfolgte eine Testung auf HBV-DNA/HBsAg zu FU12 und zum Ende der Nachbeobachtungszeit bis 12 Monate nach Therapieende. Bei allen Patienten erfolgte eine regelmäßige Bestimmung der Transaminasen (mindestens alle 12 Wochen). Bei einem GPT-Anstieg über die Normgrenze erfolgte eine zusätzliche Testung auf HBV-DNA/HBsAg.

Ergebnis Insgesamt wurden 33, 13 und 62 Patienten im Rahmen der Langzeitbeobachtung über 24, 36 bzw. 52 Wochen untersucht. Ein Patient wurde lebertransplantiert, ein Patient entwickelte ein de-novo HCC, zwei Patienten starben; insgesamt 18 Patienten (16,7%) wiesen zumindest einmalig im Überwachungszeitraum erhöhte Transaminasen auf. Alle GPT-Erhöhungen waren mild (Grad 0 oder 1). Die meisten Patienten mit GPT-Erhöhung waren männ-

lich (72,2%) und statistisch signifikant mehr Patienten mit einer GPT-Erhöhung hatten eine Zirrhose (66,7% vs. 36,2%, p = 0,016) und Ribavirin als Teil der Therapie erhalten (86,7% vs. 46,8%, p = 0,042). Keiner der 108 Patienten zeigte einen Hinweis auf eine HBV-Reaktivierung (HBV-DNA und HBsAg negativ) im Überwachungszeitraum.

Schlussfolgerung Bei HBsAg-negativen/anti-HBc-positiven Patienten scheint ein systematisches Monitoring auf eine klinisch relevante HBV-Reaktivierung im Sinne einer Langzeitbeobachtung nach DAA-Therapie verzichtbar.

KV 252 Re-Therapie von DAA-Versagern mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir – Ergebnisse aus dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R)

Autoren Vermehren J¹, Stoehr A², Schulze zur Wiesch J³, Klinker H⁴, Cornberg M⁵, Jung MC⁶, Simon KG⁷, Serfert Y⁸, Manns MP⁵, Wedemeyer H^{5,8,9}, Sarrazin C^{1,10}, Hepatitis C-Register D

Institut 1 Klinikum der Goethe Universität, Frankfurt, Deutschland; 2 ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 3 UKE Hamburg, Hamburg, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; 5 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 6 Leberzentrum München, München, Deutschland; 7 MVZ Dres. Eisenbach, Simon, Schwarz GbR, Leverkusen, Deutschland; 8 Leberstiftungs-GmbH Deutschland, Hannover, Deutschland; 9 Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; 10 St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668890

Einleitung Die interferon-freie DAA-Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C ist hocheffektiv mit virologischen Heilungsraten (SVR) von durchschnittlich über 90%. Dennoch kommt es bei einigen Patienten zu einem virologischen Therapieversagen mit Bildung von resistenten Viren gegenüber den eingesetzten DAA-Klassen, die eine erneute Behandlung erschweren und für die bisher keine zugelassene Therapie zur Verfügung stand. Praktische Erfahrungen mit der seit Kurzem verfügbaren Dreifach-DAA Therapie für DAA-Versager bestehend aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) liegen bislang noch nicht vor.

Methodik Das Deutsche Hepatitis C-Register (DHC-R) ist eine nationale multizentrische Real-World Kohorte mit mehr als 13.500 Patienten, die in über 250 Zentren in Deutschland eingeschlossen wurden. Nach der Zulassung von SOF/VEL/VOX wurden bisher 54 Patienten für eine Re-Therapie in das DHC-R dokumentiert (Stand 09.02.18).

Ergebnisse Nach einem Versagen auf unterschiedliche DAA-Kombinationstherapie-Regime wurde bei 54 Patienten eine Re-Therapie mit SOF/VEL/VOX mit oder ohne Ribavirin (RBV) begonnen; Vortherapien: SOF ± RBV (n = 3), SMV+SOF (n = 1), DCV+SOF ± RBV (n = 8), LDV/SOF ± RBV (n = 20), OMV/PTV/r ± DSV ± RBV (n = 17), GZR/EBR (n = 2), SOF/VEL ± RBV (n = 3).

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 52 Jahren und 87% waren männlich. Eine Infektion mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3 oder 4 lag bei 70%, 0%, 26% bzw. 4% der Patienten vor. Bei der Mehrzahl der Patienten fanden sich erhöhte Leberwerte und eine Zirrhose war bei 20% dokumentiert. Acht Prozent der Patienten hatten Thrombozyten unter 100/nl. Eine Opioidsubstitution wurde bei 5,6% durchgeführt und 9,3% waren mit HIV ko-infiziert.

Aktuell liegen virologische Daten zum Therapieende mit einem virologischen Ansprechen von 100% (n = 13) vor. Die vollständigen Daten der Patientencharakteristika und des virologischen Therapieansprechens von allen Patienten werden auf dem Kongress präsentiert.

Schlussfolgerung Mit der Multitarget-Dreifach-Therapie aus SOF/VEL/VOX steht seit kurzem eine zugelassene Behandlung für DAA-Versager mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom HCV-Genotyp und der DAA-Vortherapie zur Verfügung.

KV 253 Real-Life-Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Patienten mit chronischer Hepatitis C aus dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R)

Autoren Berg T¹, Naumann U², Stoehr A³, Sick C⁴, Teuber G⁵, Schiffelholz W⁶, Mauss S⁷, Hettinger J⁸, Kleine H⁸, Pangerl A⁹, Niederau C¹⁰
Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland; 2 UBN-Praxis, Berlin, Berlin, Deutschland; 3 Ifi-Institut für Interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 4 Praxisonkologie Bremen, Bremen, Deutschland; 5 Praxis PD Dr. med. G. Teuber, Frankfurt/Main, Deutschland; 6 Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Augsburg, Deutschland; 7 Medizinisches Versorgungszentrum, Düsseldorf, Deutschland; 8 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland; 9 Abbvie, München, Deutschland; 10 Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Josef-Hospital, Klinik für Innere Medizin, Oberhausen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668891

Die koformulierten direkt antiviral wirksamen Substanzen Glecaprevir (NS3/4A-Inhibitor) und Pibrentasvir (NS5-Inhibitor) (G/P) sind zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion mit den Genotypen (GT) 1–6 zugelassen. Klinische Studien zeigten Heilungsraten (SVR) von über 98%; Real-Life-Daten zu dieser Therapie sind jedoch bisher nur begrenzt vorhanden.

Wir berichten hier die Wirksamkeit und Sicherheit von G/P innerhalb des Deutschen Hepatitis C-Registers (DHC-R).

Beim DHC-R handelt es sich um eine nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Kohortenstudie. Die Datenerfassung erfolgte vom 28.07.2017 bis 09.02.2018 in 104 Zentren in Deutschland. Einschluss war möglich für erwachsene HCV-Patienten mit GT 1–6. Die Analyse schließt Patienten ein, die laut Zulassung mit G/P über 8, 12 oder 16 Wochen (+/-Zirrhose, HCV-Therapienaiv oder vorbehandelt) therapiert wurden. Der primäre Endpunkt war die SVR12 bei Patienten, die mindestens eine Dosis G/P erhalten hatten. Sicherheit und Verträglichkeit wurden zusätzlich erfasst.

Insgesamt wurden 638 der 866 im DHC-R registrierten Patienten die eine Therapie mit G/P innerhalb der Zulassung begonnen hatten in die Analyse eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten war therapienaiv, hatte keine Zirrhose und wurde über 8 Wochen behandelt; Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristika zu Baseline. Von den Patienten mit verfügbaren HCV-RNA Ergebnissen zum Behandlungsende, hatten 97% (263/271) ein virologisches Ansprechen. In der modifizierten Intent-to-Treat Population, welche nicht-virologisches Versagen ausschließt, erreichten 100% (93/93) eine SVR12. Vier Patienten brachen die Therapie ab: zwei davon aufgrund von Unerwünschten Ereignissen (UE). Sechs schwerwiegende UE traten insgesamt auf; es gab keine ALT-Erhöhungen mit Grad ≥ 3 .

Tab. 1 Patientencharakteristika (G/P N = 638)

Männlich, n (%)	431 (68)
Alter, Jahre im Median (Spannbreite)	47 (18–86)
Therapie-naiv, n (%)	577 (90)
Keine Zirrhose, n (%)	593 (93)
Therapiedauer, 8/12/16 Wochen, n (%)	589 (92)/45 (7)/4 (1)
Opioid-Substitutionstherapie, n (%)	168 (26)

In diesen ersten Real-Life-Daten zeigt die Behandlung mit G/P eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit, welche mit den Ergebnissen aus klinischen Studien vergleichbar ist.

KV 254 Wirksamkeit von direkt antiviralen Therapien (DAAs) bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion unter Opioidsubstitution oder bei intravenösem Drogenkonsum: eine systematische Übersicht und Meta-Analyse

Autoren Graf C¹, Mücke MM¹, Ingiliz P², Dultz G¹, Kai-Henrik P¹, Zeuzem S¹, Herrmann E³, Vermehren J¹
Institut 1 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Gastroenterologie, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Zentrum für Infektiologie Berlin Prenzlauer Berg (ZIBP), Berlin, Deutschland; 3 Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung, Fachbereich Medizin, Goethe Universität, Frankfurt am Main, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668892

Einleitung Patienten unter Opioidsubstitution (OST) bzw. intravenösem Drogenkonsum (IVDA) weisen eine erhöhte Hepatitis C Virus (HCV)-Prävalenz auf. Obwohl aktuelle Leitlinien die Behandlung einer HCV-Infektion bei diesen Patientengruppen befürworten, stehen viele Entscheidungsträger und Behandler einem Einsatz von DAAs nach wie vor kritisch gegenüber, da eine verminderte Therapieadhärenz und ein erhöhtes Risiko für Reinfektionen angenommen wird.

Zielsetzung Wir führten eine systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse durch, um die Wirksamkeit von Interferon-freien DAA-Therapien bei Patienten unter OST oder aktivem IVDA zu untersuchen.

Methodik Es wurde eine systematische Literaturrecherche der medizinischen Datenbanken Embase, PubMed, Ovid-Medline und Web of Science (von 2010 bis 2018) durchgeführt. Alle Studien, die die Wirksamkeit von DAA-Therapien bei HCV-Patienten unter OST oder IVDA untersuchten, wurden eingeschlossen. Primärer Endpunkt war ein anhaltendes Therapieansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR 12). Sekundäre Endpunkte waren die Therapieabbruchrate und Rate der Reinfektionen.

Ergebnisse Insgesamt 23 Studien mit 1702 Patienten unter OST, 538 Patienten mit aktivem IVDA und 19723 Kontrollpatienten erfüllten die Einschlusskriterien. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der gepoolten SVR12-Rate zwischen OST-Patienten und Kontrollen (90% vs. 93%, $p=0,19$) sowie zwischen IVDA-Patienten und Kontrollen (88% vs. 92%, $p=0,62$). Auch die Rate der Therapieabbrüche lag bei OST- und IVDA-Patienten nicht signifikant höher als in der Kontrollkohorte (0,02, $p=0,016$ bzw. 0,02, $p=0,64$). Unter zehn Studien, die die Reinfektion als Endpunkt untersuchten, wiesen 10/802 OST-Patienten und 2/188 IVDA-Patienten eine Reinfektion auf.

Schlussfolgerung Die Wirksamkeit der DAA-Therapien bei HCV-Patienten unter OST und IVDA ist vergleichbar mit der bei Patienten ohne Substitutionstherapie oder aktivem Drogenkonsum. Vor dem Hintergrund des WHO-Ziels einer globalen HCV-Elimination bis zum Jahr 2030 unterstützen unsere Ergebnisse aktuelle Leitlinienempfehlungen für eine uneingeschränkte DAA-Therapie bei diesen Patientengruppen.

KV 255 Therapie der Hepatitis C in Deutschland. Ergebnisse aus dem Deutschen Hepatitis C-Register 4 Jahre nach Zulassung der neuen direkt-antiviralen Substanzen (DAAs)

Autoren Hüppe D¹, Serfert Y², Buggisch P³, Mauss S⁴, Böker KHW⁵, Müller T⁶, Klinker H⁷, Günther R⁸, Berg T⁹, Cornberg M¹⁰, Niederau C¹¹, Sarrazin C^{12,13}, Simon KG¹⁴, Zeuzem S¹², Manns MP¹⁰, Wedemeyer H^{2,10,15}, Hepatitis C-Register D

Institut 1 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne, Herne, Deutschland; 2 Leberstiftungs-GmbH Deutschland, Hannover, Deutschland; 3 ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland; 4 Center for HIV and Hepatogastroenterology, Düsseldorf, Deutschland; 5 Hepatologische Praxis, Hannover, Deutschland; 6 Charité Campus Virchow-Klinikum (CVK), Berlin, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Würzburg,

Würzburg, Deutschland; 8 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Kiel, Deutschland; 9 Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; 10 Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; 11 St. Josef-Hospital, Katholisches Klinikum Oberhausen, Oberhausen, Deutschland; 12 Klinikum der Goethe Universität, Frankfurt, Deutschland; 13 St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Deutschland; 14 MVZ Dres. Eisenbach, Simon, Schwarz GbR, Leverkusen, Deutschland; 15 Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668893

Einleitung Zwischen Januar 2014 und August 2017 sind zur Therapie der chronischen Hepatitis C in Deutschland 13 direkt antivirale Substanzen einschließlich Fixkombinationen zugelassen worden. Alle Therapieoptionen wurden in dieser Zeit in der Behandlung von Patienten eingesetzt und im DHC-R dokumentiert. Die Effektivität und Sicherheit der neuen Kombinationstherapien außerhalb von klinischen Studien war zunächst weitgehend unbekannt.

Methodik Das DHC-R ist ein prospektives Real-World-Register, in dem aktuell über 13.500 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion dokumentiert werden. Die Behandlung erfolgt mit zugelassenen Therapien im Ermessen des Arztes. In die vorliegende Datenanalyse ein gingen mit Stichtag 9. Februar 2018 Daten von 11748 Patienten, die von 269 Zentren erhoben wurden.

Ergebnisse Von den im DHC-R dokumentierten 11748 Patienten wurden 10874 (92,6%) bisher auch behandelt. Demographische Angaben: 60,8% männlich, Alter: 52,2 (\pm 12,7) Jahre. 65,9% waren in Deutschland geboren, 15,1% kommen aus früheren GUS-Staaten, 5,7% aus Südeuropa, 13,3% aus anderen Regionen. 2623 (22,3%) Patienten hatten initial eine Zirrhose, wobei die Zirrhotiker mit 57,7 Jahren deutlich älter waren als Patienten ohne Zirrhose (50,4 Jahre). 6481 (59,9%) Patienten waren nicht vorbehandelt, 4326 (40,1%) waren Relapser oder Nonresponder meist auf interferonbasierte Therapien. 814 (7,5%) waren HCV/HIV ko-infiziert und 1332 (12,3%) hatten eine opiat-substituierende Therapie. 7749 Patienten (71,6%) wurden mit Sofosbuvir-basierten Therapien behandelt. Je nach Genotyp, Zirrhosestatus und Therapie-kombination wurden Ausheilungsraten (Per Protocol) zwischen 92,1% ($n = 522/567$, SOF+Peg-IFN \pm RBV) und 98,8% ($n = 243/246$, EBR/GZR \pm RBV) erreicht. Bei lediglich 253 Patienten (3,0%) wurde ein virologischer Relapse dokumentiert. Die meisten Patienten wurden re-therapiert.

Schlussfolgerung Das Deutsche Hepatitis C-Register ist weltweit eines der größten „Real-World-Register“ zur Hepatitis C Behandlung und zeichnet sich durch eine hohe Datenqualität aus. Die hohe Effektivität und Sicherheit der neuen Therapien konnte mit hohen Ausheilungsraten und niedrigen Relapse-raten bestätigt werden.

Gastroenterologische Onkologie

Gastrointestinale Tumore: Molekulare und zellbiologische Grundlagen innovativer medikamentöser Therapieansätze 1

Freitag, 14. September 2018, 11:45 – 12:53, 21a

KV 256 Systematic immunohistochemistry for microsatellite instability in colorectal cancer specimens. A comprehensive approach for personalized treatment?

Authors Ambe P^{1,2,3}, Gödde D⁴, Zirngibl H³, Möslin G²

Institute 1 Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimal-invasive und Onkologische Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland; 2 Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten Herdecke, Zentrum für Hereditäre Gastrointestinale Tumore, Wuppertal, Deutschland; 3 Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten Herdecke, Lehrstuhl für Chirurgie II, Wuppertal, Deutschland; 4 Helios Universitätsklinikum

Wuppertal, Universität Witten Herdecke, Lehrstuhl für Pathologie, Wuppertal, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668894

Background At least 10–15% of cases with unselected colorectal cancer (CRC) are inherent to the pathway of microsatellite instability (MSI). A subset of these pertain to Lynch syndrome as a genetic predisposition for CRC and other extra intestinal tumors following mutations in the MMR genes. Both the hereditary and sporadic forms of MSI cancers require a different therapeutic approach regarding adjuvant therapy. Immunohistochemical (IHC) staining of tumor specimens for MSI using antibodies against the most frequent MMR proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) represents a cost effective method of investigating MSI in colorectal cancer specimens. A reflex testing, as implemented in the UK according to 2017 guidelines, may be the most efficient approach to select candidates that do not require adjuvant therapy (UICC 2) and also pose an ideal potential for identifying candidates with a genetic predisposition to cancer (Lynch syndrome) and are much more reliable than family history selection using the revised Bethesda criteria.

Methods Data from a prospectively maintained database of patients undergoing surgical resection of CRC was reviewed. The findings from IHC staining for MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 were reviewed. Cases with negative IHC stains for MLH1 and PMS2 were further stratified via BRAF mutation analysis.

Results Tumor specimens from 138 patients (60 females and 78 males) following resection of CRC were analyzed. Positive revised Bethesda criteria were positive in 7.2% of the cohort. MSI – H was found in 29% of cases. Results of MSI via IHC and BRAF analysis warranted genetic counseling and further work-up for Lynch syndrome in 13.7% of cases.

Conclusion Systematic screening of CRC specimens für MSI via IHC can easily and cheaply identify potential candidates for further germline LS-testing. Additionally, this procedure has been implemented as the basis for decision-making in tumor boards in order to assess the rationale for adjuvant therapy in cases with sporadic MSI cancers. Systematic testing should be implemented for all CRCs independent of family history, following the NIVE recommendations in the UK.

KV 257 Die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio als Stadien-unabhängiger Prognosefaktor beim Kolonkarzinom

Autoren Langheinrich MC¹, Schellerer V¹, Weber K¹, Merkel S¹, Grützmann R¹, Kersting S¹

Institut 1 Erlangen, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Erlangen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668895

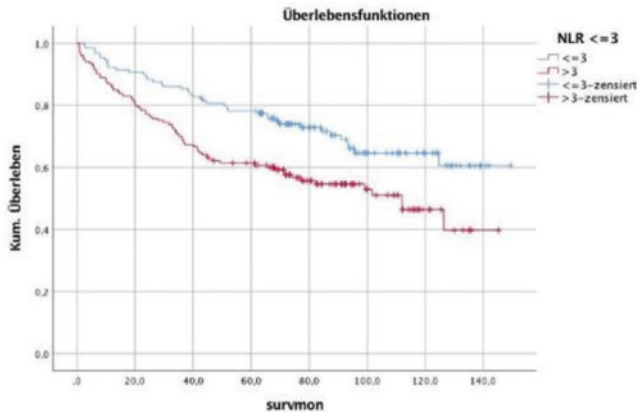
Einleitung Das Verhältnis der Neutrophilen Granulozyten zu den Lymphozyten (Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR)) ist ein Indikator der systemischen Inflammation, mit prognostischer Bedeutung bei verschiedenen Tumoren.

Ziele In dieser Studie untersuchten wir den Einfluss der NLR auf das Gesamtüberleben beim Kolonkarzinom. Der prognostische Wert der prä-therapeutischen NLR sollte evaluiert und die Korrelation zwischen der NLR und klinisch/pathologischen Parametern untersucht werden.

Methodik 2005–2013 wurden 282 Patienten mit einem nicht vorbehandelten Kolonkarzinom (UICC-Stadium I bis IV) an unserer Klinik operiert und im Erlanger Register für Kolorektale Karzinome (ERCRC) prospektiv erfasst. Der Einfluss der NLR, auf das Gesamtüberleben (OS) wurde mittels Kaplan-Meier Analyse untersucht, Sensitivität und Spezifität mittels Receiver-Operating-Curve (ROC) analysiert und ein optimaler Trennwert der NLR von 3 ermittelt.

Ergebnis Die ROC-Analyse zeigte eine gute Anpassung der NLR bezogen auf das 6 Monate-Überleben mit einer Area under the curve (AUC) von 0,72 ($p = 0,004$). Unabhängig vom Tumorstadium zeigte sich eine Prognose des OS durch die NLR, das 5-Jahres-Überleben lag bei Patienten mit einer $NLR \leq 3$ ($n = 129$) signifikant höher (112 Monate, 95% CI: 103–122, $p = 0,003$) als bei Patienten mit einer $NLR > 3$ ($n = 153$) (88 Monate, 95% CI:

93–107, $p=0,003$), über einem NLR-Cut-off-Wert von 3 bestand eine 1,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben. Eine erhöhte NLR war in der univariaten Analyse mit Prognosefaktoren, wie Tumorgröße und CEA-Wert ($p < 0,05$) assoziiert.



► Abb. 1 Kaplan-Meier LMR OS

Schlussfolgerung Die NLR ist ein einfach zu erhebender und kostengünstiger Parameter zur Prognosevorhersage des Gesamtüberleben bei Patienten mit Kolonkarzinom. Eine erhöhte NLR ist mit einem verkürzten 5-Jahres-Überleben assoziiert. Interessanterweise besteht dieser prognostische Faktor unabhängig vom Tumorstadium (UICC).

KV 258 Überexpression von miR-506 und miR-577 im Rektumkarzinom zur Therapiesensibilisierung bei neoadjuvanter Radiochemotherapie

Autoren Meyer KL¹, Azizian A¹, Spitzner M¹, Ghadimi M¹, Gaedcke J¹
Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Göttingen, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0038-1668896

Einleitung Das Rektumkarzinom stellt eine häufige Tumorentität weltweit dar. Das Ansprechen auf eine im UICC Stadium II und III durchgeführte neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) unterliegt Schwankungen und bedarf einer zunehmend stratifizierten Therapie, die wiederum zuverlässige molekulare Marker für das therapeutische Ansprechen bedarf. In Blutproben von 40 Patienten der Universitätsmedizin Göttingen konnte bereits der Tumorregressionsgrade (TRG) von Rektumkarzinomen mit der Expression von micro-RNA (miR-) 506 und 577 korreliert werden.

Ziele Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss einer Überexpression von miR-506 und miR-577 auf das Therapieansprechen zu ermitteln.

Methoden Es wurden die Methoden der Zellkultur, Amaxa-Transfektion, Western-Blot und Colony Formation Assay (CFA) verwendet und die Versuche in den Zelllinien SW480 (Kolon) und SW837 (Rektum) durchgeführt.

Ergebnis In der Zelllinie SW837 konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von miR-577 eine signifikante Therapiesensibilisierung auf die angewandte RCT ($p=0,006$) bewirkt.

Für die miR-506 konnte in der Zelllinie SW837 unter RT ($p=0,048$) eine signifikante Sensibilisierung festgestellt werden.

In der Zelllinien SW480 konnte bei Überexpression eine Resistenzzunahme gegenüber der RCT festgestellt werden.

Schlussfolgerung Den Daten der Untersuchung konnte entnommen werden, dass die Wirkung einer Überexpression von miR-577 und miR-506 gegenüber RCT abhängig von der zugrundeliegenden Tumorbiologie im Rektumkarzinom ist. In der Kolonkarzinomzelllinie konnte im Gegensatz zu der Rektumkarzinomzelllinie eine zunehmende Resistenz gegen RT und RCT durch Überexpression von miR-506 und miR-577 festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Überexpression von miRNA's sowohl im Rektumkarzinom, als auch im Kolonkarzinom, eine Sensibilisierung bewirken kann aber auch zu zunehmender Resistenz gegenüber der Therapie führt. Der Effekt der Überexpression scheint hierbei von der Tumorbiologie abhängig zu sein. MiRNA's allein scheinen nicht ausreichend, um das Therapieansprechen vorhersagen zu können.

KV 259 Die prognostische Bedeutung von CBP und p300 im lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom

Autoren Rühlmann F¹, Beißbarth T², Windhof-Jaidhauser IM¹, Menze C¹, Bohnenberger H³, Ghadimi BM¹, Dango S¹
Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Göttingen, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung für Medizinische Statistik, Göttingen, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Göttingen, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0038-1668897

Einleitung Die transkriptionellen Co-Aktivatoren und Histonacetyltransferasen CBP sowie dessen Homolog p300 sind in vielfache zelluläre Vorgänge inklusive DNA-Reparatur, Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Apoptose involviert. Trotz ihrer generellen Funktion als Tumorsuppressoren bleibt ihre Rolle im kolorektalen Karzinom unklar und widersprüchlich.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Überprüfung der prognostischen Relevanz der Expression von CBP und p300 im humanen Rektumkarzinomgewebe.

Material und Methoden Es wurden 93 Patienten mit einem histologisch gesicherten Rektumkarzinom des oberen Rektumdrittels eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einer primären Resektion und wurden innerhalb der Phase-II-Studie GAST-05 behandelt. Die Expression von CBP und p300 wurde mittels der Immunhistochemie anhand des H-Scores aus Rektumkarzinomgewebe untersucht. Die Expression wurde anschließend mit klinisch-pathologischen Parametern sowie dem Follow-up korreliert.

Ergebnisse Eine vermehrte CBP-Expression korrelierte signifikant mit einem verlängerten krebspezifischen Überleben (CSS; $p=0,002$). Bezüglich des CSS stellte CBP einen unabhängigen prognostischen Parameter in der univariaten Analyse dieses Kollektivs dar. Eine Korrelation zwischen der CBP-Expression und dem TNM-Stadium bestand nicht. Bei etwa zwei Drittel der Patienten zeigte sich eine hohe nukleare Expression. Eine niedrige Expression von p300 korrelierte mit einem verkürzten CSS ($p=0,09$). Ein Zusammenhang zwischen der CBP- und p300-Expression wurde in diesem Kollektiv nicht beobachtet.

Schlussfolgerung Eine hohe CBP-Expression korreliert signifikant mit einem verbesserten Outcome von Patienten mit einem Rektumkarzinom. Dies könnte Grundlage für ein neues therapeutisches Target oder für die Etablierung eines Biomarkers schaffen.

KV 260 Der Einfluss einer BRAF-Mutation auf das Outcome beim papillären Schilddrüsenkarzinom

Autoren Tabriz N¹, Grone J¹, Uslar V¹, Henke RP², Weyhe D¹
Institut 1 Universität Oldenburg, Universitätsklinik für Viszeralchirurgie, Oldenburg, Deutschland; 2 Institut für Pathologie Oldenburg, Oldenburg, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0038-1668898

Einleitung Die BRAF V600E Mutation (BRAF+) ist die häufigste genetische Ursache des papillären Schilddrüsenkarzinoms (PTC). Einige Studien zeigen, dass der Nachweis einer BRAF V600E Mutation als Charakteristik eines aggressiveren Tumors mit höherer Rezidivwahrscheinlichkeit und Lymphknotenmetastasen assoziiert ist, so dass bei präoperativem Mutationsnachweis in der Feinnadelpunktion (FNP) eine ausgedehntere operative Strategie verfolgt werden sollte. Der Stellenwert dieser molekularen Diagnostik wird allerdings weiterhin kontrovers diskutiert.

Ziele Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie zur Analyse von histologischen Präparaten bei PTC der Jahre 2007–2016. Es wurde unter-

sucht, inwieweit BRAF+ bei PTC im eigenen Kollektiv bestand, und welchen Einfluss ein positiver Mutationsnachweis auf verschiedene Outcome-Parameter hat.

Methodik N = 270 Pat. aus der Datenbank der Universitätsklinik für Viszeralchirurgie des Pius-Hospitals Oldenburg erfüllten die Einschlusskriterien. Die Einwilligung zur Auswertung des in der Pathologie Oldenburg eingelagerten Präparats wurde von n = 198 Pat. erteilt. Die Daten wurden bzgl. Multifokalität, Inzidenz maligner Lymphknoten, Komplikationsinzidenz (Nachblutungen, Wundinfekte, Recurrenzparenese und Parästhesien), sowie Hypocalcämie analysiert.

Ergebnisse Bisher wurden n = 104 (m = 28; w = 76) Präparate auf BRAF+ analysiert, mit n = 59 BRAF+ (m = 64%; w = 54%; p = 0,471). Bzgl. komplikativer Verläufe und Hypocalcämie gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen BRAF+ und BRAF- Pat. Allerdings kommen Recurrenzparenese mit 19% bei BRAF+ häufiger vor als bei BRAF- (9%, n. s.). Die Inzidenz maligner Lymphknoten liegt bei BRAF+ bei 31%, im Vergleich zu 15% bei BRAF- (n. s.). Bei BRAF+ kommt eine Multifokalität signifikant häufiger vor als bei BRAF- (31% vs. 11%; p = 0,034).

Schlussfolgerung Die BRAF+ Inzidenz ist in unserem Kollektiv vergleichbar mit der Literatur. Die bisherigen Ergebnisse in Bezug auf die Inzidenz maligner Lymphknoten, Recurrenzparenese und die Multifokalität deuten darauf hin, dass eine BRAF-Mutation mit einem aggressiveren Tumorverhalten assoziiert ist. Bei BRAF+ Ergebnisse einer FNP sollte eine chirurgische Therapie folgen. Die Ausdehnung dieser Operation bleibt allerdings weiterhin unklar.

KV 261 Zirkulierende microRNA in Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Rektumkarzinom unter laufender Radiochemotherapie zur Prädiktion des Tumorregressionsgrades und zum Monitoring der Erkrankung

Autoren Azizian A¹, Max K², Bogardus K², Bohnenberger H³, Grade M¹, Ghadimi M¹, Tuschl T², Gaedcke J¹

Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; 2 Howard Hughes Medical Institute Laboratory of RNA Molecular Biology Rockefeller University, New York (NY), Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668899

Einleitung Das lokal-fortgeschrittene Rektumkarzinom, welches etwa 30% aller kolorektalen Karzinome ausmacht, wird wegen seiner besonderen Anatomie im kleinen Becken standardmäßig multimodal therapiert. Das Ansprechen der Patienten auf die neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) ist allerdings sehr heterogen und die hierfür zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang unklar. MicroRNA (miRNA) sind kurze RNA-Fragmente, welche posttranskriptional an komplementäre mRNA-Abschnitte binden und die Translation dieser Abschnitte verhindern können.

Ziel Analyse zirkulierender miRNA im Blut von Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Rektumkarzinom unter laufender RCT als potentielle Biomarker für Therapieansprechen und Monitoring.

Methodik Von 42 Rektumkarzinom-Patienten wurden Plasmaproben während der neoadjuvanten RCT entnommen. Alle Patienten wurden entsprechend der CAO/ARO/AIO-04 Studie vorbehandelt (Kontrollarm). Die Proben wurden a) vor der RCT, b) nach einer Woche RCT, c) nach 4 Wochen RCT, d) nach abgeschlossener RCT sowie e) nach erfolgter Chirurgie entnommen. Mittels eines neuen, optimierten RNA-DNA-Isolationsverfahrens wurde die RNA aus den Plasmaproben isoliert mittels Illumina HiSeq sequenziert.

Ergebnisse Es konnte ein Profil zirkulierender microRNAs identifiziert werden, welches Patienten von gesunden Probanden unterscheiden kann. Interessanterweise gleicht sich microRNA-Profil der Patienten nach erfolgter Therapie (RCT und OP) bei Tumorfreiheit dem Profil von gesunden Probanden an.

Für zwei miRNAs konnten signifikante Korrelation zum Therapieansprechen gezeigt werden.

Schlussfolgerung Die Analyse von zirkulierender miRNAs in Rektumkarzinom-Patienten erfordert eine akkurate Aufarbeitung der Proben und relativ hohe Sequenzierungstiefe. Unser Vorgehen konnte zwei miRNA-Kandidaten identifizieren, welche künftig als Biomarker in Blut von Patient vor Beginn einer neoadjuvanten RCT das Ansprechen dieser Therapie vorhersagen könnten. Das identifizierte miRNA-Profil von Rektumkarzinompatienten kann in der Nachsorge womöglich ein Rezidiv frühzeitig erkennen lassen.

KV 262 Myotubularin-Related Protein 7: zytosolischer Bindepartner und positiver Regulator der PPARgamma-Aktivität durch Inhibition der RAS-abhängigen Signalkaskade im Kolorektalen Karzinom

Autoren Weidner P¹, Sohn M¹, Gutting T¹, Friedrich T¹, Seger R², Ebert MP¹, Burgermeister E¹

Institut 1 Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Dept. of Medicine II, Mannheim, Deutschland; 2 Weizmann Institute of Science, Dept. of Biological Regulation, Rehovot, Israel
DOI 10.1055/s-0038-1668900

Einleitung Trotz vieler versprechender präklinischer Daten haben PPARgamma-Agonisten in der Therapie des kolorektalen Karzinoms (CRC) in klinischen Studien bisher keinen Erfolg gezeigt. Aktivierende Mutationen der Ras-vermittelten Signalkaskade führen durch ERK1/2 vermittelte Phosphorylierung und MEK abhängige Lokalisationsänderung von nukleär nach zytosolisch zu einer verminderten Aktivität des Kernrezeptors. Myotubularin-Related Protein 7 (MTMR7) ist ein Inhibitor der Ras- und PI3K-abhängigen Signalkaskaden, dessen Verlust in bis zu 70% der CRCs auftritt.

Ziele Im Rahmen dieser Arbeit sollen neue PPARgamma-Regulationsmechanismen durch Identifikation und Charakterisierung zytosolischer PPARgamma-Bindepartner beschrieben werden.

Methodik Nach subzellulärer Fraktionierung und Koimmunopräzipitation mit einem PPARgamma-Antikörper wurden zytosolische PPARgamma-Bindepartner mittels MALDI-MS-Sequenzierung identifiziert. Durch Western-Blot-Analyse wurde die Phosphorylierung von ERK1/2, AKT S473 und AKT THR308 sowie der Phosphorylierungsgrad von PPARgamma nach Stimulation mit EGF, Insulin und Rosiglitazone in Gegenwart von MTMR7-Überexpression bestimmt. Mittels qPCR und Messung der Reportergenaktivität (PPRE-luc) wurde die genomische PPARgamma-Aktivität nach MTMR7-Überexpression und Gabe des PPARgamma-Agonisten Rosiglitazone charakterisiert.

Ergebnisse MTMR7 ist ein zytosolischer PPARgamma-Bindepartner. Stimulation mit Rosiglitazone führt zu einer verstärkten ERK1/2-Aktivierung. MTMR7 hemmt die EGF- und Rosiglitazone-induzierte ERK1/2-Aktivierung. MTMR7-Überexpression führt zu einer verminderten PPARgamma-Phosphorylierung und erhöht die PPRE-Aktivität und die Expression des Zielgens *TFF3*. Rosiglitazone verstärkt die beschriebene Komplexbildung und aktiviert MTMR7.

Schlussfolgerung Die Interaktion zwischen PPARgamma und MTMR7 stellt einen bisher unbekannt positiven Rückkopplungsmechanismus in der Regulation des Kernrezeptors dar. Dieser Mechanismus und die duale Inhibition der Ras- und PI3K-abhängigen Signalkaskade machen MTMR7 zu einem möglichen prädiktiven Marker bezüglich zukünftigen Kombinationstherapien mit PPARgamma-Agonisten bzw. zu einem potentiellen neuen Zielprotein in der Therapie des CRCs.

KV 263 Prognostische Faktoren für das intrahepatische Cholangiokarzinom in einer deutschen multizentrischen Kohorte in 512 Indikationen für eine kurative Resektion

Autoren Schnitzbauer AA¹, Eberhard J², Bartsch F³, Brunner S⁴, Ceyhan GO⁵, Friess H⁵, Hecker A⁶, Li J⁷, Oldhafer K⁸, Rahbari N⁹, Rauchfuss F¹⁰, Schlitt HJ⁴, Settmacher U¹⁰, Stavrou G⁸, Weitz J⁹, Lang H³, Bechstein WO¹¹, Rückert F², Deutsche iCC-Studiengruppe

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Uniklinik Mannheim, Mannheim, Deutschland; 3 Uniklinik Mainz, Mainz, Deutschland; 4 Uniklinik Regensburg, Regensburg, Deutschland; 5 Klinikum Rechts der Isar der TU München, München, Deutschland; 6 Universität Gießen, Gießen, Deutschland; 7 UKE Hamburg, Hamburg, Deutschland; 8 Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg, Deutschland; 9 Uniklinik Dresden, Dresden, Deutschland; 10 Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; 11 Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668901

Hintergrund Das intrahepatische Cholangiokarzinom (iCC) ist auch nach kurativer Resektion, als der besten Therapieoption, weiterhin ein Tumor mit schlechter Langzeitprognose.

Methoden Retrospektive Analyse der prädiktiven Faktoren nach Resektion von intrahepatischen Cholangiokarzinomen in kurativer Intention an 10 deutschen Zentren über einen Zeitraum von 2004–2014.

Ergebnisse Insgesamt wurden nach Ausschluss von explorativen Laparotomie (n = 86) 512 Resektionen analysiert. Das 1-, 5- und 10-Jahresgesamtüberleben betrug 77%, 38% und 21%. In der multivariaten COX-Regressionsanalyse von insgesamt 21 signifikant prädiktiven-Faktoren aus der univariaten Analyse mittels Chi2, zeigten sich das postoperative Leberversagen (ISGLS 2/3) (HR 4,6; 95%-CI: 2,6–8,3; p < 0,001), ein präoperatives Kreatinin > 1,2 mg/dl (HR 1,7; 95%-CI: 1,1–2,9; p = 0,04), ein präoperativ erniedrigtes Hämoglobin (f < 11,6 g/dl, m < 13,5 g/dl) (HR 1,6; 95%-CI 1,2–2,3; p = 0,003) und ein positiver bzw. unklarer Nodalstatus (HR 1,8; 95%-CI 1,3–2,6; p < 0,001) als unabhängig prädiktive Faktoren für das Gesamtüberleben.

Schlussfolgerung Durch präoperatives Patient-Blood-Management, der Risikoerkennung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer eingeschränkten funktionellen Reservekapazität der Leber, können diese möglicherweise positiv selektiert oder prätherapeutisch optimiert werden. Dem präoperativen Staging von Lymphknotenmetastasen sowie der systematischen Lymphadenektomie im Rahmen von Resektionen von iCCs ist ein besonderes Augenmerk zu schenken.

Gastrointestinale Tumore: Molekulare und zellbiologische Grundlagen innovativer medikamentöser Therapieansätze 2 Freitag, 14. September 2018, 14:00 – 14:56, 22b

KV 264 Tumorsuppressorkandidat-3 (TUSC3) hemmt den Signalweg des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) im kolorektalen Karzinom

Autoren Gutting T¹, Merkel A¹, Höde P¹, Gaiser T², Röcken C³, Belle S¹, Ebert MP¹, Burgermeister E¹

Institut 1 II. Medizinische Klinik Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; 2 Institut für Pathologie Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; 3 Institut für Pathologie Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668902

Einleitung Nicht-Ansprechen auf Therapien mit Antikörpern (z. B. Cetuximab), die gegen den Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR) gerichtet sind, stellt ein Hindernis für die Behandlung von Patienten mit kolorektalem Karzi-

nom (KRK) dar. Tumorsuppressorkandidat-3 (TUSC3/N33) ist ein Teil des Enzymkomplexes der Oligosaccharyltransferase (OST) im endoplasmatischen Retikulum (ER), an der N-Glykosylierung sekretorischer und membran-gebundener Proteine beteiligt und im KRK häufig durch epigenetische Modifikation des Promoters stillgelegt.

Ziele Es ist bisher unklar, ob der EGFR ein therapeutisch nutzbares Zielprotein des TUSC3 darstellt. Eine Charakterisierung der regulatorischen Rolle des TUSC3 im EGFR Signalweg soll Aufschluss über zukünftige klinische Anwendungen geben.

Methodik Humane Zelllinien des KRKs wurden auf den Effekt von TUSC3 auf Expression, Lokalisation und Aktivität des EGFRs mittels Immunfluoreszenzmikroskopie, Fraktionierung und Durchflusszytometrie untersucht. Patientengewebe wurde anhand von Immunhistochemie gegen TUSC3 und EGFR gefärbt und mit klinischen Faktoren korreliert.

Ergebnisse TUSC3 hemmte die aktivierende Phosphorylierung des EGFRs, während siRNA *knock-down* dieselbe erhöhte. TUSC3 verringerte zudem die Lokalisation des EGFRs im Zellkern, ein negativ prognostischer Faktor in Tumoren, und förderte die N-Glykosylierung und Expression des EGFRs an der Plasmamembran, ein wesentlicher Beitrag zur effektiven Kontrolle der Abschaltbarkeit des Rezeptors. Insgesamt führte die Gegenwart von TUSC3 zum Zelltod dank einer Hemmung der nachgeschalteten Signalkaskaden unterhalb des EGFRs, u. a. Ras und Wnt, wichtige onkogene „driver“ des KRKs. Genomische Veränderungen in *TUSC3* und *EGFR* korrelierten mit einer verschlechterten Überlebensrate der Patienten. Die TUSC3 Proteinexpression wurde mit einer niedrigeren Proliferation (Ki67) sowie Ansprechen auf Cetuximab in einer kleinen Patientenkohorte assoziiert.

Schlussfolgerung TUSC3 könnte durch die Hemmung des EGFR-Signalwegs eine protektive Funktion in der Pathogenese bzw. einen neuartigen Ansatzpunkt in der Therapie des KRKs ausüben. Der epigenetisch-bedingte Verlust der TUSC3 Expression könnte als potentieller Biomarker zur Prognosebeurteilung entwickelt werden.

KV 265 Die Hemmung der Histon-Methyltransferase EHMT2 potenziert die antiproliferative Wirkung von HDAC Inhibitoren im kolorektalen Karzinom

Autoren Bamberg LV^{1,2}, Hinsenkamp I¹, Wandmacher M², Singh A², Betge J^{1,2}, Rindtorff N², Ebert MP¹, Boutros M², Burgermeister E¹, Zhan T^{1,2}

Institut 1 Universitätsmedizin Mannheim, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 DKFZ, Signalwege und Funktionelle Genomik, Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668903

Einleitung Histon-Deacetylasen (HDAC) regulieren die Transkription von Genen, indem sie die Bindungsstärke von DNA zu Histonen modifizieren. In gastrointestinalen Tumoren sind HDACs überexprimiert und spielen eine bedeutende Rolle in der Tumorphagenese. Jedoch zeigen klinische Studien, dass eine Monotherapie mit HDAC-Inhibitoren beim kolorektalen Karzinom (KRK) keinen Überlebensvorteil erwirkt.

Ziele Es sollen epigenetische Regulatoren identifiziert werden, deren funktionelle Depletion die antiproliferative Wirkung von HDAC Inhibitoren beim KRK verstärken können. Der Mechanismus dieser synergistischen Interaktion soll aufgeklärt und an translationalen Modellen des KRKs validiert werden.

Methodik Durchführung eines gepoolten CRISPR/Cas9 Knockout Screens mit einer fokussierten sgRNA Bibliothek gegen > 600 epigenetische Regulatoren in einer KRK-Zelllinie. Validierung der Kandidatengene mit deren pharmakologischen Inhibitoren in Kombination mit HDAC- Inhibitoren. Aufklärung des Mechanismus durch Analyse von Autophagie-, Apoptose- und Zellzyklusmarkern mittels Western Blot.

Ergebnisse Im CRISPR/Cas9 Screen wurden zwei spezifische Histonmethyltransferasen (EHMT1/2) identifiziert, deren Depletion die Wirkung von HDAC-Inhibitoren signifikant verstärken. Bioinformatische Analysen zeigten, dass die Expression der Kandidatengene beim KRK im Vergleich zum

normalen Darmgewebe deutlich erhöht ist. Die im Screen beobachtete synergistische Interaktion konnte mittels pharmakologischer Inhibitoren der Histomethyltransferasen in mehreren KRK-Zelllinien bestätigt werden. Der zugrunde liegende Mechanismus war eine parallele Induktion von Zellzyklusarrest (p21 und CyclinD1) und Autophagie (LC3B-II) durch die Kombinationstherapie.

Schlussfolgerung Die kombinierte Behandlung mit einem HDAC- und Histomethyltransferase-Inhibitor bewirkt eine synergistische Reduktion der Proliferation von KRK-Zellen. Der molekulare Mechanismus ist eine parallele Induktion zweier zentraler biologischer Prozesse, die das Wachstum von Zellen limitieren. Die Ergebnisse werden nun an translationalen Organoid-Modellen des KRKs validiert.

KV 266 *POLD1*-Mutationen sensitivieren kolorektale Tumorzellen auf ATR-Inhibitoren im Mausmodell

Autoren [Job A¹](#), [Tatura M¹](#), [Schäfer C¹](#), [Gress TM¹](#), [Buchholz M¹](#), [Gallmeier E¹](#)
Institut 1 Zentrum für Tumor- und Immunbiologie, Abteilung Gastroenterologie, Universitätsklinikum Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland
DOI [10.1055/s-0038-1668904](#)

Einleitung Die synthetisch letale Beziehung zwischen den DNA-Reparaturgenen *ATR* und *POLD1* wurde von uns bereits durch CRISPR/Cas9-vermittelte Generierung eines heterozygoten *POLD1*-Knockout-Modells in der kolorektalen Tumorzelllinie DLD-1 charakterisiert. Wir konnten u. a. zeigen, dass Zellen mit der *POLD1*-Mutation R689W in hemizygoter Form (*POLD1*^{R689W/-}) eine erhöhte Sensitivität gegenüber ATR-Inhibitoren aufweisen, während die *POLD1*-Mutationen G10V, R506H und S746I keinen Effekt zeigten.

Ziele Bestätigung unserer *in vitro* Ergebnisse der R689W-vermittelten Sensitivierung von Tumorzellen auf ATR-Inhibitoren in einem murinen Tumor-Xenograft-Modell *in vivo*.

Methodik Subkutane Induktion von Xenograft-Tumoren aus parentalen DLD-1 Zellen bzw. *POLD1*^{R689W/-} Zellen in Nacktmäuse und anschließende Behandlung der Tiere mit dem ATR-Inhibitor AZD6738 bzw. Vehikel über Magensonde.

Ergebnis AZD6738-behandelte weisen verglichen mit Vehikel-behandelten parentalen DLD-1 Tumoren nur ein leicht verringertes Wachstum auf. Ebenso weisen Vehikel-behandelte *POLD1*^{R689W/-}-Tumore nur ein leicht verringertes Wachstum auf. Im Gegensatz dazu zeigen AZD6738-behandelte *POLD1*^{R689W/-}-Tumore ein signifikant verringertes Wachstum.

Schlussfolgerung Unser *POLD1*-Knockout-Modell ermöglicht die pharmakogenetische Charakterisierung des Einflusses verschiedener *POLD1*-Mutationen auf das therapeutische Ansprechen *in vitro* und *in vivo*. Die hier präsentierten *in vivo* Ergebnisse untermauern unsere Hypothese weiter, dass spezifische *POLD1*-Mutationen als prädiktive Marker für ein Therapieansprechen auf ATR-Inhibitoren im kolorektalen Karzinom dienen könnten.

KV 267 Untersuchung des exosomal und frei zirkulierenden mircoRNA-Expressions-musters beim kolorektalen Karzinom und seinen Vorläuferläsionen

Autoren [Semaan A¹](#), [Kobily M¹](#), [Branchi V¹](#), [Lingohr P¹](#), [Kalf J¹](#), [Matthaei H¹](#)
Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland
DOI [10.1055/s-0038-1668905](#)

Hintergrund Das kolorektale Karzinom (CRC) gehört zu den häufigsten soliden Neoplasien weltweit. In den letzten Jahren wurden vielversprechende Ergebnisse bei der Diagnosestellung mithilfe von microRNA (miR) publiziert. Jedoch ist bis heute noch kein Biomarkerpanel in der klinischen Alltagsdiagnostik etabliert, was v. a. an einer fehlenden Sensitivität und Spezifität liegt. Exosomen könnten dazu beitragen, diese diagnostische Lücke zu schließen, da gezeigt werden konnte, dass sie den aktuellen Status einer Tumorzelle wider-

spiegeln. Daher verglichen wir das Expressionsmuster exosomaler und frei zirkulierender miR beim CRC und seinen Vorläuferläsionen.

Methodik In einer Kohorte von 23 therapie-naiven CRC Patienten, 20 Adenompatienten und 26 Kontrollpatienten der Universitätsklinik Bonn wurde parallel das Expressionsmuster von 12 miRNAs im Serum und in Exosomen mittels quantitativer PCR untersucht und verglichen.

Ergebnisse Der Großteil an zirkulierender miR ist in Exosomen gebunden (1605,0 ng/100 µl vs. 994,9 ng/100 µl, $p < 0,001$) und es zeigt sich ein sukzessiver Anstieg der exosomalen miR Konzentration von der Kontroll- zu der Karzinomgruppe (Kontrolle: 1327 ng/100 µl, Adenome: 1537 ng/100 µl; CRC 1977 ng/100 µl, $p = 0,003$). Des Weiteren zeigt die CRC Gruppe in Exosomen signifikant höhere miR-Spiegel (miR-34, $p = 0,012$) bzw. niedrigere miR-Spiegel (miR-16, $p = 0,024$; miR-23, $p = 0,043$) gegenüber der Kontrollgruppe, wohingegen kein Unterschied in der miR-Konzentration in der Serumgruppe gemessen wurde.

Schlussfolgerung Ein Großteil der zirkulierenden miR ist in Exosomen gebunden. Daher besitzen diese Vesikel und ihr Cargo das Potential, sensitive und spezifische Biomarkerpanels in der CRC-Diagnostik zu etablieren. Weitere groß angelegte und prospektive Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu validieren und weiter zu beleuchten.

KV 268 PPARgamma verändert die Balance intestinaler Makrophagen und reduziert die Tumormast in KRAS-mutierten Mäusen

Autoren [Gutting T¹](#), [Weber C¹](#), [Weidner P¹](#), [Herweck F¹](#), [Henn S¹](#), [Yin S²](#), [Kzhyshkowska J²](#), [Janssen KP³](#), [Reindl W¹](#), [Ebert MP¹](#), [Burgermeister E¹](#)
Institut 1 Uniklinik Mannheim, II. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Abteilung für Angeborene Immunabwehr und Toleranz des Instituts für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim, Deutschland; 3 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Chirurgische Klinik, München, Deutschland
DOI [10.1055/s-0038-1668906](#)

Einleitung RAS-Mutationen gehören zu den häufigsten Mutationen bei Darmkrebspatienten und haben therapeutische Konsequenzen. Der Transkriptionsfaktor PPARgamma spielt eine noch unbekannte Rolle bei der Entwicklung serratierter Läsionen der kolorektalen Karzinogenese, die durch Überexpression des humanen, mutierten KRAS Onkogens im Darmepithel der Maus ausgelöst werden kann.

Ziele Eine morphologische und immunphänotypische Charakterisierung des Tumormodells soll grundlegende Einflüsse von PPARgamma auf KRAS-getriebene Läsionen des GI-Trakts und einhergehende Veränderungen des Tumormikromilieus offenbaren, mit dem Ziel, künftige Immuntherapien zu verbessern.

Methodik In C57BL/6J-Mäusen wurde epithelial *KRAS*^{V12G} exprimiert und *PPARg* deletiert. Wildtyp (WT) und *KRAS*^{V12G}-Tiere wurden mit dem PPARgamma-Liganden Rosiglitazon behandelt. Gewebe wurde per H.E.-Färbung, IHC oder qPCR untersucht. Primäre Lamina-Propria-Leukozyten (LPL) wurden *ex-vivo* behandelt und analysiert.

Ergebnisse Der zusätzliche *PPARg* KO verstärkte die durch humanes *KRAS*^{V12G} induzierte Entwicklung von Hyperplasie, transmuraler Inflammation, serratierter Adenome und hyperplastischer Polypen. Die Infiltration durch F4/80+, Cd3+ und Foxp3+ Zellen war in *Pparg* KO gegenüber *KRAS*-mutierten und WT-Tieren verstärkt. *Ex vivo* qPCR-Analysen ergaben eine Th2-Immunantwort mit Reduktion der iNOS-Expression. In den Läsionen zeigte sich in *KRAS*-mutierten Tieren eine Abnahme der Cd8+ Zellen. Die therapeutische PPARgamma-Aktivierung führte zur Hemmung des Tumorstadiums, bestimmt durch H.E.-Pathologie und Ki-67-Färbungen. Es kam zu einer Zunahme iNOS+ Zellen bei einer Reduktion von M2-Makrophagen und *Il4* mRNA in der Mukosa. Gleichzeitig erhöhte sich die Expression von *Cxcl10*. Die Reduktion von *Il4* durch Rosiglitazon konnte *ex vivo* in LPL-Zellen bestätigt werden.

Schlussfolgerung Die durch *KRAS*^{V12G} induzierte Immunevasion und Entwicklung serratierter Läsionen wurde durch einen zusätzlichen *Pparg* KO weiter verstärkt. Eine pharmakologische PPAR-gamma-Aktivierung vermag die Immunevasion teilweise zu einer pro-inflammatorischen Anti-Tumor-Reaktion umzukehren. Durch Veränderung des Tumormikromilieus kann sich zusätzlich zu einer Proliferationshemmung eine positive Beeinflussung von Immuntherapien ergeben.

KV 269 Identifizierung und Charakterisierung von Mutationen der Proteinkinase CK1delta im colorektalen Karzinom und im Pankreaskarzinom

Autoren Bischof J¹, Richter J¹, Ianes C¹, Leithäuser F², Henne-Bruns D¹, Kornmann M¹, Knippschild U¹

Institut 1 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie, Ulm, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Ulm, Institut für Pathologie, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668907

Einleitung Aufgrund der schlechten Prognose verschiedener Tumorerkrankungen ist es von enormer Bedeutung, die Tumorgenese und -progression auf molekularer Ebene zu verstehen und an neuartigen Therapieansätzen zu arbeiten. In den letzten Jahren wurden die Mitglieder der CK1-Familie verstärkt als Zielmoleküle für neue Therapieansätze untersucht. Diese Proteinkinasen sind von Bedeutung in der Regulation vieler zellulärer Prozesse wie Proliferation, Differenzierung oder Apoptose. Veränderungen in der Expression bzw. Aktivität von CK1-Isoformen sowie Mutationen derselben können daher unmittelbar mit der Tumorgenese in Verbindung stehen.

Ziele Mutationen in der CK1δ-codierenden Sequenz werden häufig in Tumorzellen gefunden. Im Rahmen unserer aktuellen Studie charakterisieren wir die Auswirkungen der Mutationen von CK1δ auf die Kinaseaktivität sowie auf das onkogene Potenzial.

Methodik CK1δ-Mutanten, die im colorektalen oder im Pankreaskarzinom identifiziert wurden, wurden rekombinant hergestellt und anschließend anhand ihrer enzymkinetischen Parameter miteinander verglichen. Eine Teilgruppe der untersuchten CK1δ-Mutanten wurde für weitere Analysen außerdem bereits in etablierten Tumorzelllinien stabil überexprimiert. Die Effekte dieser Mutanten auf die Tumorzellproliferation wurde in Colony-Formation-Assays in Zellkultur sowie in einem subkutanen Maus-Xenotransplantationsmodell *in vivo* untersucht.

Ergebnis Die kinetischen Analysen der CK1δ-Mutanten ergaben, dass die Aktivität der meisten Mutanten mit der des CK1δ Wildtyps vergleichbar oder schwächer ist. Die Mutante CK1δ^{T67S} zeigte in den durchgeführten *in vitro* Analysen jedoch eine deutlich gesteigerte Aktivität. Die Überexpression dieser Mutante in einer etablierten colorektalen Tumorzelllinie führte zu gesteigerter Zellproliferation und gesteigertem onkogenem Potenzial. Im verwendeten Xenotransplantationsmodell zeigten Zellen, welche die CK1δ^{T67S}-Mutante überexprimierten, im Vergleich mit Kontrollzellen außerdem ein deutlich verstärktes Tumorstadium.

Schlussfolgerung Mutationen in CK1δ können zu erhöhter Kinaseaktivität und zu verstärktem Tumorstadium führen. Dies stützt die Annahme, dass CK1 Isoformen interessante neue Zielmoleküle für die Behandlung von Krebserkrankungen darstellen.

KV 270 PRIM1 als Zielstruktur für neue Therapieansätze in gastrointestinalen Tumoren

Autoren Job A¹, Schmitt LM¹, Wenserski L von¹, Lankat-Buttgereit B¹, Gress TM¹, Buchholz M¹, Gallmeier E¹

Institut 1 Zentrum für Tumor- und Immunbiologie, Abteilung Gastroenterologie, Universitätsklinikum Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668908

Einleitung *PRIM1* codiert für die katalytische Untereinheit der Primase, die als Polymerase alpha/Primase-Komplex für die Initiierung der DNA-Replikation verantwortlich ist. In gastrointestinalen Tumoren wurden bereits Beeinträchtigungen anderer Replikationspolymerasen (z. B. durch *POLD1*-Mutationen) beschrieben, die über eine Sensitivierung auf ATR-Inhibitoren als therapeutische Zielstrukturen dienen könnten. Dies legt nahe, dass auch die von uns identifizierte synthetisch letale Beziehung zwischen *ATR* und *PRIM1* eine Sensitivierung auf ATR-Inhibitoren bewirken könnte.

Ziele Charakterisierung der synthetisch letalen Beziehung zwischen *ATR* und *PRIM1*.

Methodik Proliferationsassays in colorektalen Tumorzellen zur Untersuchung des Einflusses einer genetisch oder chemisch induzierten *ATR*-Hemmung nach siRNA-vermittelter *PRIM1*-Depletion. Durchflusszytometrie, Immunoblotting und Immunzytochemie zur mechanistischen Charakterisierung der synthetisch letalen Beziehung zwischen *PRIM1* und *ATR* im Hinblick auf Zellzyklus, Apoptose und DNA-Schädigung.

Ergebnis Die synthetisch letale Beziehung zwischen *ATR* und *PRIM1* bestätigte sich durch eine signifikante Proliferationsinhibition in *PRIM1*-depletierten Zellen sowohl nach genetischer Inaktivierung von *ATR* als auch nach chemischer Hemmung von *ATR* durch spezifische Inhibitoren. Mechanistisch ließen sich diese Effekte auf Zellzyklusveränderungen im Sinne einer S-Phase-Stasis und Wee1-vermittelte, Caspase-8-abhängige Apoptose ohne messbare Zunahme an DNA-Schäden zurückführen.

Schlussfolgerung Die hier charakterisierte synthetische Letalität zwischen *ATR* und *PRIM1* legt nahe, dass neben *POLD1* auch *PRIM1* oder weitere Komponenten des Polymerase alpha/Primase-Komplexes als Zielstrukturen für ATR-Inhibitor-basierte, individualisierte Tumorthapieansätze dienen könnten.

Ösophagus- und Magenkarzinom: Staging, multimodale Therapie und Outcome

Freitag, 14. September 2018, 10:45 – 11:41, 21a

KV 271 Gender-spezifische Unterschiede im frühpostoperativen und Langzeit-onkochirurgischen Outcome beim Magenkarzinom im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie

Autoren Mahendran P¹, Ptok H¹, Steinert R², Wolff S¹, Otto R³, Lippert H³, Gastingier I³, Meyer F¹

Institut 1 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland; 2 St Joseph Hospital, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Salzkotten, Deutschland; 3 Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg, AN-Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668909

Ziel Untersuchung geschl.-spezif. Unterschiede im frühpostop. & Langzeit-onkochir. Outcome mittels prospektiver multizentr. Beob.-Studie hinsichtlich der chir. Qual.-Sicherung.

Methode Von 2007 – 2009 wurden 2.897 Patienten mit primärem Magen-Ca erfasst. Patienten-/Befund-/Diagnostik-/Therapie- & Prognose-assoziierte Aspekte wurden genderspezifisch uni-/multivariat getestet.

Ergebnisse Männer waren jünger als Frauen (Ø-Alter: 67,7 vs. 70,3 Jahre; $P < 0,001$), wiesen häufiger eine Dysphagie ($P < 0,009$), einen intestinalen Typ n. Laurén ($P < 0,001$) sowie eine ASA-III-Einstufung ($P < 0,017$) auf. Signifikante

Risikofaktoren waren höherer Alk.-Konsum, Nik.-Abusus & pulm. Ereignisse. Der kardioösophageale Übergang wurde als Tu-Lokalisation häufiger detektiert ($P < 0,001$). Sowohl OP-Dauer als auch Verweildauer im Krankenhaus waren signifikant länger.

Frauen hingegen hatten häufiger OB-Schmerzen/Erbrechen sowie einen diffusen & Mischtyp n. Laurén ($P < 0,001$). Sie waren adipöser & weniger anfällig für allg. Komplikationen ($P < 0,001$).

Hinsichtlich der Morbidität waren transthorakal erw. Gastrektomie, Tu-Lokalisation (Kardia), höherer ASA-Score, M1-Status, längere OP-/Verweildauer signif. Einfl.-Faktoren. Bezüglich Letalität hatten Männer mit Mischtyp, nicht erreichtem R0-Resekt.-Status & Komplikation im hohen Alter ein höheres Sterberisiko.

5-Jahres-„overall-survival“ (OS), „disease-free-survival“ (DFS) & -Lokalrezidivrate (LRR) lagen bei 35,5/48,1/4,3%. Im OS/DFS zeigten Männer bzw. Frauen mit Komplikationen ein schlechteres med. Überleben als ohne ($P < 0,001$). Männer hatten ein signif. schlechteres med. DFS als Frauen (48,6 vs. 71,2 Monate). Auf die LRR hatte das Geschlecht keinen signif. Einfluss.

Multivariat waren im OS das männl. Geschlecht, hohes Alter, Dysphagie, diff. & Mischtyp n. Laurén, nicht erreichter R0-Resekt.-Status, höheres UICC-Stadium & Komplikationen signif. neg. Einfl.-Faktoren. Männer mit Komplikationen im hohen Alter, höherem UICC-Stadium, Dysphagie, Erbrechen & Mischtyp n. Laurén hatten einen signif. Einfluss auf das DFS. Ein höheres UICC-Stadium zeigte sich signifikant mit der LRR assoziiert.

Schlussfolgerung Das Magen-Ca erscheint eine gendermed. relevante Tu-Entität mit unterschiedlichen Prognoseaspekten zugunsten des weibl. Geschlechts zu sein.

KV 272 Klinische Auswirkungen von Under- oder Overstaging beim Magenkarzinom

Autoren Reincke C¹, Wandhöfer C¹, Niedergethmann M¹

Institut 1 Alfried Krupp Krankenhaus, Allgemein-/Viszeralchirurgie, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668910

Einleitung Laut Magenkarzinom-Leitlinie verbessert die Kombination aus EUS und CT die Stagingaussage gegenüber den Einzeluntersuchungen. Langfristige negative Folgen eines Understaging (US) wurden in Studien dokumentiert.

Ziel Klärung, ob es kurzfristige postoperative Folgen einer Stagingfehlschätzung gibt.

Methodik 2013–2017 erfolgten 110 Magenresektionen im Alfried Krupp Krankenhaus und wurden in einer prospektiven Datenbank erfasst. 67 Fälle mit Adenokarzinom wurden auf das Vorliegen von Overstaging (OS) und US untersucht. Bei US erfolgte bei uT1/2 die primäre OP (prim OP), obwohl bei pT3/4 eine nCTx notwendig gewesen wäre. Patienten mit OS erhielten eine nCTx, die bei ypT1/2 mit schlechtem Ansprechen auf die CTx (Regression nach Becker 2/3) nicht notwendig gewesen wäre.

Ergebnis 37/67 Patienten erhielten eine prim OP. 20/37 waren pT1/2. 17/37 waren pT3/4 und wurden auf ein US untersucht. Bei 11/17 lag eine individuelle Entscheidung zur prim OP vor (z. B. Blutung). Bei 6/17 zeigte sich ein US mit einer Krankenhausverweildauer (KHVD) von im Median (Mdn) 15 Tagen (d) und eine Intensivpflichtigkeit (INT) von 1 d. Nach prim OP trat eine KHVD von 14 d und eine INT von 3 d Mdn auf. Die Rate an schweren postoperativen Komplikationen (Clavien Dindo ≥ 3) lag bei Patienten mit US bei 33% und bei den übrigen prim OP bei 23%. 30/67 Patienten erhielten eine nCTx. 21/30 waren ypT3/4. 5 der übrigen 9 Patienten zeigten ein ypT0–2 mit gutem Ansprechen auf die CTx (Becker 1a/1b). Ein schlechtes Ansprechen (Becker 2/3), als OS gewertet, lag in 4/9 Fällen vor mit einer KHVD von 14 d und einer INT von 1,5 d Mdn. Alle nCTx-Patienten zeigten eine KHVD von 13 d, eine INT von 2 d Mdn. Schwere Komplikationen zeigten 2/4 mit OS, bei den übrigen Patienten mit nCTx 35%.

Schlussfolgerung Der Anteil an OS betrug 13% (4/30), an US 16% (6/37). Patienten mit US zeigten mehr schwere Komplikationen als die übrigen prim

OP Patienten ohne Einfluss auf die KHVD/INT. Patienten mit OS zeigten eine höhere Komplikationsrate als andere mit nCTx ohne Einfluss auf die KHVD/INT. Patienten mit OS hatten 50% schwere Komplikationen im Vergleich zu 17,6% nach prim OP ($p = 0,13$). Die Rate an OS ist in unserem Krankengut niedrig, dennoch führt OS zu einem komplikativeren postoperativen Verlauf.

KV 273 Gentechnisch modifizierte mesenchymale Stromazellen (MSC) zur Behandlung fortgeschrittener Adenokarzinome – vom präklinischen Konzept zur klinischen Phase I/II Studie

Autoren Nieß H¹, Einem J von², Thomas M¹, Bruns C³, Günther C⁴, Huss R⁴, Nelson P⁵, Heinemann V², Werner J¹, Angele M¹

Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München, Deutschland; 2 Medizinische Klinik III, Klinikum der Universität München, München, Deutschland; 3 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; 4 Apech GmbH, München, Deutschland; 5 Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668911

Einleitung Stromagewebe ist Adenokarzinomen verschiedener Entitäten gemein. Dieses wird v. a. von nicht malignen Zellen gebildet, die von Tumorzellen angelockt und integriert werden. MSCs sind Vorläufer einer Vielzahl dieser Stromazellen und zum aktiven Homing aus der Zirkulation befähigt. Dies legt die Verwendung von MSCs als Therapievehikel nahe, da (1) Therapeutika spezifisch und tief in den Tumor eingebracht und (2) diese potentiell bei unterschiedlichen Stroma-bildenden Karzinomen, unabhängig von Ursprungsorgan und Therapieresistenz eingesetzt werden könnte.

Material und Methoden Wir etablierten transgene MSC-Linien mit Expression von Reportergenen (GFP/RFP) bzw. „Suizidgen“ (HSV-Tk) unter Kontrolle von Promotern, die potentiell nach Tumor-Homing aktiviert werden. Tumor-Tropismus, Tumor-spezifische Genaktivierung und Therapieeffizienz der transgenen MSCs untersuchten wir in Tiermodellen zum HCC, Pankreas-, und hep. met. Kolonkarzinom. Schließlich erprobten wir im Rahmen der prospektiven, einarmigen, monozentrischen „TREAT-ME1“ Studie, die Sicherheit und Effektivität GMP-gerecht produzierter, autologer, gentechnisch modifizierter MSCs in Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen und konnten somit die erste Studie dieser Art am Menschen durchführen.

Ergebnisse MSCs zeigten im Tiermodell starken Tropismus zu orthotop wachsenden Tumoren und durch die Promoterkontrolle konnte eine hoch tumorspezifische Genexpression nach Homing erzielt werden. Die Suizidgen-tragenden MSCs bewirkten durch HSV-Tk vermittelte Umwandlung der Prodrug Ganciclovir in seine toxische Form in Tiermodellen eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums. Bei den insgesamt sechs behandelten Patienten, die MSCs und GCV in eskalierenden Dosen erhielten, traten keine schweren Adverse Events (SAE) auf. In dem bezüglich gleichzeitig verabreichter Chemotherapien unkontrollierten Patientengut konnte in 4/6 Patienten eine stabile disease im 3-monatigen Follow-up erreicht werden.

Diskussion MSCs sind zur gezielten Überbringung von Krebstherapie geeignet und können mit großer Sicherheit am Menschen eingesetzt werden. Ihre weitere Erforschung, insbesondere bezüglich Strategien zur Steigerung der Therapieeffektivität, aber auch potentieller Langzeitfolgen sollte intensiv vorangetrieben werden.

KV 274 Regressionsgrad und Tumormarkerverlauf nach intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie beim Kardia- und Magenkarzinom

Autoren Ganschow P¹, Hoffmann L¹, Schulz C², Lampert C¹, Stintzing S², Heinemann V², Werner J¹, Angele M¹

Institut 1 Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 2 Ludwig-

Maximilians-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668912

Hintergrund Ein multimodales Behandlungskonzept hat sich als Standard in der Therapie des lokal fortgeschrittenen Kardia- und Magenkarzinoms etabliert.

Der Regressionsgrad nach neoadjuvanter Therapie dient dabei als möglicher Parameter für das Therapieansprechen und als Surrogat für das Gesamt-Outcome. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine intensiviertere neoadjuvante Therapie im Rahmen der NeoFLOT-Studie, Therapie mit 6 präoperativen Zyklen FLOT, im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie zu keiner Erhöhung der postoperativen Morbidität und Mortalität führt.

Aus therapeutischer Sicht stellt sich die Frage, ob die Therapieintensivierung zu einer Verbesserung des Tumoransprechens führt.

Methoden Ausgewertet wurden der Regressionsgrad nach Becker-Ott sowie der Tumormarkerverlauf bei 49 Patienten nach einer intensivierten Chemotherapie im Rahmen der NeoFLOT-Studie. Verglichen wurden die Ergebnisse mit dem Regressionsgrad sowie dem Tumormarkerverlauf von 56 von insgesamt 135 Patienten mit einem Kardia- oder Magenkarzinom, die zwischen 2002 und 2014 am Klinikum Großhadern nach neoadjuvanter Chemotherapie operativ behandelt wurden.

Ergebnisse Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass der Anteil von Patienten mit einem Regressionsgrad 1a nach intensivierter neoadjuvanter Chemotherapie höher ist als nach einer konventionellen Therapie (18,37 vs. 7,14%) ist. Fasst man die Regressionsgrade 1a und b zusammen, ist hier der Anteil in der NeoFLOT-Gruppe im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie immer noch leicht höher (38,78 vs. 35,71%).

Betrachtet man die Entwicklung der Tumormarker CEA und CA 19–9, so zeigt sich in der NeoFLOT-Gruppe posttherapeutischer ein größerer Abfall als in der konventionell behandelten Gruppe (98,15 & 66,98% vs. 54,38 & 37,67%).

Schlussfolgerung Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung zeigen, dass der Anteil der Patienten mit einem optimalen Therapieansprechen nach einer intensivierten Chemotherapie höher liegt. Dies suggeriert, dass die Therapie-Intensivierung auch einen positiven Effekt auf das Gesamt-Überleben hat ohne die perioperative Morbidität zu erhöhen.

KV 275 Zirkulierende Tumorzellen bei Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus während der multimodalen Therapie

Autoren Kuvendjiska J¹, Kulemann B², Hoepfner J², Martini V²

Institut 1 Uniklinik Freiburg, Allgemein und Viszeralchirurgie, Freiburg, Deutschland; 2 Uniklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668913

Einleitung Mehr als 60% der kurativ operierten Patienten mit Ösophaguskarzinom entwickeln im Verlauf ein Rezidiv oder Metastasen, welche möglicherweise durch zirkulierende Tumorzellen (CTC) verursacht sein könnten. Aktuell ist wenig über die Rolle von CTCs bei Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus bekannt. Reeh et al. konnten CTCs in ca. 20% der Patienten mit Adenokarzinom bei Erstdiagnose identifizieren. Diese Patienten zeigten ein kürzeres Gesamt- und rezidivfreies Überleben.

Ziele Ziel dieser Pilotstudie war die Untersuchung von CTCs bei Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus im zeitlichen Verlauf der multimodalen Therapie. Diese Studie stellt eine Pilotstudie der ESO-CTC Studie dar, die als Begleitprojekt der ESOPEC-Studie das Auftreten von CTCs untersucht.

Methodik Es wurden 20 Patienten mit nicht metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus bei der Erstdiagnose eingeschlossen. Alle Patienten befanden sich in einem operablen Stadium und wurden mit einem multimodalen Therapiekonzept behandelt. Es erfolgten Blutabnahmen vor dem Beginn der neoadjuvanter Therapie, vor der Operation und nach der Operation. Die Isolierung der zirkulierenden Tumorzellen (CTC) erfolgte mit CellSearch[®] und ScreenCell[®]. Die Analyse mittels CellSearch[®] erfolgte durch die Firma Janssen

Diagnostics in Belgien. Die CTC-Isolierung durch ScreenCell[®] erfolgte in der Universitätsklinik Freiburg. Es wurde der Anzahl an CTCs sowie Morphologie während des Verlaufs der Therapie untersucht.

Ergebnisse Die Anzahl an CTC-positiven Patienten (ScreenCell[®]) zeigte eine steigende Tendenz (ohne statistische Signifikanz) nach der neoadjuvanter Therapie (vor der neoadjuvanter Therapie: 30%, nach der neoadjuvanter Therapie: 60%, nach der Operation: 62%). Ebenfalls konnten wir einen Anstieg der Anzahl an CTCs/ml nach der neoadjuvanter Therapie feststellen. Mikroskopisch zeigten die CTCs eine morphologische Vielfalt.

Schlussfolgerung Vergleichbar mit der Studie von Reeh et al. ließ sich in unserer Studie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in rund 30% der Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus zirkulierende Tumorzellen nachweisen. Nach der neoadjuvanter Therapie beobachteten wir jedoch eine steigende Tendenz an CTC-positiven Patienten und der Anzahl an CTCs/ml.

KV 276 Hereditäres diffuses Magenkarzinom – erste deutsche Registerstudie

Autoren Hüneburg R^{1,2}, Marwitz T^{1,2}, Heling D^{1,2}, Pantelis D^{2,3}, Spier I^{2,4}, Steinke-Lange V⁵, Holinski-Feder E⁵, Kalf J^{2,3}, Aretz S^{2,4}, Nattermann J^{1,2}, Strassburg CP^{1,2}

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für erbliche Tumorsyndrome, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik, Bonn, Deutschland; 5 Medizinisch Genetisches Zentrum, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668914

Einleitung Das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) ist eine autosomal-dominante Prädisposition für diffuse oder siegelringzellig-differenzierte Magenkarzinome. Ursächlich hierfür sind Keimbahn-Mutationen des CDH1-Gens, welches für das Zelladhäsionsprotein E-Cadherin codiert. Bei Mutationsträgern wird das kumulative Risiko für ein diffuses Magenkarzinom bis zum 80. Lebensjahr auf 67% bei Männern und auf 56% bei Frauen geschätzt, bei einem durchschnittlichen Alter der Krebsmanifestation von 37 Jahren und einer 5-Jahres Überlebensrate von unter 20%. Mutationsträger entwickeln oft schon in jungen Jahren typische, oft multifokale und endoskopisch nicht erkennbare Siegelringzellkarzinome in der Magenmukosa und sollten deswegen vor dem 30. Lebensjahr prophylaktisch gastrektomiert werden. Das Risiko für die Entwicklung eines lobulären Mamma-Karzinoms beträgt bei Frauen 40%.

Ziele Multizentrische prospektive Erfassung und Charakterisierung der Erkrankung und entsprechenden Tumorrisiken.

Methoden Erfassung von Patienten mit gesicherter CDH1-Mutation mit Dokumentation der biometrischen Daten, endoskopischen Untersuchungen, Operation und Histologie.

Ergebnis Es wurden 51 Mutationsträger aus 30 Familien in die Studie eingeschlossen, hiervon 34 (67%) weiblich und 17 männlich (33%). Bei 34 (67%) der Patienten wurde ein Magenkarzinom nachgewiesen (männlich 10/17 (58%); weiblich 24/34 (71%)). 5/34 (15%) Frauen erkrankten an einem Mamma-Karzinom vom lobulären Typ. Das mittlere Alter bei Tumordiagnose betrug 46 Jahre (18–83). Bei 10 Patienten wurde aufgrund von Symptomen die Magenkarzinomdiagnose gestellt. Eine Gastrektomie erfolgte bei 33 Patienten. Bei 23/33 (70%) zeigte sich im Gastrektomiepräparat ein Magenkarzinom. Die Karzinome im Rahmen der prophylaktischen Gastrektomie zeigten sich in der Regel in frühen Tumorstadien (pT1a, pTis 52%). Bei 3/23 zeigte sich ein positiver Nodalstatus. Bei 24% der Patienten mit Magenkarzinom wurde eine Infektion mit Helicobacter pylori nachgewiesen. Die Karzinome waren vor allem im Corpus (13/23; 65%) lokalisiert.

Schlussfolgerung Patienten mit einer CDH1-Mutation haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für Magen- und Mammakarzinome. Bei erfolgter prophylaktischer Operation zeigen sich günstige Tumorstadien.

KV 277 Aus den Deutschen Krebsregistern Erste Erfahrungen aus einem Zusammenschluss regionaler Krebsregister-Daten hinsichtlich Demografie und Behandlung von Tumoren des Ösophagus und Magens in Deutschland

Autoren Hummel R¹, Thomaschewski M¹, Kopeleva O¹, Barlag H², Keck T¹, Wellner U¹, German Cancer Registries Group

Institut 1 Universität Lübeck, Klinik für Chirurgie, Lübeck, Deutschland; 2 Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668915

Einleitung Kritisch für eine Verbesserung der Gesundheitsversorgung ist ein kontinuierliches Monitoring der Behandlungsergebnisse. In diesem Zusammenhang wurde in Deutschland seit 2013 eine steigende Anzahl von Krebsregistern etabliert, deren Hauptziele unter anderem Qualitätskontrolle oder Evaluation des klinischen Outcomes umfassen. Die ADT (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.) strebt einen Zusammenschluss von regionalen Krebsregistern in ein Bundesweites Krebsregister an.

Ziele Die vorliegenden Arbeit analysierte erstmals Daten von > 100 000 Patienten mit der Diagnose eines Ösophagus- oder Magenkarzinoms.

Methodik Im Rahmen des Deutschen Krebskongresses 2018 wurden Daten aller regionalen Krebsregister auf freiwilliger Basis angefragt. Nach Aufbereitung der Daten umfasste die Analyse demographische Aspekte und Behandlungsmodalitäten. Ösophagus-/Magen- und AEG-Tumore wurden separat ausgewertet.

Ergebnis Zwischen 2000 und 2016 wurden 101 559 Patienten mit Tumoren des Ösophagus/Magens gemeldet, was ca. einem Viertel aller erwarteten Krebsfälle in Deutschland in diesem Zeitraum entspricht. Die Datenqualität und -Vollständigkeit verbesserte sich über die Zeit. Inzidenzen von Ösophagus- und AEG-Tumoren stiegen, die von Magenkarzinomen gingen zurück. Das mediane Alter der Patienten nahm in allen drei Entitäten zu und unterschied sich zwischen den Entitäten mit den ältesten Patienten beim Magenkarzinom. Behandlungsmuster veränderten sich ebenfalls mit einer klaren Zunahme neoadjuvanter Behandlungen in allen Tumortypen. Zudem nahm die kurativ intendierte Chirurgie im Verlauf zu und erreichte ca. 60/50/25% bei Magenkarzinomen, bei AEG- und Adenokarzinomen des Ösophagus, und beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Eine Analyse der stadienabhängigen Therapie bestätigte höhere Raten kurativ intendierter chirurgischer Ansätze in frühen Tumorstadien, und zunehmende Neoadjuvanz in höheren Tumorstadien.

Schlussfolgerung Der Zusammenschluss regionaler Krebsregister eröffnet die Möglichkeit, große Populations-basierte Kollektive z. B. für Qualitätskontrollen oder Überwachung des Outcomes zu analysieren. Zudem können Subgruppenanalysen wichtige Einblicke in klinisch relevante Fragestellungen wie z. B. Therapievergleiche erlauben.

Ösophagus- und Magenkarzinom: Therapierrelevante Grundlagenforschung

Freitag, 14. September 2018, 12:40 – 13:52, 22b

KV 278 Curcumin induziert in Zellen des ösophagealen Adenokarzinoms die Apoptose und führt zu einem verstärkten Ansprechen gegenüber Cisplatin

Autoren Thieme R¹, Michiels F¹, Rofls F¹, Niebisch S¹, Mehdorn M¹, Lyros O¹, Moulla Y¹, Eichfeld U¹, Dietrich A¹, Jansen-Winkeln B¹, Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668916

Curcumin stammt aus dem Rhizom von *Curcuma longa* und hat anti-inflammatorische und anti-proliferative Eigenschaften auf Krebszellen. Seine Wir-

kung entfaltet Curcumin u. a. durch eine Deaktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB. Inflammatorische Prozesse scheinen das ösophageale Adenokarzinom in seiner Progression zu begünstigen und zu fördern. Das Erreichen eines anti-inflammatorischen Milieus könnte daher dieser Entwicklung entgegenwirken und die Sensitivität gegenüber Chemotherapeutika erhöhen.

Bei vier ösophagealen Adenokarzinomzelllinien (OE33, OE19, SK-GT-4 und FLO1) wurden die IC₅₀-Werte mittels Proliferationsassay untersucht. Die Induktion der Apoptose wurde mittels Annexin V und Propidiumiodid im FACS sowie mittels PARP im Western Blot analysiert.

Alle vier ösophageale Adenokarzinomzelllinien zeigten eine Verminderung der Proliferation mit zunehmender Curcuminkonzentration nach 48 h und erreichten IC₅₀-Werte von 10 – 15 μM. Unter 25 μM Curcumin kommt es nach 48 h und 72 h zu einer Abnahme von PARP, welches im Rahmen der Apoptose gespalten wird. Mittels FACS Analyse ließ sich zeigen, dass in OE33, OE19 und FLO1 Zellen die Apoptose konzentrationsabhängig induziert wurde, wohingegen in SK-GT-4 Zellen im untersuchten Zeitraum (24 h und 48 h) keine Induktion der Apoptose induziert werden konnte. Eine simultane Behandlung mit Curcumin und Cisplatin führte in FLO1 Zellen zu einer verstärkten Inhibition der Proliferation gegenüber einer Behandlung mit den Einzelsubstanzen. Wir konnten zeigen, dass Curcumin auf vier unterschiedliche Zelllinien des ösophagealen Adenokarzinoms zelllinienspezifisch die Apoptose induzieren sowie die Chemosensitivität gegenüber Cisplatin forcieren kann. Fortführend muss die endogene Aktivierung von NFκB (Inflammation) in den vier Zelllinien und in primären ösophagealen Adenokarzinomen besser untersucht werden, da unsere Ergebnisse auf eine heterogene Aktivität dieses Transkriptionsfaktors hinweisen.

KV 279 Dickkopf-1 induziert Tumorprogression und Metastasierung via Akt-phosphorylierung im Barrett-assoziierten ösophagealen Adenokarzinom

Autoren Lyros O¹, Lamprecht AK¹, Nie L², Thieme R¹, Götzel K¹, Gasparri M³, Hassler G³, Rafiee P², Shaker R², Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland; 2 Medical College of Wisconsin, Division of Gastroenterology & Hepatology, Milwaukee, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Medical College of Wisconsin, Division of Cardiothoracic Surgery, Milwaukee, Vereinigte Staaten von Amerika
DOI 10.1055/s-0038-1668917

Hintergrund Trotz multi-modalen Therapiekonzepte hat das ösophageale Adenokarzinom (EAC) eine schlechte Prognose, da es hohe Rezidivraten aufgrund frühzeitiger lymphatischer oder systemischer Mikrometastasierung zeigt. Das Gen Dickkopf-1 (DKK1) trägt den Code für ein Sekretionsprotein, welches die Aktivierung des Wnt/β-catenin Signalwegs explizit blockiert. Für das DKK1-Signalmolekül konnte sowohl eine onkogene als auch eine tumorhemmende Wirkung in der Pathogenese anderer humaner Tumore gezeigt werden. Die Rolle vom DKK1-Signalmolekül beim EAC ist noch nicht hinreichend definiert.

Materialien & Methoden Wir untersuchten die DKK1-Proteinexpression in resezierten Gewebeproben von Patienten mit EAC mittels qRT-PCR und Immunhistochemie. Die Funktion von DKK1 wurde in der ösophagealen Adenokarzinomzelllinie OE33 durch Behandlung mit rekombinantem rhDKK1 sowie mittels spezifischem siRNA-vermitteltem Knockdown untersucht. Die Vitalität und Migration von Tumorzellen wurde mittels MTT-Assay und Wound-Scratch Assay bestimmt. Aktivierung von intrazellulären Signalwegen wurden mittels Western-Blot analysiert.

Ergebnisse Ösophageale Adenokarzinomgewebe exprimierten das DKK1-Gen in höherem Ausmaß im Vergleich zu der intakten Mukosa. Immunhistochemisch zeigte sich eine starke DKK1-Proteinexpression in den neoplastischen Adenokarzinomzellen im Vergleich zur schwachen Färbung der Basalzellschicht in gesunder Mucosa. Eine Stimulation mit exogenem rhDKK1 hatte keinen Einfluss auf die Aktivität des Wnt/β-Catenin Signalweges und die Zell-

viabilität, während eine Herunterregulation der endogenen DKK1-Expression mittels siRNA-vermitteltem Knockdown zu einer deutlichen Hemmung der Zellviabilität und Motilität der OE33 Zellen führte. Zudem zeigte sich eine signifikante Dephosphorylierung von der Kinase Akt ($*=p<0,05$) bei jedoch unveränderter Wnt-Zielgenexpression downstream.

Schlussfolgerung DKK1-Expression ist im ösophagealen Adenokarzinomgewebe signifikant erhöht. *In-vitro* regulierte das DKK1-Signalmolekül Wnt-unabhängige intrazelluläre Signalwege, welche die Zellviabilität und Motilität der Karzinomzellen steigern. Somit zeigte DKK1 eine signifikante Rolle für das Tumorwachstum und somit könnte als neuer Therapietarget für EAC dienen.

KV 280 MACC1 in esophageal and gastric adenocarcinomas (AGE/S): An aggressive but drugable oncogene

Authors Treese C^{1,2,3}, Pahle J², Winterfeld M von⁴, Berg E⁴, Hummel M⁴, Kobelt D², Rau B⁵, Daberkow O⁶, Walther W^{2,6}, Siegmund B¹, Daum S¹, Stein U^{2,7}

Institute 1 Charite, Campus Benjamin Franklin Berlin, Medizinische Klinik I Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 2 Experimental and Clinical Research Center, Charité Universitätsmedizin, Berlin and Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association, Berlin, Deutschland; 3 Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland; 4 Institute of Pathology, Charité University Medicine Berlin, Campus, Mitte, Berlin, Deutschland; 5 Campus Virchow-Klinikum and Charité Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Surgery, Berlin, Deutschland; 6 EPO Experimentelle Pharmakologie & Onkologie, Berlin, Deutschland; 7 German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668919

Purpose AGE/S are characterized by early metastasis and poor survival. MACC1 (Metastasis associated in colon cancer 1) acts in colon cancer as a metastasis inducer and leads to reduced survival. In this project, we aimed to illuminate the role and potential of inhibition of MACC1 in AGE/S.

Methods The AGE/S cell lines FLO1 (no endogenous MACC1 expression), selected for lentiviral MACC1 overexpression (FLO1/MACC1) and OE33 (high endogenous MACC1 expression), selected for stable lentiviral MACC1 knock-down (OE33/shMACC1) have been used. As controls a lentiviral empty vector for FLO1 (FLO1/CTRL) and a scrambled sh-control for OE33 (OE33/shCTRL) were used and functional analyzed for in vitro proliferation and migration. For in vivo analysis FLO1 cell clones were injected intrasplenically in NOG mice. Pharmacological MACC1 inhibition was tested in vitro and vivo using the MEK inhibitor AZD6244. To analyze the role of MACC1 in AGE/S patients, 360 untreated primary AGE/S tumors with a medium follow-up of 126 months were stained for MACC1 expression.

Results A limited change of proliferation but a substantial effect in migration was measured in MACC1+ clones: proliferation: FLO1: CTRL vs. MACC1 +18.42% ($p=0.010$); OE33: shCTRL vs. shMACC1 – 12.89% ($p=0.346$); migration: FLO1: CTRL vs. MACC1 +208.6% ($p=0.004$); OE33: shCTRL vs. shMACC1 – 58.81% ($p=0.013$).

Treatment with AZD6244 led to a reduction of migration only in endogenously or ectopically MACC1 + cells: FLO1: CTRL + 27.5% ($p=0.025$) MACC1+ –67.7% ($p<0.001$); OE33: CTRL – 81.3% ($p=0.001$), shMACC1 – 15.1% ($p=0.25$).

In vivo, the group of FLO1/MACC1 mice ($n=7$) developed larger liver metastasis after 16 days (liver weight: mean 4.04g CTRL vs. 5.29g MACC1+; $p=0.040$). Treatment with AZD6244 led to a reduced liver metastasis only in the MACC1+ group: MACC1+ –86.9% ($p=0.002$) CTRL – <0.01% ($p=0.217$).

In patients MACC1 expression was associated with a poor prognosis (median OS 64.8 vs. 31.2 months; $p<0.0001$). The multivariate Cox-Regression model showed that MACC1 is an independent prognostic marker in AGE/S patients (HR 1.51, CI-95: 1.01 – 2.26; $p=0.043$).

Conclusions MACC1 is an enhancer of tumor aggressiveness and a predictor of poor survival in AGE/S. The inhibition of MACC1 seems to be a promising therapy option for those tumors.

KV 281 Meprin beta Expression im Magenkarzinom

Autoren Siemsen W¹, Halske C¹, Behrens HM¹, Krüger S¹, Becker-Pauly C², Röcken C¹

Institut 1 Institut für Pathologie Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland; 2 Institut für Biochemie Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668919

Einleitung Die Mukusschicht des Magens schützt das Epithel vor Bakterien. Meprin beta ist verantwortlich für die Spaltung von Mucin 2 im Dünndarm, wodurch es zu einer Mukusablösung kommt, die eine bakterielle Überbesiedlung des Epithels verhindert. Pathogene, wie zum Beispiel *Porphyromonas gingivalis*, können die physiologische Regulation von Meprin beta außer Kraft setzen. Folglich verändern sich die Eigenschaften der Mukusschicht zu Gunsten der Mikroben. Mikrobielle Dysbiose im Magen sorgt für eine erhöhte Suszeptibilität für ein Magenkarzinom.

Ziele Ziel der Untersuchung war es, die Expression von Meprin beta im Magenkarzinom zu untersuchen und diese mit klinisch-pathologischen Parametern zu korrelieren.

Methodik Die Expression von Meprin beta in den Tumorzellen und in der intestinalen Metaplasie wurde an Formalin-fixierten, Paraffin-eingebettetem Material von 462 Magenkarzinomen mittels Immunhistochemie untersucht.

Ergebnisse 460 der 462 untersuchten Magenkarzinome (99,6%) zeigten eine zytoplasmatische Färbung der Tumorzellen, 193 der 462 Magenkarzinome (62,8%) zeigten eine membranständige Meprin beta-Expression der Tumorzellen und 91 der 462 Schnitte (19,7%) wiesen eine intestinale Metaplasie auf. Eine zytoplasmatische Meprin beta-Expression fand sich signifikant häufiger bei intestinalen Phänotypen, bei mikrosatelliteninstabilen (MSI) Magenkarzinomen und bei PD-L1 positiven Tumorzellen. Eine membranständige Meprin beta-Expression zeigte sich signifikant häufiger bei intestinalen Phänotypen, bei den Tumorstadien T1 und T2, beim N0-Lymphknotenstatus, bei der G1/G2 – Differenzierungsgruppe, positivem Muc1-Status, positivem E-Cadherin-Status, positivem beta-Catenin-Status, beim gemischten und intestinalen Mucus-Typus, bei mikrosatelliteninstabilen (MSI) Magenkarzinomen, bei KRAS-Mutation und bei PD-L1 positiven Tumorzellen.

Schlussfolgerung Das chromosomal instabile (CIN) und das mikrosatelliteninstabile (MSI) Magenkarzinom gehen als zwei der molekularen Subtypen des Magenkarzinoms mit einer erhöhten Expression von Meprin beta einher.

KV 282 Expression of Glypican-3 is an independent prognostic biomarker in primary gastric cancer and corresponding serum exosomes

Authors Rahbari M¹, Aust D², Rahbari NN³, Weitz J¹, Kahlert C¹

Institute 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden, Klinik u. Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden, Institut für Pathologie, Dresden, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Mannheim, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668920

Background Exosomes are nano-sized membranous vesicles of endosomal origin and released by cancer cells for the transfer RNA, DNA and proteins of their cellular origin. Exosomes have therefore gained increasing attention as non-invasive biomarkers in cancer. The expression of Glypican-3 (GPC-3), a Heparane-Sulfate-Proteoglycan (HSPG), has been associated with varying survival outcomes in gastric cancer (GC). The value of exosomal Glypican-3 (eGPC-3) and tissue based Glypican-3 (tGPC-3) as diagnostic and prognostic biomarkers in patients with GC has not been investigated yet.

Methods Exosomes were isolated from serum samples of patients with GC or adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) (n = 49) who underwent surgical resection and from control subjects (n = 56) with no evidence of neoplastic disease. The detection of exosomes was confirmed by nanoparticle-tracking analysis (NTA), transmission electron microscope (TEM), western blotting (CD9, CD63 and TSG101) and fluorescent nanoparticle-tracking analysis (fNTA) (CD9, CD63 and TSG101) in representative samples. Subsequently, the expression of eGPC-3 was assessed by flow cytometry as well as the expression of GPC-3 on gastric cancer tissue specimens by immunohistochemistry (IHC). Furthermore, expression of tGPC-3 has been correlated to clinicopathologic parameters and validated in two independent external control populations.

Results The presence of exosomes could be confirmed by NTA, TEM, western blotting and fNTA. We show that GPC-3 is significantly decreased on serum exosomes from gastric cancer patients compared to healthy donors (p < 0.0001). ROC curve analysis resulted in an AUC of 0.85 when comparing eGPC-3 of gastric cancer patients with healthy donors, outperforming current standard biomarkers (CEA, CA 19–9 and CA 72–4).

On univariate analysis, low eGPC-3 and high tGPC-3 expression was associated significantly with poor overall survival (p = 0.041). High expression of tGPC-3 was validated as strong prognostic factor in two independent cohorts. Cox regression analysis significantly confirmed tGPC-3 as an independent prognostic marker (p = 0.02).

Conclusion Our study for the first time suggests eGPC-3 and tGPC-3 as potential diagnostic and prognostic biomarkers for GC and AEG.

KV 283 Die Expression des Insulinrezeptors auf Endothelien und Tumorzellen des Magenkarzinoms

Autoren Wiesener V¹, Behrens HM¹, Krüger S¹, Heckl S², Röcken C¹

Institut 1 UKSH Kiel, Institut für Pathologie, Kiel, Deutschland; 2 UKSH Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668921

Einleitung Der Insulinrezeptor (INSR) und sein Ligand Insulin (INS) gelten als potente Wachstumsfaktoren, wobei die Stimulation dieses Tyrosinkinase-Rezeptors pleiotrope Effekte vermittelt. Für die Kanzerogenese relevant sind durch den INSR vermittelte pro-mitogene Signale, Modifikationen des Metabolismus und die Förderung des Gefäßwachstums. Kürzlich wurde gezeigt, dass eine vermehrte INSR-Expression in dem Harnblasen- und Prostatakarzinom mit verkürztem Überleben und einer infausten Prognose assoziiert ist.

Ziele Das Ziel unserer Studie war die Überprüfung der potentiellen tumorbiologischen Bedeutung des INSR für das Magenkarzinom.

Methodik Die Expression des INSR auf Endothelien, Membranen und dem Zytoplasma der Tumorzellen wurde anhand eines Scoring-Systems an 467 Fällen von Formalin-fixierten, in Paraffin-eingebetteten Magenkarzinomen immunhistochemisch evaluiert. Zur Auswertung wurden die erhobenen Daten in eine INSR „low-“ und „high-group“ dichotomiert und mit klinisch-pathologischen Patientencharakteristika sowie Überlebensdaten korreliert.

Ergebnis Von 467 Magenkarzinomen exprimierten 98,3% den INSR in Endothelien und Tumorzellen. Die Expression des INSR in Gefäßendothelien korrelierte signifikant mit Geschlecht, Tumortyp und -Lokalisation, T- und N-Kategorie, UICC-Stadium und Gefäßinvasion. Die Expression von INSR im Zytoplasma der Tumorzellen korrelierte signifikant mit Patientenalter, Tumortyp und -Lokalisation, Lymphknotenratio und Differenzierungsgrad. Bezüglich des Überlebens zeigte sich, dass Magenkarzinome mit hoher Expression des INSR in Tumorgefäßen eine signifikante Verkürzung des Gesamt- (OS) und tumorspezifischen Überlebens (TSS) aufwiesen (OS: 4,6 Monate, TSS: 6,5 Monate). Ein gleichwertiger Zusammenhang gilt für die membranäre Expression (OS: 12,5 vs. 17,3 Monate, TSS: 12,8 vs. 20,3 Monate).

Schlussfolgerung Das gehäufte Vorkommen des INSR auf Endothelien und Tumorzellen scheint mit protrudem Krankheitsverlauf assoziiert zu sein. Die mit fortschreitender Tumorprogression einhergehende vermehrte INSR-Ex-

pression ist ein gradueller Prozess, der mit signifikant verschlechtertem Überleben assoziiert ist. Aus der Korrelation mit dem Tumortyp nach Lauren können evtl. prognostische Aussagen von individuellem Wert generiert werden.

KV 284 Isolation und Charakterisierung von Exosomen bei Magenkarzinompatienten

Autoren Thieme R¹, Rhode P¹, Etzold C¹, Haase L¹, Mehdom M¹, Moulla Y¹, Jansen-Winkeln B¹, Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668922

Neben einer histologischen Unterscheidung von Magentumoren können diese heute auch in molekulare Subtypen unterteilt werden. Die Methodik der „Liquid Biopsies“ erlaubt es, durch simple Blutabnahme Informationen über eine maligne Erkrankung zu erhalten. Exosomen sind Vesikel, die überproportional vom Tumorgewebe abgeschnürt und in das Blut abgegeben werden.

In einer prospektiven Kohorte (06/2016–01/2018) wurden aus 250 µL Plasma die Exosomen von 50 Magenkarzinompatienten (w 15/m 35) mit einem medianen Alter von 63 (Range 44,83) Jahren isoliert. Die Blutabnahme erfolgte zur Diagnosestellung und es wurden die folgenden klinischen Angaben der Patienten erhoben: TNM, UICC-Stadium, Klassifikation nach Laurén und die Tumorlokalisation. Aus den Exosomen wurde RNA mittels Trizol isoliert. Für eine erste Etablierung der Methodik wurden die relativen Expressionsniveaus von CD44 und der Phosphatase and Tensin homolog (PTEN) mRNA mittels qPCR bestimmt.

Es konnten eine Isolation der Exosomen und eine Quantifizierung von CD44 und PTEN in allen 50 untersuchten Patientenproben erfolgreich durchgeführt werden. Die relativen Expressionsniveaus waren dabei sehr heterogen und variierten zwischen 0,015 und 411 für CD44 und von 0,02 bis 725 für PTEN. Lediglich eine Stratifizierung nach der Laurén-Klassifikation zeigte, dass CD44 (p = 0,06) und PTEN (p = 0,013) in Magenkarzinomen mit diffusem Typ gegenüber solchen des intestinalen Typs in ihren relativen Expressionsniveaus erhöht sind.

Wir konnten zeigen, dass die Isolation von Exosomen aus einem kleinen Volumen (250 µL Plasma) möglich ist. Dies erlaubt, diese Methodik wiederholt anzuwenden. Die aus 250 µL Plasma isolierten Exosomen enthalten eine ausreichende Menge RNA, um mit dieser sicher 10–12 Transkripte in einer quantitativen RT-PCR zu bestimmen oder diese im Next Generation Sequencing einzusetzen. Weitere Analysen sind notwendig, um geeignete Kandidaten RNAs zu identifizieren, die zur Diagnose molekularer Subtypen bei Magenkarzinompatienten herangezogen werden oder ein therapeutisches Ansprechen belegen können.

KV 285 Korrelation der PD-L2 Gen-Methylierung und mRNA-Expression im Magenkarzinom

Autoren Dohmen J¹, Lingohr P¹, Semaan A¹, Branchi V¹, Dietrich J², Bootz F², Kalf J¹, Dietrich D², Matthaei H¹

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668923

Einleitung Die Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren hat bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen zu Erfolg versprechenden Ergebnissen geführt. Dies gilt auch für die Therapie des Magenkarzinoms, welches weltweit die zweithäufigste Krebstodesursache darstellt. Im Jahre 2017 wurde für die Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms Pembrolizumab, ein Inhibitor des PD-1-Rezeptors (programmed cell death protein 1), zugelassen. Neben den Therapieerfolgen der PD-1-Inhibitoren konnte auch ein Zusammenhang zwischen der DNA-Methylierung des PD-1-Rezeptors sowie seines Liganden PD-L1 und dem Gesamtüberleben der Patienten nachgewiesen werden. Die

DNA-Methylierung des zweiten Liganden PD-L2 wurde jedoch bislang nur unzureichend auf ihre Bedeutsamkeit hin untersucht.

Ziele Ziel der Studie war eine umfassende Untersuchung der PD-L2 Gen-Methylierung (*mPD-L2*) und deren Korrelation zur PD-L2 mRNA-Expression bei Magenkarzinompatienten. Dabei wurde die Assoziation von *mPD-L2* mit pathologischen, molekularen und immunologischen Parametern des Magenkarzinoms analysiert.

Methodik In zwei unabhängigen Datenbank-Kohorten mit 395 (TCGA-Kohorte) bzw. 199 (Singapur-Kohorte) Magenkarzinompatienten wurde die PD-L2-Methylierung an verschiedenen Genloci sowie die PD-L2 mRNA-Expression untersucht.

Ergebnis *mPD-L2* in der Promoter-Region korreliert negativ, *mPD-L2* im Gen selbst positiv mit der PD-L2 mRNA-Expression. Eine PD-L2 Hypermethylierung in der Promoter-Region ist prognostisch für ein längeres Gesamtüberleben von Magenkarzinompatienten, während die PD-L2-mRNA Expression mit einer kürzeren Überlebensrate einhergeht. *mPD-L2* ist darüber hinaus assoziiert mit einer Epstein-Barr-Infektion, einer CD8⁺-T-Zell-Infiltration sowie Mikrosatelliteninstabilität und einer hohen Mutationsrate.

Schlussfolgerung *mPD-L2* und PD-L2-Expression korrelieren bei Magenkarzinompatienten mit dem Gesamtüberleben. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen *mPD-L2* und einer Vielzahl bekannter prädiktiver Marker für die Wirksamkeit von PD-1-Inhibitor-Therapien. Die zukünftige Berücksichtigung von PD-L2 und insbesondere *mPD-L2* in diesem Kontext erscheint daher sinnvoll. Um den prädiktiven Wert von *mPD-L2* beim Magenkarzinom und anderen Malignomen zu überprüfen, sind weitere Studien notwendig.

KV 286 Etablierung eines humanen Magenkarzinommodells unter Verwendung von Organoiden

Autoren Seidlitz T¹, Merker SR¹, Rothe A¹, Zakrzewski F², Grützmann K², Sommer U³, Welsch T¹, Aust DE^{2,3}, Klink B^{2,3}, Weitz J¹, Stange DE¹

Institut 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland; 2 National Center for Tumour Diseases (NCT) Dresden, Core Unit for Molecular Tumour Diagnostics (CMTD), Dresden, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Institut für Pathologie, Dresden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668924

Einleitung Karzinome des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs (AEG) stellen weiterhin eine der häufigsten krebserregenden Todesursachen in Deutschland dar. Die Diagnose erfolgt meist erst in späten Stadien, wodurch neoadjuvante und adjuvante Chemotherapien eine zunehmend wichtige Rolle spielen, um im Zusammenspiel mit der Chirurgie kurative Therapieoptionen zu ermöglichen. Personalisierte mutationsspezifische Therapieoptionen erweitern hierbei das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten, ihre Wirksamkeit ist aber häufig schwer vorherzusagen. Organoide stellen ein 3D *in-vitro* Zellkultursystem dar, mit dem patientenabgeleitete Tumorkulturen mit hohen Raten etabliert werden können und welches sich zur Austestung von Substanzen auf Grund seiner molekularen Ähnlichkeit zum Ursprungstumor gut eignet.

Ziel Etablierung einer molekular charakterisierten Organoid-Biobank von humanen Magen- und AEG-Karzinomen.

Methodik Kultivierung von humanen Karzinomorganoiden von Magen- und AEG Tumoren. Analyse des Ansprechens auf klassische Chemotherapeutika. Molekulare Charakterisierung mittels NGS und mutationsspezifischer Behandlung.

Ergebnisse Eine Organoid-Biobank mit zwanzig verschiedenen humanen Magenkarzinomorganoiden konnte in Kultur genommen und charakterisiert werden. Die Organoide zeigen Unterschiede in Morphologie, Proliferationsrate wie auch in den notwendigen Kultivierungsbedingungen. Immunhistochemisch sowie molekularpathologisch zeigten die Organoide ähnliche Charakteristika wie das korrespondierende Primärgewebe. Ein divergentes Ansprechen der

unterschiedlichen Organoidlinien auf Chemotherapeutika wurde detektiert. Whole Genome Sequencing sowie RNA-Seq ermöglichten eine Klassifizierung in verschiedene molekulare Subtypen. Das gefundene Mutationsspektrum ermöglichte eine gezielte Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab für Veränderungen im *ERBB2* Gen und dem Inhibitor Palbociclib für *CDKN2A* Verlust.

Schlussfolgerung Humane Magen- und AEG Karzinomorganoiden erlauben eine *in-vitro* Charakterisierung des Therapieansprechens auf u. a. gezielte Therapien. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob das Organoidsystem auch in einem klinischen Alltag dazu genutzt werden kann, die Behandlung individuell auf den Patienten abzustimmen.

Ösophagus- und Magenkarzinom: Risiko- und Prognosefaktoren

Freitag, 14. September 2018, 09:25 – 10:37, 21a

KV 287 Magenadenome – ein weiteres Risiko für Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP)?

Autoren Hüneburg R^{1,2}, Heling D^{1,2}, Marwitz T^{1,2}, Spier I^{2,3}, Aretz S^{2,3}, Pantelis D^{2,4}, Weismüller T^{1,2}, Strassburg CP^{1,2}, Nattermann J^{1,2}

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

DOI 10.1055/s-0038-1668925

Einleitung Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) ist ein erbliches Tumorsyndrom. Ursächlich ist eine Keimbahn-Mutation im APC-Gen, welche autosomal-dominant vererbt wird. Unbehandelt erkranken bei einer klassischen FAP nahezu alle Betroffenen an einem kolorektalen Karzinom. Durch die durchgeführten prophylaktischen Operationen treten als Risiken vermehrt extrakolonische Manifestationen in den Vordergrund, wie die duodenale Polyposis als auch Desmoide. In den letzten Jahren kommen Magenkarzinome als auch Adenome vermehrt in den Fokus. Bisher wurde bei ca. 10% der FAP-Patienten ein Magenadenom beschrieben.

Ziele Erfassung der endoskopischen Befunde an einem spezialisierten Zentrum.

Methodik Retrospektive Datenauswertung von endoskopischen Befunden im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts.

Ergebnis Wir werteten 83 Patienten (43 Männer, 40 Frauen) mit Erfüllung der klinischen Kriterien für eine FAP aus. Bei 76 Patienten (92%) konnte eine pathogene APC-Keimbahn-Mutation nachgewiesen werden. Es erfolgten 327 Ösophagogastroduodenoskopien (ÖGD), 3,9 Untersuchungen/Patient, das Durchschnittsalter bei der ersten analysierten ÖGD betrug 38 Jahre (+/- 15). Eine (Prokto-)Kolektomie war bei 60/83 Patienten (72%) erfolgt, Desmoide waren bei 17 Patienten (21%) bekannt. Eine Operation nach Kausch-Whipple war bei zwei Patienten vor Vorstellung an unserem Zentrum bereits erfolgt. Eine duodenale Polyposis zeigte sich bei 71/81 Patienten (88%). Ein Adenom im Magen konnte bei 38 Patienten (52%) beschrieben werden. Das Alter bei Erstdiagnose eines Magenadenoms betrug 34 Jahre (+/-13). Die Lokalisation war Corpus/Fundus bei 70 Patienten (84%), im Antrum bei 18 Patienten (22%). Zwei Magenkarzinome (beide Antrum; pT1a) zeigten sich bei zwei männlichen Betroffenen (49, 53 Jahre alt). Die Risikofaktoren für ein Magenadenom waren Alter ($p < 0,001$), Spigelman-Stadium ($p = 0,003$), Vorhandensein eines Papillenadenoms ($p = 0,001$), pathogene APC-Mutation ($p = 0,048$) sowie das Vorhandensein von Drüsenkörperzysten im Corpus/Fundus ($p = 0,005$).

Schlussfolgerung Patienten mit einer FAP haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Magenadenomen. Bisher werden Vorsorgeintervalle anhand

der Spiegelman-Klassifikation bestimmt, hier sollte in Zukunft auch die gastrale Polyposis mit bedacht werden.

KV 288 Frequenz familiärer Merkmale bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs und Magens in Berlin (EpihiB-Studie)

Autoren Schölzchen J¹, Treese C¹, Thuß-Patience P², Mrózek A³, Rau B⁴, Weizsäcker F von⁵, Seeliger H⁶, Hartmann D⁷, Estévez-Schwarz L⁸, Siegmund B¹, Horn D⁹, Nassir M¹, Daum S¹

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin, Deutschland; 3 Onkologisches Zentrum Prenzlauer Berg, Onkologische Schwerpunktpraxis Dr. Lars Meyer und Dr. Alicja Mrózek, Berlin, Deutschland; 4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Berlin, Deutschland; 5 Schlosspark Klinik Berlin, Innere Medizin I – Gastroenterologie, Hepatologie, Onkologie, Infektiologie, Berlin, Deutschland; 6 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Berlin, Deutschland; 7 Sana Klinikum Lichtenberg, Klinik für Innere Medizin I, Berlin, Deutschland; 8 St. Joseph Krankenhaus, Berlin Tempelhof, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Berlin, Deutschland; 9 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668926

Einleitung Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) und Magens (GC) gehören bezüglich Häufigkeit und Mortalität zu den global führenden Krebserkrankungen (WHO 2014). Für ca. 10% der GC ist eine familiäre Genese beschrieben (Oliveira et al. 2006), über eine familiäre Häufung beim AEG wird bisher nur spekuliert. Für die kaukasische Bevölkerung liegen für beide Entitäten keine prospektiv erhobenen Daten vor. 2015 wurden für das hereditäre diffuse Magenkarzinom (HDGC) die Definitionskriterien aktualisiert (van der Post et al. 2015).

Ziele Prospektive Detektion der Frequenz familiärer Merkmale bei Patienten mit AEG im Vergleich zu Patienten mit GC in Berlin.

Methodik Seit Juni 2015 wurden prospektiv Pat. mit Wohnsitz Berlin mit AEG oder GC an mehreren Kliniken und einer Schwerpunktpraxis in Berlin erfasst. Adaptiert an die Publikation von van der Post et al. (2015) wurden erweiterte Kriterien (Histologie unabhängig) angewandt (eHDGC). Die Statistik erfolgte via Exaktem Test nach Fisher mittels SPSS 25.

Ergebnis Es wurden insgesamt 149 Pat. (87 GC) inkludiert. Familiäre Merkmale entsprechend den erweiterten Kriterien fanden sich signifikant weniger in der AEG-Gruppe 4/62 (6,5%) als in der GC-Gruppe 17/87 (19,5%) ($p=0,031$). Zwischen AEG und GC zeigten sich signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung (w/m AEG: 14/48 vs. GC 37/50; $p=0,014$). In der Gruppe GC+eHDGC fand sich gehäuft ein aggressiveres Tumorigradung (Grading 1/2/3/4: MC: 3/21/26/0 vs. AEG: 0/2/12/1; $p=0,033$) und höheres Stadium bei Erstdiagnose (Stadium I/II/III/IV: GC-eHDGC: 5/18/13/18 vs. GC +eHDGC: 0/0/2/14; $p=0,36$). Kein eingeschlossener Pat. wies eine bekannte CDH1-Mutation auf.

Schlussfolgerung Familiäre Merkmale fanden sich nach prospektiver Erhebung bei Pat. mit AEG deutlich seltener, wobei ein Pat. mit einem Lynch-Syndrom erfasst wurde. Bei einer Frequenz von 20% familiärer Merkmale wurde bei keinem Patienten primär eine CDH1-Mutation nachgewiesen, sodass eventuell bisher nicht bekannte Mutationen ursächlich sein könnten. Ein Geschlechterunterschied fiel zwar initial zwischen AEG und GC auf, ließ sich aber innerhalb der Entitäten nicht validieren. Das bereits initial hohe Tumorstadium und schlechtere Grading bei Pat. mit familiärer Belastung bedarf weiterer Klärung.

KV 289 Metabolom-Analyse bei Patienten mit Barrett-Ösophagus und Barrett-Karzinom

Autoren Thieme R¹, Stier R¹, Kreuser N¹, Niebisch S¹, Mehdorn M¹, Lyros O¹, Moulla Y¹, Jansen-Winkeln B¹, Ceglarek U², Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668927

Die Bedeutung des Metaboloms ist bei Patienten mit Barrett-Ösophagus und -Karzinom bisher noch nicht hinreichend untersucht. Das Vorhandensein einer intraepithelialen Metaplasie des Ösophagus (Barrett-Ösophagus) stellt jedoch einen Risikofaktor dar, ein ösophageales Adenokarzinom zu entwickeln. Beim Großteil der Patienten mit Barrett-Karzinom wird dieses allerdings erst bei der erstmaligen endoskopischen Untersuchung entdeckt. Eine effektive und kostengünstige Überwachungsstrategie von Patienten mit Barrett-Ösophagus ist derzeit nicht gegeben.

Bei $n = 107$ Patienten mit histologisch gesicherter Barrett-Metaplasie sowie bei $n = 37$ Patienten mit ösophagealem Adenokarzinom (Barrett-Karzinom) konnten $n = 29$ Aminosäuren im Trockenblut mittels Massenspektrometrie identifiziert und quantifiziert werden.

Bei Patienten mit Barrett-Karzinom waren die Konzentration von Histidin ($p=0,0284$), Methionin ($p=0,0193$), Pipecolinsäure ($p=0,0477$), Threonin ($p=0,0327$) und Argininosuccinat ($p=0,0093$) signifikant niedriger gegenüber Patienten mit Barrett-Metaplasie. In der Subgruppenanalyse waren niedrigere Konzentrationen von Histidin ($p=0,0181$), Pipecolinsäure ($p=0,0123$) und Threonin ($p=0,0303$) mit fortgeschrittenen Tumoren (cT3) vergesellschaftet. Betrachtet man den Lymphknotenstatus der Karzinompatienten, so zeigten Lymphknoten-positive Patienten signifikant verringerte Konzentrationen an Carnosin ($p=0,0283$) und erhöhte Konzentrationen an Taurin ($p=0,0229$).

Die Identifikation spezifisch veränderter Aminosäureprofile bei Barrett-Patienten könnte dazu genutzt werden, Risiko-Patienten mit Barrett-Metaplasie zu identifizieren bzw. unter den Karzinomen fortgeschrittene Stadien zu differenzieren, deren zu Grunde liegenden Mechanismen aber noch aufgeklärt werden müssen. Die Analyse von Aminosäuren im Blut ist dabei wenig invasiv und einfach durchführbar.

KV 290 Prognostische Aussagekraft unterschiedlicher histopathologischer Subtypen beim Adenokarzinom des Ösophagus

Autoren Bagheri M¹, Löser H², Fuchs H¹, Leers J¹, Bludau M¹, Schröder W¹, Quaaas A², Bruns C¹, Gebauer F¹, Gastrointestinal Cancer Group Cologne (CGCC)

Institut 1 Uniklinik Köln, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland; 2 Uniklinik Köln, Institut für Pathologie, Köln, Deutschland

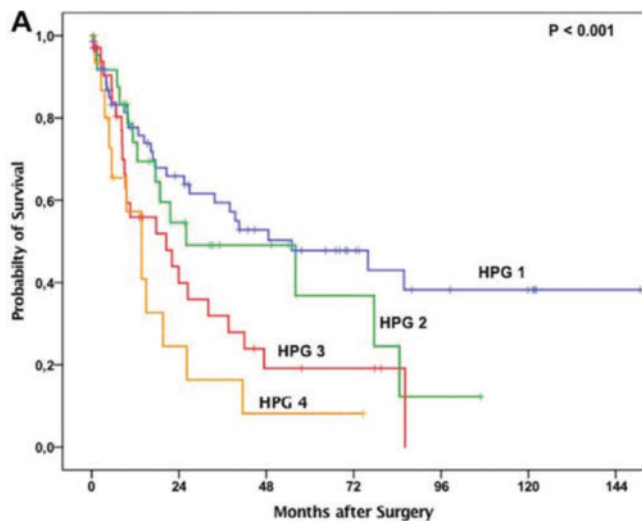
DOI 10.1055/s-0038-1668928

Hintergrund Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es kein anerkanntes histopathologisches Klassifikationssystem für das Adenokarzinom des Ösophagus (EAC). Die WHO empfiehlt die histopathologische Typisierung entsprechend des Magenkarzinoms zu verwenden, molekular-pathologische Daten zeigen jedoch deutliche Unterschiede zwischen EAC und Magenkarzinomen.

Ziele Die Relevanz der histologischen Subtypisierung, intratumoraler Heterogenität und grading des Tumors in Hinblick auf die Prognose wurde bislang nicht systematisch untersucht.

Methoden 142 primär resezierte EAC wurden im Großflächenschnitt untersucht. Zusätzlich wurde ein Multi-spot Tissue micro array (TMA) von 158 Patienten erstellt mit bis zu 8 Tumorspots aus der luminalen und der Infiltrationszone des Tumors. Anhand der histopathologischen Muster wurden 4 histologische Prognosegruppen (HPG) definiert: HPG1 tubulo-papillär, HPG2 solide, HPG3 poorly-cohesive, HPG4 heterogen.

Ergebnisse Die HPGs zeigten nur eine geringe intratumorale Heterogenität zwischen luminaler und Infiltrationszone des Tumors. Es konnte eine enge Korrelation zwischen dem TMA und den Großflächenanalysen gezeigt werden ($P < 0,001$). HPG1 zeigt eine Frequenz von 60,4%, HPG2 15,1%, HPG 16,5%, HPG4 7,9%. Die unterschiedlichen HPGs sind im Bereich der Infiltrationszone prognoserelevant sowohl in der uni- wie multivariaten Analyse, dies konnte an luminaler Tumoroberfläche nicht gezeigt werden. Das mediale Gesamtüberleben war in der HPG1 mit 40,6 Monaten am längsten und in HPG4 mit 13,7 Monaten am kürzesten ($P < 0,001$). Das Vorkommen der einzelnen HPGs war signifikant mit dem Tumorstadium (pT) und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (pN) korreliert.



► **Abb. 1** Kaplan-Meier Überlebensanalyse (log-rank Test) für die histopathologischen Prognosegruppen

Fazit Hinsichtlich der Prognose ist die histopathologische Differenzierung für den Patienten von Relevanz in Hinblick auf das Gesamtüberleben. Dies findet bislang im TNM Staging keine Beachtung und sollte daher zukünftig in die histopathologische Befundung mit aufgenommen werden.

KV 291 *Fusobacterium nucleatum* ist im Magen nachweisbar und ist mit schlechterer Prognose beim Magenkarzinom vom diffusen Typ assoziiert

Autoren Böhm ET¹, Langner C¹, Kupcinskas J^{2,3}, Steponaitiene R³, Urba M^{2,3}, Skieceviciene J³, Canbay A¹, Malfertheiner P¹, Link A¹

Institut 1 Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland; 2 Lithuanian University of Health Sciences, Department of Gastroenterology, Kaunas, Litauen; 3 Lithuanian University of Health Sciences, Institute for Digestive Research, Kaunas, Litauen
DOI 10.1055/s-0038-1668929

Einleitung Es ist bekannt, dass die Mikrobiota die Entstehung von verschiedenen Karzinomen begünstigen kann. Fusobakterien und spezifisch *F. nucleatum* sind häufig im Kolonkarzinom nachweisbar und haben eine prognostische Bedeutung. Die Rolle von *F. nucleatum* ist beim Magenkarzinom bisher nicht ausreichend untersucht.

Ziele Es soll der Zusammenhang zwischen Fusobakterien und dem Magenkarzinom erforscht werden. Zudem wird der Einfluss auf die Überlebensrate analysiert.

Methodik Der Nachweis von *Fusobacterium* spp. und *F. nucleatum* wurde im Tumorgewebe (T-GC, n=81) und im anliegenden, nicht-tumoralen Gewebe (N-GC, n=78) des Magenkarzinoms sowie in Proben präneoplastischer Vorstufen mittels qRT-PCR durchgeführt. Zur Normalisierung wurde PGT genutzt. Die Expression wurde hinsichtlich klinischer Subgruppen analysiert und zur

globalen (LINE-1) DNA-Methylierung korreliert. Die Überlebensrate wurde für einen Zeitraum von bis zu 2500 Tagen analysiert. Zusätzlich wurden gepaarte Proben des kolorektalen Karzinoms (T-CRC bzw. N-CRC) untersucht.

Ergebnis Es waren 65,4% (N-GC) bzw. 77,8% (T-GC) der Proben für *Fusobacterium* spp. und 23,1% (N-GC) bzw. 28,8% (T-GC) der Proben für *F. nucleatum* positiv. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen *Fusobacterium* spp. und *F. nucleatum* ($p < 0,0001$) in T-GC. Einen signifikanten Unterschied zwischen N-GC und T-GC gab es nicht. Bei der Analyse der präneoplastischen Vorstufen und der Subgruppen des Magenkarzinoms wurde kein Einfluss durch *F. nucleatum* gefunden. Sowohl für *Fusobacterium* spp. ($p = 0,0003$) als auch für *F. nucleatum* ($p = 0,007$) zeigte sich ein signifikant höherer Gehalt in T-CRC als in T-GC. Es bestand keine Korrelation zwischen *F. nucleatum* und der LINE-1 Methylierung in T-GC. Interessanterweise gab es eine Korrelation des Patientenalters zur Expression von *F. nucleatum* in T-GC. Die Analyse der Überlebensrate zeigte eine schlechtere Prognose, die aber nur bei Tumoren vom diffusen Typ nach Lauren signifikant war (244,5 Tage vs. 1229,5 Tage, $p = 0,0009$).

Schlussfolgerung *F. nucleatum* ist in der Magenmukosa und im Magenkarzinom nachweisbar. Das Vorhandensein von *F. nucleatum* geht, insbesondere beim diffusen Typ des Magenkarzinoms, mit schlechterer Prognose einher.

KV 292 HER2 Expression und Amplifikation als prognostisch günstiger Marker im ösophagealen Adenokarzinom

Autoren Plum PS¹, Krämer M², Alakus H¹, Chon SH¹, Berlth F¹, Zander T³, Büttner R², Bollschweiler E¹, Hölscher AH⁴, Bruns CJ¹, Gebauer F¹, Quaaas A², Löser H²Gastrointestinal Cancer Group Cologne (GGC)

Institut 1 Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland; 2 Uniklinik Köln, Institut für Pathologie, Köln, Deutschland; 3 Uniklinik Köln, Klinik für Innere Medizin I, Köln, Deutschland; 4 Agaplesion Markus Krankenhaus, Zentrum für Ösophagus und Magen Chirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668930

Einleitung Die Überexpression/Amplifikation der Tyrosinkinase HER2 (auch: ERBB2 bzw. HER2/neu) führt zur gesteigerter Zellteilung, supprimiert die Apoptose und ist in verschiedenen Tumorerkrankungen mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dementsprechend ist die pharmakologische Manipulation von HER2 im Mamma- und Magenkarzinom bereits gut etabliert. Hinsichtlich des Einflusses von HER2 im ösophagealen Adenokarzinom (EAC) existierten derzeit jedoch kontroverse Ergebnisse, da bei den meisten Studien in diesem Zusammenhang keine suffiziente Differenzierung zwischen Karzinomen des Ösophagus, des ösophagealen Übergangs und des Magens erfolgt.

Ziele Das Ziel dieser Studie war die Analyse der prognostischen Bedeutung von HER2 im EAC. Hierzu wurde die HER2-Expression mit den zugehörigen klinisch-pathologischen Daten der Patienten korreliert.

Methodik Es wurden 620 Patienten mit EAC, die sich zwischen 1997 und 2013 einer transthorakalen thorakoabdominellen Ösophagektomie unterzogen, betrachtet. Hierzu wurden Tissue Micro Arrays (TMA) von bis zu 12 Biopsien pro Einzelumor angefertigt und deren HER2-Expression mittels Immunhistochemie (IHC) entsprechend den Leitlinien analysiert. Zusätzlich wurde die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) für HER2-positive Tumoren (IHC score 2+) durchgeführt. Anschließend wurde der detektierte HER2-Status mit den entsprechenden klinisch-pathologischen Daten der Kohorte korreliert.

Ergebnis In 59 Tumoren (11,7%) aller betrachteten EAC wurde HER2 detektiert (IHC score 3+ oder IHC score 2+ mit Genamplifikation). Diese HER2-positiven Fälle wiesen ein signifikant besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu den HER2-negativen Tumoren auf (Median: 55,0 vs. 22,7 Monate, $p < 0,0001$). Die HER2-Überexpression war zudem mit frühen Tumorstadien (pT1/pT2, $p = 0,038$), besserer Tumordifferenzierung (G1/G2, $p = 0,029$) und dem Fehlen von Lymphknotenmetastasen (pN0, $p = 0,03$) assoziiert.

Schlussfolgerung Diese Untersuchung zeigte einen prognostisch günstigen Einfluss einer HER2-Überexpression beim EAC und widerspricht damit den bisherigen Erkenntnissen beim Magen- oder Mammakarzinom. HER2-Positivität korrelierte mit besserer Grading des Tumors (G1/G2) und scheint demnach ein nutzbarer Marker für die Differenzierung dieser Tumorentität zu sein.

KV 293 Her2 als prädiktiver Marker in der neoadjuvanten Therapie bei Adenokarzinomen des Magens und Ösophagus

Autoren Kleo K¹, Lammert H¹, Treese C², Arnold A¹, Mairinger F³, Harloff H², Hummel M¹, Daum S²

Institut 1 Institut für Pathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; 2 Charité-Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik I, Berlin, Deutschland; 3 Institut für Pathologie – Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668931

Einleitung Die Standardtherapie bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs und Magens besteht in der perioperativen Chemotherapie (+/-Radiotherapie bei Ösophaguskarzinomen), gefolgt von der Tumorresektion. Leider zeigen ca. 30–85% der Patienten kein Ansprechen auf die Therapie, sodass prädiktive Marker dringlich benötigt werden.

Ziel Identifikation molekularer Marker mithilfe von prätherapeutischen Gewebeproben aus endoskopisch gewonnenen Biopsien von Patienten mit deutlich unterschiedlichem therapeutischen Ansprechverhalten (Non- versus Komplett-Responder nach Becker), die das Ansprechen auf Chemotherapie vorherhersagen können.

Methodik Die RNA aus 36 FFPE Adenokarzinombiopsien vor Therapieeinleitung mit im Verlauf verschiedenen histopathologischen Regressionsgraden (nach Becker; 11 x Becker-1, 7 x Becker-2, 18 x Becker-3) wurden unter Zuhilfenahme des NanoString nCounter[®] Pathway und Immuno Profiling Panel mit insgesamt 1381 Zielgenen untersucht und anschließend eine differenzielle Expressionsanalyse zur Darstellung von molekularen Unterschieden durchgeführt.

Ergebnis In Heatmap oder principle component Analysen zeigten sich keine Gruppenbildungen der Regressionsgrade für die genutzten Panel. In der differenziellen Expressionsanalyse waren die Transkriptionsfaktoren ELK1 und ERB2 mit einer 6,4fachen bzw. 7,4fachen Erhöhung in Becker 1 gegenüber Becker 2/3 signifikant unterschiedlich exprimiert ($p = 1,41 \cdot 10^{-7}$) ($p = 4,22 \cdot 10^{-7}$). In der Expression von Immuncheckpoint Inhibitoren wie PD-L1 oder CTLA4 zeigten sich keine Unterschiede. Hinsichtlich des Celltype profiling zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Regressionsgraden und der Infiltration immunologisch aktiver Zelltypen wie B-, T-, NK-Zellen oder Makrophagen. Daten zur immunohistochemischen Expression ebenso die einer zweiten unabhängigen Kohorte stehen aus und werden zum Kongress präsentiert.

Schlussfolgerung Mittels NanoString Technologie durchgeführtes Profiling konnte aus insgesamt 1381 ausgewählten Genen die Transkriptionsfaktoren ELK1 und ERB2 als möglich prognostische Faktoren definieren. ERB2 findet in der Her2-Testung und dem konsekutiven Einsatz von Trastuzumab bereits Anwendung bei Her2-positiven metastasierten Tumoren. Gefördert durch BIH_PRO_383.

KV 294 Sarcopenia as an independent prognostic factor for survival and perioperative complications in patients with gastric cancer

Authors Koch C¹, Reitz C¹, Schreckenbach T², Eichler K³, Al-Batran SE⁴, Goetze T⁴, Dux M⁵, Trojan J¹, Blumenstein I¹

Institute 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Frankfurt, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Frankfurt am Main,

Deutschland; 4 Krankenhaus Nordwest, Institut für Klinische Forschung, Frankfurt am Main, Deutschland; 5 Krankenhaus Nordwest, Zentralinstitut für Radiologie und Neuroradiologie, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668932

Introduction Patients with cancer often show signs of malnutrition, which might influence morbidity and mortality while undergoing chemotherapy or surgical treatment. The tolerability of perioperative chemotherapy in patients with gastric cancer is often limited.

Aim of the study To evaluate the influence of sarcopenia in patients with locally advanced gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) cancer undergoing curative treatment on morbidity and mortality.

Patients and methods Retrospective study, conducted in two hospitals as part of the University Cancer Center Frankfurt (UCT). A large proportion of the patients were treated in the FLOT trial (NCT01216644). Patients' charts were reviewed for the following items: age, sex, tumor type, histology, TNM stage, treatment, Clavien-Dindo-Score, BMI, survival data. Two consecutive CT scans were retrospectively analyzed to determine the degree of sarcopenia. Mean total muscle area (TMA) was measured at L3 and set in relation to body height, resulting in the skeletal muscle index, SMI. $SMI = TMA [cm^2] / height [m]^2$. Definition of Sarcopenia: male patients: $BMI < 25$: $SMI < 43 cm^2/m^2$; $BMI \geq 25$: $SMI < 53 cm^2/m^2$; female patients: $SMI < 41 cm^2/m^2$. Statistics included Kaplan-Meier method and Cox regression.

Results 60 patients (72.3%) were male and 23 (27.7%) female. 45 patients (54.2%) had GEJ type 1–3 and 38 (45.8%) gastric tumors, respectively. Sarcopenic patients were significantly older than non-sarcopenic patients (mean age 65.1 years vs. 59.5 years, $p = 0.041$), terminated the chemotherapy significantly earlier (50% vs. 22.6%, $p = 0.037$) and showed higher Clavien-Dindo scores, indicating more severe perioperative complications (score ≥ 3 43.3 vs. 17.0%, $p = 0.009$). Sarcopenic patients had a significantly shorter survival than non-sarcopenic patients (139.6 [95% CI, 101.3–177.9] vs. 206.7 [95% CI, 179.5–233.8] weeks, $p = 0.004$). Cox regression analysis did not reveal factors influencing survival other than sarcopenia.

Conclusion Sarcopenia is present in a large proportion of patients with locally advanced gastric or GEJ cancer and is an independent prognostic factor for survival. Besides, it significantly influences tolerability of chemotherapy and surgical complications.

KV 295 Expression und Prognosenrelevanz verschiedener Immuncheckpoint-Regulatoren (LAG3, VISTA, IDO, Tim-3) beim Adenokarzinom des Ösophagus

Autoren Gebauer F¹, Löser H², Fuchs H¹, Schröder W¹, Leers J¹, Bludau M¹, Quaa A², Bruns C¹, Gastrointestinal Cancer Group Cologne (GGC)

Institut 1 Uniklinik Köln, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland; 2 Uniklinik Köln, Institut für Pathologie, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668933

Hintergrund Mit der Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (CTLA4- und PD1/PD-L1-Antikörpern) konnten bei verschiedenen Tumorentitäten durchbrechende Therapieerfolge erzielt werden. LAG3, VISTA, Tim-3 und IDO sind weitere Immuncheckpoint-Rezeptoren, die an der Regulation der Immunzell-funktion in malignen Tumoren beteiligt sind. Der Stellenwert dieser Rezeptoren beim Adenokarzinom des Ösophagus (EAC) hinsichtlich der Expressionshäufigkeit und der Prognose ist bislang unerforscht.

Methoden Immunhistochemische Analyse von LAG3, VISTA, Tim-3 und IDO an 165 Adenokarzinomen des Ösophagus. Die Analysen an multi-spot Tissue-Mikro-Arrays (TMA) mit bis zu 12 Proben aus verschiedenen Tumorarealen erstellt, um die Tumorerheterogenität abzubilden. Validierung an 620 Patienten im single-spot TMA.

Resultate LAG3 wurde in 13,5% der Tumoren in tumor-infiltrierenden Leukozyten (TILs) nachgewiesen und korreliert mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben ($p = 0,041$). Die günstige Prognose wird dabei insbesondere

innerhalb der Gruppe der lokal fortgeschrittenen – und Tp53-mutierten Tumoren getragen. LAG3 ist innerhalb des Tumors meist heterogen verteilt (60,2%), es finden sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Mucosa-nahen Tumorabschnitten und der Infiltrationsgrenze. LAG3 zeigt keine Expression auf Tumorzellen. VISTA wurde in 40,2% in TILs nachgewiesen. Eine prognoserelevanz zeigt sich insbesondere in pT1/2 Karzinomen. Tumore mit VISTA Expression zeigten ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben innerhalb der Gruppe pT1/2 Tumore und ließen so eine Identifikation von langzeitüberlebenden Patienten zu ($P < 0,001$). Tim-3 zeigte sich in bis zu 36,3% und IDO in bis zu 57,9% der Tumore auf TILs, wobei IDO eine häufigere Ko-expression auf Karzinomzellen in 16,36% zeigt. Tim-3 wird nicht auf Karzinomzellen exprimiert.

Fazit Die vorliegende Studie zeigt erstmals einen umfassenden Überblick über die Expression und Prognoserelevanz neuer, bislang wenig untersuchter Checkpointmarker (LAG3, VISTA, Tim-3, IDO) beim EAC. Die Ergebnisse liefern somit eine Grundlage für die Möglichkeit der Erweiterung der Immuntherapie beim EAC.

HCC: Molekulare Grundlagen der Karzinogenese und des therapeutischen Targetings

Donnerstag, 13. September 2018, 12:00 – 13:52, 22b

KV 296 Application of patient derived liver cancer cell lines for phenotypic characterization and therapeutic target identification

Autoren Castven D¹, Becker D¹, Czauderna C¹, Wilhelm D¹, Andersen J², Strand S¹, Hartmann M¹, Heilmann-Heimbach S³, Wilfried R⁴, Hartmann N⁴, Straub BK⁴, Mahn FL¹, Franck S¹, Pereira S¹, Haupts A⁴, Vogel A⁵, Wörms MA¹, Weinmann A¹, Heinrich S⁶, Lang H⁶, Thorgerisson SS⁷, Galle PR¹, Marquardt JU¹

Institute 1 University of Mainz, Department of Medicine I, Mainz, Deutschland; 2 University of Copenhagen Biotech Research and Innovation Centre, Health and Medical Sciences Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark; 3 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Institute of Human Genetics, Bonn, Deutschland; 4 University of Mainz, Institute of Pathology, Mainz, Deutschland; 5 Hannover Medical School, Gastroenterology, Hannover, Deutschland; 6 University of Mainz, Department of Surgery, Mainz, Deutschland; 7 National Cancer Institute, National Institutes of Health, Laboratory of Experimental Carcinogenesis, Center for Cancer Research, Bethesda, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0038-1668934

Primary liver cancers (PLCs) rank among the most lethal solid cancers worldwide due to lack of effective biomarkers for early detection and limited treatment options in advanced stages. While cell lines have been of significant impact for cancer research over the last decades, development of *in vitro* models that closely recapitulate phenotypic and molecular diversity of the primary cancers is urgently needed to improve the outcome of patients.

Long-term cultures of 7 primary liver cancer cell lines were established using defined culture conditions. Morphological and histological characteristics of obtained cell lines and xenograft tumors were analyzed and compared to original tumors. Time course analyses of transcriptomic and genomic changes were performed using next-generation sequencing (NGS). Key oncogenic alterations were identified by targeted NGS and cell lines carrying potentially actionable mutations were treated with corresponding specific inhibitors.

Newly patient-derived cell lines (PDCL) fully resembled morphological features of primary cancers *in vitro* and *in vivo*. Genomic alterations as well as transcriptome profiles of the PDCL showed high concordance with the primaries and remained stable for 30 passages. Next-generation sequencing approaches confirmed that key oncogenic mutations such as TP53, KRAS, CTNNB1 as well as potentially actionable mutations (e.g. MET, cKIT, KDR) were highly conserved in the PDCL. Integrative genomic and transcriptomic approaches de-

monstrate the utility of PDCL as representative model for distinct prognostic subpopulations of liver cancer patients. Moreover, the PDCL could be effectively used for therapeutic testing in earlier passages. Specific targeting of detected actionable mutations, such as MET and cKIT, confirmed a superior response and sustained sensitivity to specific inhibition in comparison to non-mutated control cells. Long term passaging (P100) did not affect response to specific inhibition, while multi-targeted approach showed significant change in drug sensitivity.

Together, our integrative analysis demonstrates that the use of newly established cell lines represents a sophisticated model to discover relevant molecular subgroups and to test drug sensitivity by exploring precision medicine approaches.

KV 297 Rolle von Bone morphogenetic protein (BMP)-9 beim hepatozellulären Karzinom (HCC)

Autoren Araos J¹, Cai C¹, Gaitantzi H¹, Ebert M¹, Breitkopf-Heinlein K¹
Institut 1 II. Medizinische Klinik, Fakultät für Medizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668935

Einleitung BMP-9, ein Zytokin der TGF- β -Familie, wird von der Leber gebildet und in aktiver Form ins Blut abgegeben. Verschiedene Studien deuten auf eine Rolle von BMP-9 bei der hepatozellulären Karzinogenese hin, wobei es jedoch sowohl pro- als auch anti-tumorigene Effekte haben kann. So induziert BMP-9 in manchen HCC-Linien eine epithelial-mesenchymale Transition (EMT) während es in anderen Linien eher anti-proliferativ wirkt.

Ziele Das HCC stellt nach wie vor eine häufige und aggressive Krebsform dar die mit hoher Letalität einhergeht. Gleichzeitig sind die vorhandenen Therapiemöglichkeiten begrenzt. Aus diesem Grund suchen wir nach neuen therapeutischen Strategien und untersuchen insbesondere ob BMP-9 bei der Entstehung des HCC eine Rolle spielt.

Methoden Öffentlich zugängliche Datensätze von humanen HCC-Proben (The Cancer Genome Atlas (TCGA), The Cancer Proteome Atlas (TCPA), Tumor Immune Estimation Resource (TIMER), Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) und Hepamine) wurden detailliert ausgewertet. Hierfür wurden die RNA- und (wenn verfügbar) die Protein-Expressionsmuster für BMP-9 und Komponenten des Signalwegs (ALK1, ALK2, Activin A Receptor Type 2A (ACVR2A), Activin A Receptor Type 2B (ACVR2B), BMPRII (BMPRII), endoglin (ENG), Smad1 (SMAD1)) extrahiert. Um auch *in vitro* RNA-Expressionsmuster von HCC-Zellen zu untersuchen, wurden darüber hinaus 3D-Leberorganoide mit und ohne Zusatz von HepG2 Zellen kultiviert und mittels real-time PCR analysiert.

Ergebnisse Die *in silico* Auswertung ergab, dass die Expression der BMP-9 Signalwegskomponenten mit der von 48 verschiedenen Proteinen korreliert, die für die Krebsentstehung relevant sind (z.B. p38 MAPK, Interferon γ , p53). In HCC Patientenproben fand sich eine Koexpression mit Genen aus den Bereichen Proliferation, Migration, Angiogenese und ECM-Umbau. 69 Gene waren exklusiv mit ALK1/Smad1 koexprimiert und 44 mit ALK2/BMPRII in Patientenproben. Schließlich zeigte sich in Abhängigkeit von der BMP-9 Responsivität eine differentielle Resistenz verschiedener HCC-Zelllinien für Chemotherapeutika *in vitro*.

Schlussfolgerung Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine eher pro-tumorigene Wirkung von BMP-9 hin. BMP-9 neutralisierende Ansätze könnten also vielversprechend für neue HCC Therapieansätze sein.

KV 298 Hepatozellulärer Replikationsstress und DNA-Doppelstrangbrüche durch *Schistosoma mansoni* Infektion im Hamster-Modell

Autoren Padem S¹, Lichtenberger JJ¹, Quack T², Grevelding CG², Tschuschner A¹, Roderfeld M¹, Roeb E¹

Institut 1 Medizinische Klinik II, Gastroenterologie, Gießen, Deutschland;

2 Institut für Parasitologie, Gießen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668936

Einleitung Bei einer *S. mansoni*-Infektion werden Eier produziert, die sich in den Sinusoiden der Leber festsetzen und dort zur Granulombildung führen. Weltweit stellt die durch Schistosomiasis induzierte chronische Leberschädigung eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Lebererkrankungen dar. In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass in Hepatozytenkernen in unmittelbarer Granulomnähe eine Aktivierung des für die HCC-Entwicklung essentiellen Protoonkogens c-Jun stattfindet. Da c-Jun ein bekannter Schlüsselregulator bei der Hepatozytenproliferation ist, war das Ziel unserer Studie, Downstream-Moleküle in den Leberzellen infizierter Hamster zu untersuchen.

Methoden In den Lebern *S. mansoni*(♀)-infizierter Hamster wurden mittels Immunhistochemie und Western Blot die Expression, Lokalisation und Aktivierung der Proliferationsmarker MCM2, PCNA und Ki67 analysiert. Dieselben Analysen wurden auch mit γ-H2AX durchgeführt. Als Kontrollen dienten Lebern von eingeschleichtlich infizierten Hamstern, bei denen keine Eier synthetisiert werden können.

Ergebnisse In Hepatozyten zweigeschlechtlich infizierter Hamster wurde die nukleäre Translokation von MCM2, PCNA und Ki67 in c-Jun⁺ Hepatozyten im Umfeld der Granulome eindeutig detektiert. Mittels Western Blot und densitometrischer Auswertung zeigte sich bei diesen Tieren eine signifikant höhere hepatische Expression von MCM2, sowie PCNA. Ebenso konnte die Phosphorylierung von γ-H2AX in Hepatozytenkernen mit deutlicher c-Jun Aktivierung nachgewiesen werden. In Lebern der Kontrolltiere lagen weder Granulome noch erhöhte Proliferationsmarker vor.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse legen nahe, dass die von *S. mansoni*-Eiern sezernierten Komponenten neben der permanenten Aktivierung des Protoonkogens c-Jun hepatozellulären Replikationsstress sowie DNA-Doppelstrangbrüche verursachen. Durch die Aufklärung molekularbiologischer Zusammenhänge zwischen den sezernierten Faktoren und der dadurch entstehenden genomischen Instabilität ist es möglich, der Pathophysiologie des HCC im Kontext einer Coinfektion mit Schistosomen näher zu kommen. Perspektivisch könnten sich aus unseren Erkenntnissen neue therapeutische Konzepte zur Behandlung von Schistosomiasis und Folgeerkrankungen, wie dem Hepatozellulären Karzinom, entwickeln.

KV 299 Novel therapeutic effects of Haprolid in Hepatocellular carcinoma

Autoren Xing J¹, Bhuria V¹, Bui KC¹, Nguyen MLT¹, Hu Z², Hsieh CJ¹, Wittstein K³, Stadler M³, Wilkens L⁴, Li J⁵, Kalesse M⁵, Malek NP¹, Bozko P¹, Plentz RR⁶

Institute 1 Universität Tübingen, Innere Medizin I, Tübingen, Deutschland;

2 Universität Tübingen, Innere Medizin VIII, Tübingen, Deutschland;

3 Helmholtz Centre for Infection Research, Department of Microbial Drugs, Braunschweig, Deutschland; 4 Hannover Regional Hospital, Institute of Pathology, Hannover, Deutschland; 5 Leibniz University of Hannover, Institute of Organic Chemistry & Centre of Biomolecular Drug Research, Hannover, Deutschland; 6 Bremen-Nord Hospital, Internal Medicine II, Bremen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668937

Introduction Hepatocellular carcinoma (HCC) represents a major health burden with limited curative treatment options. There is a pressing need for novel strategies to impact the development of inoperable HCC. Haprolid is a novel natural product isolated from the myxobacterium *Byssovorax cruenta*. Recent

studies have reported Haprolid as a potent selective cytotoxin against several tumor cell lines including HCC cells. The aim of the present study is to assess whether Haprolid could be used to prevent HCC progression.

Methods and Materials We investigated the effects of Haprolid in human HCC cell lines (Huh-7, Hep 3B) and *in vivo* using an HCC xenograft mouse model. Cytotoxic activity of Haprolid was determined by the WST-1 assay at various concentrations ranging from 0.001 to 10 µg/mL. We also performed cell proliferation, wound healing, invasion and tumorsphere assays. Apoptosis and cell-cycle distribution were determined by annexin V, PI staining and flow cytometry. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers, cell cycle and apoptotic markers and several important signaling proteins including AKT and p-AKT were tested by immunoblot analysis.

Results Treatment with Haprolid significantly inhibited cell proliferation, migration and invasion *in vitro*. Furthermore, Haprolid therapy increased E-cadherin and decreased N-cadherin. Haprolid exposure also caused considerable apoptosis (assessed by Annexin V FITC assay, PARP cleavage and caspase activation). Haprolid therapy affected cell cycle G1/S phase transition by down-regulating cyclin A, B, D and pRb levels. Next, Haprolid treatment decreased both total and p-AKT protein levels in a proteasome-independent manner. Finally, NMRI-nu/nu xenografts treated by Haprolid resulted in a 51% tumor growth inhibition.

Conclusion Our current work demonstrates that treatment with Haprolid, a novel natural product, can successfully attenuate the carcinogenesis of HCC both *in vitro* and *in vivo*. Therefore, Haprolid treatment might be considered as a new therapy for patients with inoperable HCC.

Conclusion Our current work demonstrates that treatment with Haprolid, a novel natural product, can successfully attenuate the carcinogenesis of HCC both *in vitro* and *in vivo*. Therefore, Haprolid treatment might be considered as a new therapy for patients with inoperable HCC.

KV 300 Expression, cellular distribution, and prognostic relevance of olfactomedin 4 in hepatocellular carcinoma

Autoren Ye L¹, Brandl L², Mayerle J¹, Kirchner T², Gerbes AL¹, De Toni EN¹

Institute 1 Klinikum der Universität München, Gastroenterologie (Med II), München, Deutschland; 2 Klinikum der Universität München, Pathologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668938

Purpose Olfactomedin 4 (OLFM4) is a secreted glycoprotein predominantly expressed in bone marrow and gastrointestinal tract. Aberrant expression of OLFM4 in human cancers has been reported, but its biological function and significance remain poorly understood in hepatocellular carcinoma (HCC). The purpose of this study is to examine the expression pattern of OLFM4 and its prognostic significance in patients with HCC.

Experimental design Immunohistochemical staining to assess expression and cellular distribution of OLFM4 was performed by using a tissue micro array comprising HCC tissues and matched non-tumor tissues from 157 HCC patients. Clinicopathologic characteristics and survival were analysed in 95 patients who underwent partial hepatectomy.

Results The fraction of HCC samples exhibiting positive OLFM4 staining in both cytoplasm and membrane was higher in comparison to that observed in hepatocytes from matched non-tumour tissue (61% vs. 39%). Cytoplasmic staining for OLFM4 was associated with poorer survival (p=0.008), vascular invasion (p=0.048) and MMP-7 expression (p=0.002). Multivariate analysis confirmed that cytoplasmic staining of OLFM4 is significantly correlated with poorer 5-year survival [58.3 vs. 17.3%; HR: 2.135 [95% confidence interval (CI), 1.135–4.015]; p=0.019].

Conclusion Expression of OLFM4 is associated with poorer survival and markers of invasive growth, indicating that this protein might play an important role in determining the aggressiveness of HCC and might serve as a prognostic marker.

Conclusion Expression of OLFM4 is associated with poorer survival and markers of invasive growth, indicating that this protein might play an important role in determining the aggressiveness of HCC and might serve as a prognostic marker.

KV 301 Regulation tumorsuppressiver microRNAs beim hepatozellulären Karzinom durch p63

Autoren Ungermann E¹, Aschenbrenner E¹, Pollinger K¹, Kunst C¹, Müller-Schilling M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668939

Einleitung Zellulärer Stress aktiviert die p53-Familie (p53, p63, p73), die daraufhin spezifische Zielgene und damit Zellzyklusarrest und Apoptose induziert. Auch die Expression von microRNAs (miRNAs, miR) wird durch p53-Proteine gesteuert. miRNAs sind kurze, nicht kodierende RNAs, die durch Anlagerung an Ziel-mRNAs deren Translation hemmen. In Vorarbeiten wurden bereits p53-regulierte miRNAs im hepatozellulären Karzinom (HCC) identifiziert. Die Rolle von p63 bei der Regulation tumorsuppressiver miRNAs im HCC ist bisher jedoch noch nicht untersucht.

Ziel Diese Studie sollte p63-regulierte miRNAs identifizieren und zudem klären, wie HCC-relevante Therapeutika diese Regulation beeinflussen.

Methoden Hep3B Zellen wurden mit adenoviralen Vektoren (rAd-p63, rAd-GFP) transduziert. Transduzierte Zellen wurden *in vitro* mit HCC-relevanten Therapeutika (Doxorubicin, Bleomycin, Sorafenib, Regorafenib und Tivantinib; Dosis entsprechend der Serumkonzentrationen von Patienten unter Therapie) behandelt. Die relative Expression von miR34a, miR149, miR192 und miR194 wurde mittels qPCR bestimmt.

Ergebnisse Die Überexpression von p63 führte nach 24 h zu einer Induktion von miR34a (1,9-fach), miR149 (1,96-fach), miR192 (3,83-fach) und miR194 (5,25-fach). In untransfizierten Zellen hatte die Behandlung mit HCC-relevanten Therapeutika keinen Einfluss auf die Expression der untersuchten miRNAs. In Kombination mit p63-Überexpression führten Doxorubicin (bis zu 2,64-fach), Bleomycin (bis zu 4,29-fach), Sorafenib (bis zu 2,44-fach), Tivantinib (bis zu 3,6-fach) und Regorafenib (bis zu 2,06-fach) jedoch zu einer deutlichen Steigerung der miRNA-Expression nach 72 h. Interessanterweise wiesen vor allem Bleomycin und Doxorubicin einen starken Effekt auf die p63-abhängige Expression von miR34a und miR149 auf, während Sorafenib, Regorafenib und Tivantinib vor allem miR192 und miR194 beeinflussten.

Schlussfolgerung Wir zeigen erstmals die Induktion der Expression tumorsuppressiver miRNAs durch p63 im HCC. Die beobachteten kombinierten Effekte der p63 Überexpression und HCC-relevanten Therapeutika erweitern zum einen unser Verständnis des komplexen regulatorischen Netzwerks in Tumorzellen und bieten zum anderen potentielle neue therapeutische Ansätze bei der Behandlung des HCC.

KV 302 Die funktionelle Gen-Variante ATG16L1 (T300A) ist bei Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für hepatozelluläre Karzinome assoziiert

Autoren Reuken P¹, Lutz P², Casper M³, Spengler U², Stallmach A¹, Lammert F³, Nischalke HD², Bruns T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Innere Medizin I, Bonn, Deutschland; 3 Universität des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668940

Hintergrund Der Protein- und Zellumsatz durch Autophagie ist ein Schlüssel-Mechanismus zur Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase bei Lebererkrankungen. Ein Verlust des Autophagie-Proteins ATG16L1 geht mit einer Reduktion der Bakterienabwehr, einer Dysfunktion von Paneth-Zellen und einer gestörten Interleukin-1 β Produktion einher und kann chronische Inflammationen und die Karzinogenese fördern. In dieser Studie untersuchten wir, ob die funktionelle Gen-Variante p.T300A des ATG16L1-Gens mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Leberzirrhose assoziiert ist.

Methodik Diese Studie wurde als Fall-Kontroll-Studie mit einer Test-Kohorte von Patienten mit Leberzirrhose (107 Patienten mit HCC, 101 Kontrollen ohne HCC) und einer unabhängigen Validierungskohorte von Patienten mit Leberzirrhose (124 Patienten mit HCC, 108 Kontrollen ohne HCC) durchgeführt. Die p.T300A Variante (rs2241880) wurde mittels Taqman-PCR bestimmt.

Ergebnisse Die Mehrzahl der Patienten hatte eine alkoholische Leberzirrhose (70%). Patienten mit HCC waren älter, häufiger männlich und hatten höhere Transaminasen im Vergleich zu Patienten ohne HCC. Das G-Allel der untersuchten Variante wurde sowohl in der Test-Kohorte (62% vs. 51%; odds ratio [OR] 1,58; 95% Konfidenzintervall [KI] 1,07 – 2,33) als auch in der Validierungskohorte (59% vs. 50%; OR 1,46; 95% KI 1,01 – 2,10) häufiger bei Patienten mit HCC im Vergleich zu Patienten ohne HCC gefunden. In der Gesamtkohorte blieb die univariate Assoziation der homozygoten p.T300A-Variante mit HCC (OR 1,81; 95% KI 1,19 – 2,76; $p=0,006$) auch nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und Ätiologie in der multivariaten Analyse signifikant (adjustierte OR 2,09; 95% KI 1,28 – 3,26; $p=0,003$). Die p.T300A-Varianten war bei Patienten mit HCC nicht mit dem Überleben assoziiert.

Schlussfolgerungen Die funktionelle Gen-Variante p.T300A des ATG16L1-Gens ist mit einem größeren Risiko für die Entwicklung eines HCC bei Patienten mit Leberzirrhose assoziiert. Die Bestimmung dieser Variante sollte zukünftig im Rahmen risikoadaptierter Surveillance-Konzepte für Patienten mit Leberzirrhose evaluiert werden.

KV 303 Expression and functions of PRRX1 in hepatocellular carcinoma

Autoren Piorońska W¹, Nwosu ZC¹, Ebert MP¹, Dooley S¹, Meyer C¹

Institute 1 Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Department of Medicine II, Molecular Hepatology Section, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668941

Background and aims Hepatocellular carcinoma (HCC) is a frequently diagnosed cancer and a leading cause of cancer-related death. Paired related homeobox 1 (PRRX1) is a transcriptional co-activator, which regulates cell growth and differentiation. Whether PRRX1 has a functional relevance in HCC is still unknown. We performed an in-depth analysis of PRRX1 expression, and mechanistically validate its function in HCC.

Methods The expression of PRRX1 in human HCC was assessed in online databases, including Oncomine and cBioPortal, as well as in microarray datasets encompassing > 1,200 liver tumour profiles. We also applied a bioinformatics approach to analyse functional annotation of genes correlated with PRRX1 in HCC. *In vitro*, PRRX1 expression was analysed in HCC cell lines. Further, PRRX1 expression was modulated by siRNA and overexpression, followed by functional assays on proliferation, clonogenicity as well as biochemical parameters.

Results PRRX1 is frequently upregulated in human HCC. Its expression did not predict overall survival and there was no significant difference in clinical parameters (e.g. tumour size, ALT, AFP) when tumours with low PRRX1 were compared with those showing higher expression in the GSE14520 dataset. Pathway annotation analysis identified extracellular matrix activities, Akt signaling, focal adhesion and metabolism as processes strongly associated with PRRX1 in clinical tissues. In cell lines, PRRX1 expression was variable, being higher in cells that display epithelial morphology. Intriguingly, knockdown of PRRX1 led to higher proliferation and clonogenicity, whereas overexpression reduced these phenotypes. Knockdown increased glucose consumption and significantly impacted on cell migration regardless of its basal expression in the cell lines, suggesting functional importance.

Conclusion Our findings provide evidence for a functional role of PRRX1 in HCC, including the potential to control pathways that facilitate tumour progression.

KV 304 Zoledronic Acid promotes tumoricidal immunity and suppresses tumour associated macrophages and myeloid derived suppressor cells in murine HCC

Autoren Aslam M¹, Ashfaq-Khan M¹, Qureshi MA¹, Senkowski M¹, Kim YO¹, Kaps L¹, Schuppan D¹

Institute 1 Institute of Translational Immunology and Research Center for Immunotherapy, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668942

Background and Objectives HCC is associated with chronic inflammation leading to recruitment of bone marrow derived cells, mainly tumour associated macrophages (TAM, M2) and myeloid-cell derived suppressor cells (MDSC). Both cell types markedly suppress anti-HCC immune responses and are present in all stages of HCC. Zoledronic acid (ZA) is used in patients with osteoporosis to inhibit osteoclasts, i.e., bone macrophages with TAM-like properties. We hypothesized that ZA can polarize tumour promoting TAM and MDSC towards M1 macrophages with anti-tumour activity.

Methods Mouse bone marrow derived in vitro M1 or M2 polarized macrophages were exposed to increasing concentrations of ZA. Transcript levels of M1 markers (TNF α , IL-1 β , iNOS, TIMP1) and M2 markers (Fizz1, ARG1, VEGF, YM1, MRC1, MMP-9) were determined by qPCR. IL-12 and SOCS3 (M1), IL-10 and VEGF (M2) secretion were measured by ELISA. Mice bearing a syngenic HCC (DEN/Mdr2KO model) received 3 doses of 100 μ g ZA/kg BW or vehicle control intraperitoneally weekly for a period of one month from age month 5–6. After treatment, mice were sacrificed to measure hepatic tumour number and volume and livers were assessed by H&E histology, IHC and qPCR.

Results ZA dose-dependently decreased M2 (Fizz1, ARG1, STAT6, YM1, MRC1, MMP-9) and increased M1 macrophage (iNOS, TNF-alpha, IL-1beta, SOCS3) specific transcript levels without affecting cell viability in vitro. This was paralleled by a significant upregulation of IL-12 and downregulation of IL-10 protein secretion into the cell supernatant. DEN/Mdr2KO mice with ZA reduced tumour number and volume by 33.3% and 68%, respectively vs. control group. Tumour cell proliferation as evaluated via Ki-67+ cells was significantly blunted by ZA. Staining of YM-1+ and glypican+ M2 and CD68+ total macrophages of ZA treated HCC liver sections showed a significant upregulation of M1>M2 macrophages and reduced numbers of TAM.

Conclusions 1. ZA exhibits potent macrophage (and MDSC) repolarizing activity (M2 towards M1) in- vitro and in-vivo, thereby increasing anti-HCC immune responses and limiting angiogenesis. 2. Since ZA has a well-known clinical safety profile, it should be assessed alone or in combination with other anti-cancer agents in patients with HCC.

KV 305 p73 induziert tumorsuppressive microRNAs beim hepatozellulären Karzinom

Autoren Kaser L¹, Aschenbrenner E¹, Pollinger K¹, Müller-Schilling M¹, Kunst C¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668943

Einleitung Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt als zweithäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle ein großes Gesundheitsproblem dar. Wie bei anderen Karzinomen spielt auch beim HCC die tumorsuppressive p53-Familie von Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle. Neben p53 gehören zu dieser Proteinfamilie auch p63 und p73 und ihre Isoformen. p53-Proteine regulieren unter anderem auch die Expression tumorsuppressiver microRNAs (miRs). miRs sind kleine (ca. 22 nt), nicht-kodierende RNA-Moleküle, die die Genexpression auf translationaler Ebene kontrollieren.

Ziel Über den Einfluss von p73 und seiner Isoformen auf die Expression von microRNAs ist bisher wenig bekannt. Untersucht wurde daher der Effekt von

p73-Isoformen sowie der „targeted therapy“ Tivantinib auf tumorsuppressive microRNAs.

Methodik Hep3B-Zellen wurden mit adenoviralen Vektoren (rAd-TAp73, rAd-DNp73 oder rAd-GFP) transduziert. Zudem wurden die Zellen mit Tivantinib (0,5–10 μ M) inkubiert. Die Expression der microRNAs miR-34a, -145, -149, -192 und -194 wurde mittels qPCR bestimmt.

Ergebnisse Die Überexpression von DNp73 führte unabhängig von Tivantinib zu keiner wesentlichen Änderung des microRNA-Profiles. Die Expression von miR-34a, die p53-Antworten auf genotoxischen Stress stabilisiert, wurde nach Überexpression von TAp73 auf das 5-fache gesteigert. Die miR-149-Expression war gegenüber GFP-überexprimierenden Zellen 8,1-fach erhöht. Tivantinib induzierte eine maximal 3,6-fache Expressionssteigerung dieser microRNAs gegenüber unbehandelten Zellen. Eine Kombination aus TAp73-Überexpression und Tivantinib-Behandlung zeigte eine maximal 15-fache Steigerung der Expression; für diesen Effekt wurde zudem eine Dosisabhängigkeit beobachtet. Die Spiegel von miR-192 und miR-194 blieben hingegen unverändert.

Schlussfolgerung Zur systemischen HCC-Therapie gibt es derzeit wenige Optionen und die Signalwege der verwendeten Wirkstoffe sind nur unzureichend verstanden. Wir zeigen hier erstmals, dass ein intakter p73 Signalweg durch Induktion tumorsuppressiver microRNAs das Therapieansprechen beim HCC verbessert. Diese Daten liefern die Basis für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien sowie die Identifizierung von Patientenkohorten mit verbessertem Ansprechen auf „targeted therapies“ wie Tivantinib.

KV 306 Polymorphismen im Interleukin-1-beta-Gen sind mit der Entwicklung von Leberzirrhose und hepatozellulären Karzinomen in kaukasischen Patienten mit chronischer Hepatitis B assoziiert

Autoren Fischer J¹, Long S¹, Koukouloti E¹, Schott E², Fueleop B³, Heyne R⁴, Eslam M⁵, George J⁵, Berg T¹, van Bömmel F¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 HELIOS Klinikum Emil von Behring, Klinik für Innere Medizin II, Berlin, Deutschland; 3 HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 4 Leberzentrum Checkpoint, Berlin, Deutschland; 5 Westmead Hospital and Westmead Millennium Institute, Universität Sydney, Storr Liver Unit, Sydney, Australien

DOI 10.1055/s-0038-1668944

Einleitung Die chronische Hepatitis B (CHB) ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose beziehungsweise eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-1(IL1)-beta vermitteln Immunreaktionen und fördern das Fortschreiten der Lebererkrankung. Genetische Varianten des IL1beta-Gens können die Expression bzw. die Proteinfunktion verändern und die Fibrogenese und Karzinogenese begünstigen. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einfluss von drei bekannten Polymorphismen im Promotor des IL1-beta-Gens auf die Progression der CHB und auf die Entstehung eines HCCs in kaukasischen Patienten.

Methoden Es wurden 616 Kaukasier mit chronischer Hepatitis B aus vier Leberzentren retrospektiv analysiert. 38% der Patienten waren weiblich, 16% hatten eine HBe-Antigen (Ag)-positive CHB und 48% waren inaktive Träger. Insgesamt entwickelten 95 (15%) der Patienten eine Leberzirrhose und 48 (8%) ein HCC. Genomische DNA wurde aus Vollblut isoliert und die IL1-beta-Polymorphismen (SNPs) rs1143623, rs1143627 und rs16944 mittels Polymerasekettenreaktion und Schmelzkurvenanalyse bestimmt.

Ergebnisse Patienten mit Leberzirrhose bzw. HCC waren signifikant älter ($p < 0,001$) und öfter männlich ($p < 0,001$). Die Häufigkeit des rs1143623 C-Alleles war signifikant höher bei Patienten mit Leberzirrhose (61% vs. 49%, $p = 0,044$). In der multivariaten Analyse war das C-Allele mit höherem Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose assoziiert (OR = 1,61 [95% CI: 1,01–2,56] $p = 0,045$). Patienten mit HCC wiesen vermehrt das rs1143623 C-Allele (71%

vs. 49%, $p = 0,006$), das rs1143627 C-Allele (79% vs. 63%, $p = 0,040$) und das rs16944 T-Allele (81% vs. 65%, $p = 0,008$) auf. In der multivariaten Analyse blieb nur das rs16944T-Allele unabhängig mit einem höheren HCC-Risiko assoziiert (OR = 2,94 [95% CI: 1,11 – 7,79] $p = 0,03$). Es gab keine Unterschiede in der Genotypenverteilung der IL 1-beta-SNPs zwischen Patienten mit HBeAg-positiver und HBeAg-negativer CHB und zwischen inaktiven Trägern und Patienten mit hochreplikativer HBV-Infektion.

Schlussfolgerung Wir konnten erstmalig zeigen, dass Polymorphismen im IL 1-beta-Gen unabhängig vom Krankheitsstadium die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCCs in kaukasischen HBV-Patienten beeinflussen können.

KV 307 Einfluss von Zytokeratin 8 und 18 auf Apoptose und Autophagie in humanen Hepatomzellen Huh7

Autoren [Schröfel P¹](#), [Churin Y¹](#), [Roderfeld M¹](#), [Roeb E¹](#)

Institut 1 Justus-Liebig Universität Gießen, Gastroenterologie, Gießen, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668945](#)

Zytokeratin 8 und 18 (CK8/18) sind Epithelzell-spezifische Intermediärfilament-Proteine, die auch in Hepatozyten exprimiert werden. Sie dienen der Zelle als Schutz vor mechanischer Belastung und vor Zellschädigung, die zum Zelltod (Apoptose) führen kann. Insbesondere wiesen mehrere Studien auf eine Rolle von CK8/18 bei Apoptose und Autophagie hin.

In dieser Studie wurden CK8-, CK18- und CK8/18-Doppel-Knockout-Mutanten in der humanen Hepatom-Zelllinie Huh7 unter Verwendung des CRISPR/CAS9-Systems hergestellt. Gewöhnlich wird bei Abwesenheit eines Zytokeratins der Zytokeratinpartner schnell degradiert. CK8- und CK18-Knockout-Mutanten exprimieren jedoch ein normales Level des jeweils anderen Zytokeratins, CK18 bzw. CK8. Diese einzigartige Eigenschaft von Huh7-Zellen ermöglicht die Aufklärung der individuellen Funktion von CK8 und 18 in verschiedenen Prozessen.

Wir untersuchten einen Einfluss von CK8 und CK18 Knockouts auf Apoptose und Autophagie. Alle drei Mutanten zeigten unterschiedliche Grade der Erhöhung der Sensitivität gegenüber Apoptose, die sowohl durch extrinsische (TNF alpha) als auch intrinsische (Cisplatin, Doxorubicin, Etoposid, Staurosporin) Faktoren im Vergleich zu Huh7-Zellen initiiert wurde. Die Inhibition/Induktion der Autophagie durch Chloroquin/Rapamycin zeigte, dass die Autophagie in CK8/18-defizienten Zellen weniger effektiv induziert, aber viel stärker inhibiert werden konnte. Darüber hinaus wies der CK8-Knockout-Mutant eine höhere basale Autophagie auf, und einzelne CK18-Knockouts zeigten eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Autophagie regulierenden Agentien.

Zusammengefasst haben CK8 und 18 eine modulierende Funktion in Bezug auf Apoptose und Autophagie und könnten daher als neue therapeutische Zielmoleküle in der Chemotherapie verwendet werden.

KV 308 Rapamycin and Zoledronic Acid strongly retard growth of advanced murine hepatocellular carcinoma via skewing and activation of innate and adaptive immunity

Authors [Ashfaq-Khan M¹](#), [Aslam M¹](#), [Qureshi MA¹](#), [Schuppan D¹](#)

Institute 1 Institute of Translational Immunology and Research Center for Immunotherapy, University Medical Center, Johannes Gutenberg University, Mainz, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1668946](#)

Treatment options for hepatocellular carcinoma (HCC) remain limited. Activation of the cancer immune microenvironment opens novel therapeutic opportunities to control tumor progression and block metastatic spread. We assessed single and combined treatment of experimental HCC with Zoledronic Acid (ZA) and Rapamycin (RA), two drugs that display myeloid cell regulating potential.

Methodology Mdr2(Abc4)-/- mice and fvb wildtype were injected intraperitoneally with diethyl-nitrosamine DEN (10 µg/g of bw) at the age of 5 days, followed by 0.05% phenobarbital in drinking water starting at the age of 3 weeks. Mice were treated with vehicle, (ZA thrice a week as IP injection 100 µg/kg), RA (thrice a week as oral gavage 5 mg/body weight), or a combination of ZA and RA from age 5 – 6 months. After 6 months, tumor volume and number of nodules were counted. FACS analysis were done using antibodies to CD11b, CD11c, Ly6C, Ly6G, CD86, CD4, CD8, CD25, CD3, CD90.2, CD206, F4/80, MHC-II, NK1.1, Foxp3 and CD19. qPCR and IHC were performed.

Results Treatment with RA>ZA significantly reduced tumor growth. The combination of ZA and RA synergistically reduced the volume and number of HCC foci by 90 and 85% respectively ($p < 0,0001$). The combination significantly reduced the population of M0- (CD45⁺CD11b⁺LY6G⁺F4/80⁺) and M2 macrophages (CD45⁺CD11b⁺LY6G⁺F4/80⁺CD206⁺), and of myeloid derived suppressor cells (CD45⁺CD11c⁺LY6C^{high}), representing central tumor promoting myeloid cell populations, while Myeloid derived dendritic cells (CD45⁺CD11c^{high}CD11b⁺CD86⁺) that promote anti-cancer immunity were significantly upregulated. In parallel, total CD4⁺T cells and especially CD4⁺CD25 regulatory T cells were significantly suppressed, while CD8⁺T cells were significantly increased in the combination treatment vs. the untreated group. Changes in immune cell populations were confirmed further by reduced transcript levels (CSF-1, VEGF, TGFβ1, Cox2, HIF1α, CCL2, CCL3, CCL5 and CCL17) and IHC (Ki-67-positive cancer cells were nearly undetectable, and IHC for CD68 and YM-1 confirmed a dramatic shift from tumour associated M2 to M1 macrophages in the treated group.

Conclusion 1. Combination therapy of RAPA and ZA polarized synergistically the myeloid (and T cells) towards a robust anti-HCC response.

KV 309 Dinaciclib und TRAIL als Therapie des Sorafenib-resistenten hepatozellulären Karzinoms

Autoren [Lemke J¹](#), [Kitzig E¹](#), [Kretz AL¹](#), [Knippschild U¹](#), [Walczak H²](#), [Henne-Bruns D¹](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Ulm, Deutschland; 2 UCL Cancer Institute, London, Vereinigtes Königreich

DOI [10.1055/s-0038-1668947](#)

Einleitung Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) gehört weltweit zu den häufigsten Ursachen Tumor-assoziiertes Mortalität. Die Standardtherapie für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien ist trotz erheblicher Nebenwirkungen die systemische Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib, allerdings konnte gezeigt werden, dass das mittlere Überleben dadurch um nur drei Monate verlängert wird. Die limitierte Wirksamkeit lässt sich hauptsächlich auf Resistenzmechanismen zurückführen.

Ziele In diesem Projekt soll eine neue Kombinationstherapie aus dem CDK-Inhibitor Dinaciclib und dem Todesliganden TRAIL (TNF Related Apoptosis Inducing Ligand) an HCC-Zelllinien getestet werden. Als Modell für austerapierte Patienten, soll außerdem in einer Zelllinie Sorafenib-Resistenz induziert werden, um dann zu untersuchen ob auch diese Tumorzellen mit der neuen Kombinationstherapie effektiv behandelt werden können.

Methodik Tumorschnitte von HCC-Patienten wurden mittels Immunhistochemischer Färbung auf die Expression der Targets CDK9 und TRAIL-Rezeptor 1 & 2 untersucht. Das therapeutische Potential der Kombination aus Dinaciclib und CDK9 wurde an den Zelllinien HepG2, Hep3B und Huh-7 untersucht, dabei wurden Viabilität, Langzeitüberleben und Koloniebildungspotential evaluiert; zur Analyse des anti-neoplastischen Mechanismus' der Kombinationstherapie wurden Western Blots und Durchflusszytometrie verwendet.

Ergebnisse Sowohl CDK9 als auch die TRAIL-Rezeptoren 1&2 werden in primärem Tumorgewebe von HCC-Patienten und in allen untersuchten HCC-Zelllinien exprimiert. Die Kombinationstherapie verursacht in allen Zelllinien eine drastische Abnahme der Viabilität durch Induktion von Apoptose. Weiterhin werden Langzeitüberleben und Koloniebildungspotential beinahe vollständig

durch die neue Kombinationstherapie supprimiert. Durch Behandlung mit ansteigenden Konzentrationen von Sorafenib konnten wir eine Sorafenib-resistente Zelllinie etablieren. Auch in den Sorafenib-resistenten Zellen kann durch die Kombinationstherapie hoch-potent Apoptose induziert werden.

Schlussfolgerung CDK9-Inhibition in Kombination mit TRAIL stellt eine vielversprechende Therapieoption für das HCC, dar, insbesondere auch für HCC mit Sorafenib-Resistenz.

Multimodale Therapie des HCC: Ergebnisse und Prognose Donnerstag, 13. September 2018, 14:00 – 15:36, 22b

KV 310 Keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch HCC-Surveillance – Daten aus einem tertiären Referenzzentrum in Deutschland

Autoren Lang S¹, Kasper P¹, Schramm C¹, Kütting F¹, Goeser T¹, Steffen HM¹, Demir M¹

Institut 1 Universität zu Köln, Gastroenterologie und Hepatologie, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668948

Einleitung und Ziele Internationale Leitlinien empfehlen eine Surveillance des hepatozellulären Karzinoms (HCC) alle 6 Monate mittels Ultraschall bei Hochrisikopatienten mit chronischen Lebererkrankungen. Ziel hierbei ist die Erkennung des HCC in frühen, potentiell kurativen Stadien. Ziel unserer Studie war, den Effekt der HCC-Surveillance auf den klinischen Verlauf sowie das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv zu untersuchen.

Methodik Wir analysierten retrospektiv die Daten von 401 HCC-Patienten mit chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, welche sich im Zeitraum von 1997 und 2015 in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie an der Uniklinik Köln vorgestellt haben. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe 1 bestand aus Patienten, bei denen zur Erstvorstellung kein HCC bekannt war und welche vorher mindestens zwei Ultraschalluntersuchungen bekommen hatten (n = 111). Gruppe 2 schloss Patienten ein, welche sich bei Erstvorstellung bereits mit einem HCC präsentierten (n = 290). Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich Patienten- und Krankheitscharakteristika, Lebertransplantationshäufigkeit und Gesamtüberleben verglichen.

Ergebnisse Die Hauptätiologie war die chronische Hepatitis-C-Infektion (39%); 75% der Patienten waren männlich. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der Gruppe 1 lag bei 76 Monaten (Spanne 4 – 310 Monate). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose litten die Patienten der Gruppe 1 häufiger an einer Leberzirrhose (96% vs. 78%; p < 0,001), hatten eine geringere mediane Tumorgöße (3,5 cm (Spanne 1 – 14 cm) vs. 4,5 cm (Spanne 1 – 20 cm); p < 0,001), erfüllten häufiger die Milan-Kriterien (73% vs. 46%; p < 0,001) und erhielten häufiger eine Lebertransplantation (33% vs. 10%). Insgesamt unterschieden sich die Gruppen jedoch nicht signifikant hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens ((14 Monate (Spanne 4 – 214 Monate) in Gruppe 1 vs. 12 Monate (Spanne 1 – 231 Monate) in Gruppe 2; n. s.).

Schlussfolgerung In unserer Studie war die HCC-Surveillance mit der Erkennung von früheren Tumorstadien assoziiert, dies resultierte jedoch nicht in einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens. Weitere prospektive Langzeit-Untersuchungen sind erforderlich, um den Effekt der HCC-Surveillance auf das Gesamtüberleben zu klären.

KV 311 Hepatozelluläre Adenome – Notwendigkeit eines nationalen Adenomregisters

Autoren Wehrmann S^{1,2}, Farkas S^{2,3}, Rauchfuß F¹, Teufel A⁴, Evert M⁵, Schlitt HJ², Settmacher U¹

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Regensburg, Deutschland; 3 St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Wiesbaden, Deutschland; 4 Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg,

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Mannheim, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Pathologie, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668949

Einleitung Hepatozelluläre Adenome (HCA) sind seltene benigne Leberläsionen, die klinisch meist unentdeckt bleiben. Metabolisches Syndrom und Adipositas sind, neben der Einnahme oraler Kontrazeptiva, die neuen primären Risikofaktoren von HCA. Es existieren zwei subtypabhängige Majorkomplifikationen: Maligne Transformation und Blutung. In den letzten Jahren ist es durch Immunhistochemie möglich geworden, diese Tumoren in fünf Subtypen zu unterteilen.

Ziel Wir untersuchten Leberadenompatienten der Kliniken für Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Jena und Regensburg bezüglich ihres Subtyps und der dort durchgeführten Diagnostik und Therapie zur Entwicklung eines gemeinsamen Adenomregisters.

Methoden Im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 01.01.2018 wurden 57 Patienten integriert. Die HCA wurden immunhistochemisch subtypisiert. Bei unklarer Beta-Catenin-Mutation erfolgte eine Mutationsanalyse. Paraklinische Daten wurden systematisch gesammelt und der individuelle Pfad von Diagnostik und Therapie reevaluiert.

Ergebnisse Wir untersuchten 44 weibliche und 13 männliche Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 40 Jahre, der Durchschnitts-BMI war 30,4 kg/m². 51 Patienten wurden reseziert, 6 werden engmaschig verlaufs kontrolliert bzw. befinden sich im Listungsprozedere zur Lebertransplantation. Die immunhistochemische Subtypisierung zeigte einen Anteil von 58,8% inflammatorischer, 21,6% HNF-1 Alpha mutierter, 15,6% Beta-Catenin-mutierter und 3,9% unklassifizierbarer HCA. Es erfolgten 32 Segmentresektionen, 16 Hemihepatektomien und 3 Lebertransplantationen.

Schlussfolgerung Leider existiert in Deutschland keine Leitlinie, wie diese heterogenen Tumore zu therapieren sind. Daher ist es an der Zeit, eine nationale Studie über Leberadenome zu etablieren, um diese Tumoren fassbarer zu machen und somit Patienten effizienter zu therapieren. Hierbei spielt die Option der Operation contra „watchful waiting“ eine entscheidende Rolle. In diesem Zusammenhang ist außerdem die Therapie der Leberadenomatose neu zu evaluieren.

Mithilfe eines nationalen Adenomregisters wäre es somit möglich in Zusammenschau von Tumorgöße, bildgebender Morphologie sowie immunhistochemischen Subtyp eine Leitlinie zu entwickeln.

KV 312 Applicability of clinical scoring systems after transarterial chemoembolisation in the bridging to transplant setting

Autoren Mohr I¹, Vogeler M¹, Pfeiffenberger J¹, Sprengel D², Klaus M², Radeleff B^{2,3}, Springfield C⁴, Longerich T⁵, Haken R von⁶, Mieth M⁷, Mehrabi A⁷, Weiss KH¹

Institute 1 Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Gastroenterologie, Infektionskrankheiten und Vergiftungen, Heidelberg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Heidelberg, Deutschland; 3 Sana Klinikum Hof, Klinik für Radiologie, Hof, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Heidelberg, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen/Onkologie, Heidelberg, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Allgemeine Pathologie, Heidelberg, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Anästhesiologie, Heidelberg, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Heidelberg, Chirurgische Klinik, Heidelberg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668950

Background Several scoring systems have been proposed to predict the outcome of transarterial chemoembolization (TACE) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in palliative treatment indication. However, the application of these scores to the bridging to transplant setting is poorly validated.

Aim Our study evaluated whether other prognostic scores such as ART, CLIP, ALBI, APRI, SNACOR, HAP, Stat Score, Child pugh (CPS) or BCLC score differ for patients with TACE as bridging therapy to liver transplant (LTx) versus patients treated with TACE in palliative intention.

Method 493 TACE procedures were performed from January 2011 to January 2018 in patients presenting with HCC. 92 patients had been treated with TACE as bridging therapy to LTx, 128 were treated in palliative intention. Primary endpoint was overall survival tested between the scores listed above. Data was analyzed out of a prospectively collected SPSS database.

Results Concerning median overall survival (OS) SNACOR ($p=0,001$), CPS ($p=0,047$) and BCLC ($p=0,001$) showed significant difference in the bridging to LTx group in the univariate analysis. Among multivariate analysis, only SNACOR showed significant difference in this group ($p=0,009$). All scores reached statistical significance ($p=0,001$) among univariate analysis in the palliative cohort. Among multivariate analysis, APRI score ($p=0,003$), State Score ($p=0,001$), CPS ($p=0,001$) and BCLC ($p=0,006$) revealed statistical significance.

Conclusion Our results are inconsistent with previous studies that patients after TACE should be assessed by ART score in general. Scoring-Systems to predict OS after TACE should be stratified among patient subgroups and used with caution. In our cohort of patients receiving TACE as bridging therapy to LTx, SNACOR reflected best OS.

KV 313 Real-life experience with selective internal radiation therapy (SIRT) in multimodality treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC)

Authors van Bömmel F¹, Asmus M¹, Petersen TO², Kahn T², Lincke T³, Purz S³, Sabri O³, Forstmeyer D⁴, Lordick F⁴, Sucher R⁵, Domaratus C¹, Gerhardt F¹, Seehofer D⁵, Berg T¹

Institute 1 Universitätsklinik Leipzig AöR, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Universitätsklinik Leipzig AöR, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Leipzig, Deutschland; 3 Universitätsklinik Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Leipzig, Deutschland; 4 Universitätsklinik Leipzig AöR, University Cancer Center Leipzig (UCC) Onkologisches Zentrum am Universitären Krebszentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland; 5 Universitätsklinik Leipzig AöR, Hepatobiliäre Chirurgie und viszerale Transplantation, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668952

Introduction Radioembolization by Yttrium-90 Selective Internal Radiotherapy (⁹⁰Y SIRT) is associated with a similar survival as the multikinase inhibitor sorafenib in patients with intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma (HCC). However, the role of SIRT in the multimodal treatment for HCC is not well defined. We have retrospectively assessed the efficacy and safety of SIRT in patients with advanced HCC receiving different sequential treatments.

Methods 109 patients (87 male, mean age 64 ± 0.9 (range, 36–85) years, 73 with liver cirrhosis Child-Pugh A ($n=60$), B ($n=12$) or C ($n=1$)) with advanced HCC who had received SIRT (1, 2 and 3 applications in 89, 19 and 1 patient; mean dose, $3,365 \pm 1,902$ GBq, ⁹⁰Y glass microspheres) in terms of a multimodal HCC treatment approach between 2012 and 2016 in one center were retrospectively analysed. Before SIRT, BCLC scores A1, A2, A4, B and C applied to 2, 6, 5, 67 and 25, ECOG scores 0–3 in 56, 27, 8 and 1, ALBI scores 1–3 in 55, 47 and 5 and CLIP scores 1 to 3 in 12, 74 and 11 patients, respectively. HCC was present in the left, right or in both liver lobes in 12, 40, and in 52 patients. Before or after SIRT, transarterial chemoembolization was performed in 44 and 19 patients, and sorafenib treatment in 25 and 24 patients, respectively. Three patients received liver transplantation after SIRT.

Result The mean overall survival (OS) after first diagnosis of HCC was 21 ± 1.5 (range, 2–78) months, as compared to 19 months estimated by CLIP score, and 12 patients survived longer than 36 months. After first SIRT the mean OS was 10 ± 0.96 (range, 0–54) months, and 45 patients (49%) showed radiolo-

gical response. The mean time to progression after SIRT was 5.9 ± 0.7 (range, 0–54) months. Risk factors for shorter OS were liver adverse events (increase in ALT > 5 times over baseline or worsening in Child-Pugh score) ($p=0.002$) and an ALBI score of 3 at baseline ($p=0.004$). Liver toxicity was diagnosed in 6 patients (7%), and associated with elevated gGT ($p=0.027$) or ALT ($p=0.023$) before, and an ALBI score of 3 after SIRT ($p=0.032$).

Conclusion SIRT as part of a multimodal treatment approach was safe and associated with a promising OS when compared to predicted survival by the CLIP score.

KV 314 Effect of selective internal radiation therapy (SIRT) in patients with unresectable primary or metastatic liver tumors on microsomal liver function by means of ¹³C-methacetin breath test (MBT)

Authors Lee SH¹, Lapa C¹, Kircher M¹, Buck A¹, Kickuth R², Geier A³, Goetze O³

Institute 1 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; 2 Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; 3 Medizinische Klinik II, Hepatologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668952

Background Selective internal radiation therapy (SIRT) is a therapeutic option for patients with unresectable liver tumors. MBT is a feasible function test for the assessment of hepatic functional reserve, overall prognosis and treatment complications in patients with liver diseases.

Aims To assess prospectively in a pilot study the effect of SIRT with ⁹⁰Y-loaded resin microspheres on hepatic function in patients with primary and secondary liver malignancies.

Methods 18 patients (13 m, 5f, age 64 ± 2 y., BMI 25.9 ± 1.0 kg/m², MELD 8.8 ± 0.7 , mean \pm SEM) with malignancies of different etiologies (HCC 7: 5 w/o, 2 w/cirrhosis; NET 5; colon CA 2; ovarian CA 1; mamma CA 1; choroidal/ciliary melanoma 2) were studied. Each patient received 75 mg of ¹³C-methacetin dissolved in 100 ml of water before (d0), 1 (d1) and 7 days (d7) after coil embolization for aberrant visceral arteries as well as before (d0), 1 (d1), 7 (d7), 28 (d28) and 56 days (d56) after SIRT (1.2 ± 0.17 GBq). ¹³C/¹²C ratio in breath was determined over 1 h in 10 minute intervals by nondispersive infrared spectroscopy (IRIS, Mayoly, France) as delta values. Maximal percentage dose rate (PDR_{max} [%/h]) was calculated. Linear mixed effects model fits were applied (R 3.2.3).

Results Coil embolization induced a strong short-term decrease in microsomal liver function 24 h following therapy [PDR_{max} (%/h): d0: 27.3 ± 2.4 ; d1: 19.9 ± 2.0 ; d7: 25.9 ± 2.0 ; $p=0.0009$ d0 vs. d1; $p=0.46$ d0 vs. d7]. SIRT had only a marginal effect on microsomal liver function at d1 with even an increase in oxidative function at d7 [PDR_{max} (%/h): d0: 25.2 ± 2.1 ; d1: 20.7 ± 2.6 ; d7: 39.5 ± 3.1 ; d28: 27.3 ± 3.1 ; d56: 25.3 ± 3.7 ; $p=0.09$ d0 vs. d1; $p<0.0001$ d0 vs. d7].

Conclusions In this pilot study in a patient group with well-preserved liver function a significant short term reduction in functional hepatic reserve reflected by a decrease in ¹³C-methacetin metabolism was unexpectedly observed after coil embolization but not SIRT. However, the observed sensitivity for assessment of changes in liver function might therefore be helpful in the quantification of postprocedural liver function and prediction of decompensation. Our results indicate that the SIRT procedure per se does not induce a significant decrease in liver function in non-cirrhotic subjects.

KV 315 Der Kühleffekt von Lebergefäßen hat einen Einfluss auf die Mikrowellenablation

Autoren Poch F¹, Geyer B¹, Gemeinhardt O², Niehues S², Vahldiek J², Kreis M¹, Lehmann K¹

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie – Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Klinik für Radiologie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668953

Einleitung Die Therapie der Wahl in der Behandlung von kolorektalen Lebermetastasen stellt die chirurgische Resektion dar. Mit lokal ablativen Verfahren können inzwischen vergleichbare Langzeitergebnisse erzielt werden. Unter diesen Verfahren gewinnt die Mikrowellenablation zunehmend an Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Mikrowellenablation im Vergleich zur etablierten Radiofrequenzablation größere Ablationsvolumina erzielt werden können. Zusätzlich scheint der vaskuläre Kühleffekt von Lebergefäßen bei der Mikrowellenablation nicht vorhanden bzw. weniger stark ausgeprägt zu sein. Die Auswirkung von Lebergefäßen auf die Mikrowellenablation wurde bisher noch nicht abschließend untersucht.

Ziele Ziel dieser Studie war es den Kühleffekt von Lebergefäßen bei der Mikrowellenablation in vivo an Schweinelebern unter Berücksichtigung des Gefäß-Applikatorabstandes und der Gefäßart zu untersuchen.

Methodik Es wurden fünf Mikrowellenablationen in vivo an Hausschweinen durchgeführt. Die Ablationen wurden anschließend in Scheiben mit einer Schnittstärke von 2 mm unterteilt. Innerhalb eines Radius von 20 mm um die Mikrowellenantenne wurden alle Lebergefäße mit einem Durchmesser > 1 mm untersucht. Pro Schnittebene wurde die Ablationsfläche, der maximale Läsionsradius (R_{max}), sowie die Gefäßart, der Gefäßdurchmesser und der Gefäß-Antennen-Abstand bestimmt. Aus dem Ablationsfläche wurde das Ablationsvolumen (V) berechnet und mit dem sogenannten Idealvolumen (I) der Ablation verglichen ($I = \pi \cdot R_{max}^2 \cdot \text{Ablationshöhe}$).

Ergebnis Innerhalb der Mikrowellenablationen konnten 707 Gefäßanschnitte identifiziert werden. Davon waren 489 Lebervenen und 218 Portalfelder. Es konnte gezeigt werden, dass die Kühleffekte von Portalfeldern im Vergleich zu Lebervenen unter Berücksichtigung des Gefäß-Antennen-Abstandes stärker ausgeprägt sind. Die Volumendifferenz zwischen der realen Ablation (V) und der Idealläsion (I) betrug 49,0% (3,96 ml vs. 7,76 ml).

Schlussfolgerung Auch bei der Mikrowellenablation treten signifikante Kühleffekte ausgehend von Lebergefäßen auf. Portalfelder haben einen stärkeren Kühleffekt als Lebervenen. Bei Ablationen in der Nähe von großen Lebergefäßen muss über ein chirurgisches Pringle-Manöver nachgedacht werden.

KV 316 Hand-foot skin reaction (HFSR) and overall survival (OS) in the phase 3 RESORCE trial of regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib

Autoren Waldschmidt D¹, Merle P², Granito A³, Huang YH⁴, Bodoky G⁵, Yokosuka O⁶, Rosmorduc O⁷, Breder VV⁸, Gerolami R⁹, Masi G¹⁰, Ross PJ¹¹, Quinn S¹², Song T¹³, Bronowicki JP¹⁴, Ollivier-Hourmand I¹⁵, Kudo M¹⁶, Xu L¹⁷, Baumhauer A¹⁸, Meinhardt G¹⁷, Han G¹⁹, Bruix J²⁰

Institute 1 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln, Köln, Deutschland; 2 Groupement Hospitalier Lyon Nord, Lyon, Frankreich; 3 University of Bologna, Bologna, Italien; 4 Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, Republik China; 5 St. Laszlo Teaching Hospital, Budapest, Ungarn; 6 Chiba University, Chiba, Japan; 7 Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, Frankreich; 8 Russian Cancer Research Center, Moskau, Russische Föderation; 9 CHU Timone, Marseille, Frankreich; 10 Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italien; 11 King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, Vereinigtes Königreich; 12 Chinese

People's Liberation Army Cancer Center, Nanjing, China; 13 Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin, China; 14 INSERM 954, Nancy, Frankreich; 15 Service d'Hépatogastroentérologie, CHU, Caen, Frankreich; 16 Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; 17 Bayer Pharmaceuticals Inc., Whippany, Vereinigte Staaten von Amerika; 18 Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland; 19 National Clinical Research Center for Digestive Disease, Xi'an, China; 20 BCLC Group, Liver Unit, University of Barcelona, Barcelona, Spanien
DOI 10.1055/s-0038-1668954

Background Skin toxicity is a known adverse effect of multikinase inhibitors, and was shown to be a predictor of OS in patients (pts) with HCC treated with sorafenib (Reig M, 2014). In the RESORCE trial, regorafenib improved OS versus placebo in pts with HCC progressing on sorafenib (HR 0.62, 95% CI 0.50, 0.78; Bruix J, 2017). This retrospective analysis explored whether HFSR with regorafenib was associated with OS in RESORCE.

Methods Pts in RESORCE who were randomized to regorafenib 160 mg/day during the first 3 weeks of each 4-week cycle were divided into subgroups based on whether or not they had HFSR. Estimates of OS (95% CI) were calculated using the Kaplan-Meier method. Pts who were randomized, but not treated, were included in the no HFSR group for the analysis of survival.

Results Of 379 pts randomized, 374 received at least one dose of regorafenib. Of the treated pts, 53% (n = 199) had HFSR of any grade and 13% (n = 47) had grade 3 HFSR. Among pts with HFSR at any time during the study, 77% (n = 153) had the first HFSR event (any grade) during Cycle 1. Subgroups of pts with and without HFSR at any time had some imbalances in baseline characteristics (Table). OS was improved in pts who had HFSR at any time versus those who did not (Table). Pts who had a HFSR event during Cycle 1 also had improved OS versus those who did not (median OS 13.2 vs. 8.5 months; HR 0.66, 95% CI 0.51, 0.86).

Tab. 1 HFSR and OS

	HFSR (any grade; n = 199)	No HFSR (n = 180)
Median age, yrs (range)	61 (21 – 84)	65 (19 – 85)
Geographic region Asia/rest of world, %	50/50	24/76
ECOG performance status 0/1, %	75/25	54/46
BCLC stage A/B/C, %	1/17/83	0/11/89
AFP >= 400 ng/ml, %	40	46
MVI and/or EHD, %	77	83
Child-Pugh score 5/6/7, %	76/22/2	51/47/1
Median OS, months (95% CI)	14.1 (11.7; 16.5)	6.6 (5.0; 8.5)
Hazard Ratio (95% CI)	0.52 (0.40; 0.67)	

Conclusions In this post-hoc exploratory analysis, HFSR with regorafenib was associated with improved OS, as was previously shown for sorafenib. The potential confounding influence of baseline factors requires further investigation. Clinical trial information: NCT01774344.

KV 317 Einfluss von Gallensäuren und dem Darmmikrobiom bei der Progression des HCC

Autoren Sydor S¹, Best J¹, Manka P², Messerschmidt I², Wegehaupt A², Faber KN³, Moshage H³, Vilchez Vargas R¹, Link A¹, Gerken G², Canbay A¹, Bechmann LP¹

Institut 1 Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland; 3 University Medical Center Groningen, Department of Hepatology and Gastroenterology, Groningen, Niederlande
DOI 10.1055/s-0038-1668955

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFL) gilt im westlichen Raum als die häufigste chronische Lebererkrankung. Die progressive Form, die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) bedingt das Risiko eine Zirrhose oder ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln. Im Vergleich zu anderen chronischen Lebererkrankungen, kann bei der NASH ein HCC auch unabhängig von einer Zirrhose entstehen. Durch eine Korrelation von Gallensäuren (GS) mit der Schwere der NAFLD konnten wir den GS-Metabolismus als wichtigen Signalweg in der Tumorgenese identifizieren. Ein wichtiger Mediator der

Darm-Leber-Interaktion ist FGF19 (Fibroblast-growth-factor 19), der die GS-Synthese reguliert und im Zusammenhang mit HCC beschrieben wurde. Das Ziel dieser Studie war, Mediatoren der GS-Signaltransduktion zu vergleichen und eine Verbindung von Leber und Darm basierend auf dem Mikrobiom (MB) bei NASH und NASH-HCC mit und ohne Zirrhose zu untersuchen. Serum von NASH-Patienten ohne Zirrhose (NO), NASH mit Zirrhose (NC), NASH-HCC ohne Zirrhose (HO), NASH-HCC mit Zirrhose (HC) und gesunden Kontrollen (K) wurde analysiert. Es wurden gesamte und sekundäre GS, FGF19, Zellmarker (M30, M65) und Adiponektin gemessen. Stuhlproben wurden für eine MB-Analyse mittels 16SrRNA-Sequenzierung verwendet. Bei NASH waren GS und FGF19 signifikant höher als bei NASH-HCC, während Adiponektin signifikant niedriger war. Zelltod (M65) und GGT waren signifikant höher bei NASH-HCC. Vergleicht man Patienten mit und ohne Zirrhose zeigte sich, dass GS und FGF19 signifikant höher in HC vs. NO waren, während es keinen Unterschied zwischen NC und HO gab. Hier waren GS-Spiegel mit der Fibrose assoziiert, während FGF19 mit erhöhter Leberentzündung und Tumormarkern assoziiert waren. MB-Ergebnisse zeigten auf Phylum-Ebene eine abnehmende Abundanz von Bacteroidales während der Progression der Erkrankung (K > NO > NC > HO > HC). Im Gegensatz dazu wurde eine zunehmende Abundanz von Enterobacteriales und Fusobacteriales während des Krankheitsprogresses beobachtet. In NASH-HCC waren Serum-GS und FGF19 im Vergleich zu NASH signifikant höher. Während erhöhte GS mit Zirrhose assoziiert scheinen, korreliert FGF19 mit der Zellschädigung und Tumormarkern. Veränderungen im Darm-MB waren mit dem Progress der Erkrankung verbunden.

KV 318 Circulating hypoxia marker carbonic anhydrase IX (CA9) in patients with hepatocellular carcinoma and patients with cirrhosis

Authors Finkelmeier F¹, Canli Ö², Peiffer K¹, Greten FR², Zeuzem S¹, Waidmann O¹

Institute 1 Uniklinik Frankfurt, Gastroenterologie, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Georg-Speyer-Haus, Institute for Tumorbiology and Experimental Therapy, Frankfurt am Main, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668956

Background and aims Expression of carbonic anhydrase IX (CA9), an enzyme expressed in response to hypoxia, acidosis and oncogenic alterations, is reported to be a prognostic factor in HCC patients. Here we evaluated CA9 levels in HCC and cirrhosis patients.

Methods HCC and cirrhosis patients were prospectively recruited and serum CA9 levels were determined. A healthy cohort for comparison was included. CA9 levels were compared to stages of cirrhosis and HCC stages. The association of the CA9 levels and overall survival (OS) was assessed. Furthermore, immunohistochemical CA9 expression in HCC and cirrhosis was evaluated.

Results 215 patients with HCC were included. The median serum CA9 concentration in patients with HCC was 370 pg/ml and significantly higher than in a healthy cohort. Patients with advanced cancer stages (BCLC and ALBI score) had significant higher levels of CA9 in the serum. HCC patients with high serum CA9 concentrations (> 400 pg/ml) had an increased mortality risk (hazard ratio (HR) 1.690, 95% confidence interval (CI) 1.017 – 2.809, P= 0.043). Serum CA9 concentration in cirrhotic patients did not differ significantly from HCC patients. Higher CA9 levels in cirrhotic patients (n = 65) correlated significantly with portal hypertension and esophageal varices. Patients with ethanol induced cirrhosis had the highest CA9 levels in both cohorts. Levels of CA9 did not correlate with immunohistochemical expression in HCC patients. CA9 is highly expressed in ductular reactions, irregular bile ducts, a phenomenon occurring in damaged livers.

Conclusions We conclude that a high CA9 level is a possible prognostic indicator for a poor outcome in HCC patients. The high CA9 levels are probably associated with portal hypertension in cirrhosis patients. The source of serum CA9, especially in cirrhosis, remains unclear and needs further investigation,

especially because of the missing correlation of positive IHC and serum CA9 levels. Ductular reactions in liver cirrhosis may be a source.

KV 319 Die Verwendung des CDK 4/6 Inhibitors Ribociclib – ein erster biomarkerbasierter Therapieansatz für die Behandlung des HCC?

Autoren Reiter FP¹, Denk G¹, Ziesch A¹, Ofner A¹, Wimmer R¹, Hohenester S¹, Spampatti M¹, Ye L¹, Gerbes AL¹, Mayerle J¹, De Toni EN¹
Institut 1 Klinikum der Universität München, LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668957

Einleitung Aktuell steht zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) keine biomarkerbasierte Therapie zur Verfügung. Der Cyclin D-Cyclin dependent kinase 4/6 (Cdk4/6)-Rentinoblastom (Rb)-Signalweg ist im HCC häufig dereguliert und stellt einen möglichen therapeutischen Ansatzpunkt dar. Der CDK 4/6 Inhibitor Ribociclib ist für die Therapie des Mammakarzinoms neu zugelassen.

Ziele Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit von Ribociclib für die Therapie des HCC zu untersuchen. Die Bedeutung von Elementen des Cyclin D-Cdk4/6-Rb-Signalwegs als potentieller Biomarker für die Wirksamkeit von Ribociclib und deren funktionelle Relevanz für antitumorale Effekte wurden untersucht.

Methodik Die Effekte von Ribociclib wurden in verschiedenen HCC-Zelllinien (HuH7, HepG2, PLCPRF5 und Hep3B) mittels Proliferations- und Kolonieformations-Assay sowie FACS-basierter Zellzyklusanalyse und Apoptosebestimmung untersucht. Der Wirkmechanismus wurde mittels siRNA-vermittelten Knock-down Experimenten analysiert. Die Wirksamkeit von Ribociclib wurde zusätzlich in Sorafenib-resistenten Zellen untersucht.

Ergebnis Ribociclib zeigte in HuH7- und HepG2-Zellen bei niedrigen Dosierungen eine deutliche antiproliferative Wirkung, welche bei PLCPRF5 Zellen in höheren Dosierungen, aber nicht in Hep3B Zellen nachweisbar war. Die Wirksamkeit von Ribociclib zeigte eine direkte Assoziation zur Höhe der Rb- und eine indirekte Assoziation zur Höhe der p16-Protein-Expression. Funktionell konnte in Ribociclib-sensitiven Zellen unter Ribociclib ein Zellzyklusarrest nachgewiesen werden.

In HuH7-Zellen konnte die funktionelle Relevanz einer siRNA-vermittelten Reduktion der Rb-Protein-Expression für die Verringerung der Proliferationsrate gezeigt werden. Ribociclib zeigte außerdem Wirksamkeit in einer generierten Sorafenib-resistenten HepG2 Zelllinie.

Schlussfolgerung Ribociclib zeigt antitumorale Effekte beim HCC *in vitro* sowohl in nativen als auch in Sorafenib-resistenten Zellen. Die Expression von Rb sollte als möglicher Marker der Sensitivität weiter untersucht werden.

KV 320 PD 1/PD-L1 Hemmung beim hepatozellulären Karzinom (HCC): Identifikation prognostischer Merkmale durch Korrelation molekularer Muster mit dem klinischen Verlauf unter Therapie

Autoren Spahn S¹, Malek N¹, Bitzer M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668958

Einleitung Die Therapie mit den „programmed cell death protein-1“ (PD-1) Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab könnte in Zukunft einen neuen Eckpfeiler der Therapie des HCC darstellen. Die Phase I-II Studien CheckMate 040 und Keynote-224 zeigten jedoch, dass nur ca. 20% der Patienten ein Ansprechen erreichen. Somit besteht großer Bedarf für die Identifikation prognostischer Biomarker für diese Therapieentscheidung.

Ziele

1. Analyse der Wirksamkeit von PD 1-Inhibitoren außerhalb von Studienbedingungen beim HCC.

2. Korrelation klinischer Parameter mit molekularen Mustern, zur Identifikation prognostischer Parameter für Therapieansprechen.

Methoden Retrospektive Auswertung von Patienten mit HCC, die am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) bis Januar 2018 mit PD-1 Antikörper behandelt worden sind und die eine molekulare Diagnostik durch Panelsequenzierung an Tumorgewebe mit 649 – 710 Genen erhalten haben. Für die Wirksamkeit wurde als primärer Parameter die Dauer bis zur radiologischen Progression („time to progression“, TTP) erfasst.

Ergebnisse 15 Patienten mit HCC konnten eingeschlossen werden. Die mediane TTP lag bei 4,9 Monaten (M). 3 Patienten (20%) zeigten ein Ansprechen. Die TTP unter PD-1-Inhibition war tendenziell länger als unter Sorafenib in der Erstlinie (TTP 4,9 vs. 3 M; $p=0,16$). 2 Patienten zeigten ausgeprägte autoimmune Nebenwirkungen (Hepatitis, Thyreoiditis). Interessanterweise zeigten beide Patienten ein Ansprechen. Bisher liegen Ergebnisse von 8 Panelsequenzierung vor. Die mediane Mutationslast lag bei 2,615/MB. Bei 4 der Patienten (50%) lag eine *Myc*-Amplifikation vor. Dies scheint jedoch keine Auswirkung auf die TTP zu haben. Bei einem Patient (TTP 9 M) konnte eine *EGFR*-Amplifikation und bei einem Patient (TTP 7,6 M) eine *MDM4*-Duplikation und heterozygote *JAK1*-Deletion identifiziert werden, welche als Marker für ein schlechtes Ansprechen bzw. Resistenz gegenüber PD-1-Inhibitoren vermutet werden.

Schlussfolgerungen Auch außerhalb von Studien zeigen PD-1 Inhibitoren gute Therapieergebnisse, die retrospektiv Sorafenib in der Erstlinie zumindest ebenbürtig sind. Das Auftreten autoimmuner Nebenwirkungen könnte ein prädiktiver Marker für Ansprechen sein. Unsere Daten zeigen molekulare Muster von Patienten mit gutem und schlechtem Therapieansprechen.

KV 321 C16-Ceramid: Ein potentiell neuer Biomarker zur Früherkennung des Hepatozellulären Karzinoms bei HCV-Patienten nach DAA-Therapie

Autoren Mücke VT¹, Finkelmeier F¹, Thomas D², Mücke MM¹, Waidmann O¹, Zeuzem S¹, Sarrazin C³, Pfeilschifter J², Vermehren J¹, Grammatikos G¹

Institut 1 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Pharmazentrum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; 3 St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Medizinische Klinik 2, Wiesbaden, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668959

Einleitung Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der fünfthäufigste Tumor weltweit. Ursächlich ist oft eine Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Kontrovers wird ein gehäuftes Auftreten nach Therapie mit direkt antiviralen Substanzen (DAA) propagiert. Wegen der Schlüsselrolle von Sphingolipiden in der Regulation der hepatozellulären Proliferation und Apoptose, stehen diese im Fokus als HCC-Biomarker und innovative Therapieansätze.

Ziele Ziel dieser Studie war es, Serum-Sphingolipide als prognostische HCC-Biomarker bei Patienten mit HCV-Leberzirrhose nach erfolgreicher DAA-Therapie zu untersuchen.

Methodik Von 2014 – 2016 wurden in der Universitätsklinik Frankfurt bei 166 ambulanten Patienten mit HCV-Leberzirrhose, 12 Wochen nach DAA-Therapie (FU12), das Serum-Sphingolipidprofil mittels Tandem-Massenspektrometrie gemessen. Zeitgleich erhielten alle Patienten eine Abdomensonografie und alpha-Fetoprotein (AFP)-Bestimmung. Wir analysierten Assoziationen und Vorhersagekraft der Sphingolipide in Patienten mit versus ohne de novo HCC-Entwicklung in einer folgenden Mindestbeobachtungszeit von 6 Monaten.

Ergebnis 130 Patienten hatten weder vor, während, noch nach Therapie ein HCC. 11 entwickelten nach FU12 ein de novo HCC. Im Serum dieser 11 Patienten zeigten sich zu FU12 signifikant erhöhte C24-Dihydroceramid- ($p=0,006$), C24:1-Dihydroceramid- ($p=0,048$) und C16-Ceramid-Konzentrationen ($p=0,011$), wobei AFP nicht signifikant verändert war ($p=0,138$) und sonographisch kein HCC-Nachweis bestand. In Regressionsanalysen war C16-Ceramid die signifikanteste Einflussgröße ($p=0,014$, OR 1,029), neben AFP ($p=0,031$, OR = 1,106) und CHILD-Stadium ($p=0,042$, OR = 7,975). Im Ver-

gleich der diagnostischen AUCs zeigte sich C16-Ceramid (AUC 0,751, 95%-KI 0,589 – 0,912, $p=0,002$) gegenüber AFP (AUC 0,611, 95%-KI 0,385 – 0,836, $p=0,336$) überlegen.

Schlussfolgerung C24-Dihydroceramid, C24:1-Dihydroceramid und C16-Ceramid stellen potentiell neue überlegene Biomarker in der Früherkennung von de novo HCCs bei HCV-Patienten nach DAA-Therapie dar. Besonders C16-Ceramid wird als HCC-Tumormarker weiter validiert. Unsere Ergebnisse befürworten weitere intensive Untersuchungen von Sphingolipiden in der Pathophysiologie der Hepatokarzinogenese.

Gallenblasen- und Gallengangskarzinome: Von der Epidemiologie und Pathogenese zur medikamentösen, interventionellen und operativen Therapie Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:44, 22a

KV 322 Cholangiokarzinom in Deutschland: Epidemiologische Trends und Einfluss von Misklassifikation

Autoren Walter D¹, Ferstl P¹, Waidmann O¹, Trojan J¹, Hartmann S², Schnitzbauer A³, Zeuzem S¹, Kraywinkel K⁴

Institut 1 Uniklinik Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Frankfurt, Deutschland; 2 Uniklinik Frankfurt, Senckenbergisches Institut für Pathologie, Frankfurt, Deutschland; 3 Uniklinik Frankfurt, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Frankfurt, Deutschland; 4 Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668960

Einleitung Das Cholangiokarzinom (CCA) kann intrahepatisch (iCCA) und extrahepatisch (eCCA) in den perihilären (pCCA) sowie distalen (dCCA) Gallengängen entstehen. Die Subtypen unterscheiden sich nicht nur anatomisch, sondern auch in ihren klinisch-pathologischen Charakteristika und Mutationsprofilen. Bei weltweit stark variabler Inzidenz des CCA sowie regional unterschiedlicher Codierungspraxis mit Misklassifikation des pCCA als iCCA ist daher eine Subtyp-spezifische Untersuchung der epidemiologischen Trends dringend notwendig zur Ermittlung potentieller Pathogenitätsfaktoren.

Ziele Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung der Subtyp-spezifischen Inzidenz und Mortalität des CCA in Deutschland sowie Überprüfung der Klassifikation von pCCA.

Methoden Erfassung der Inzidenz basierend auf Daten des Deutschen Krebsregisters von 2003 – 2014 (11 Bundesländer, ca. 40 Mio. Einwohner) anhand von ICD-10 und ICD-O-3 Codierung. Zudem Erfassung von Mortalitätsdaten von 1998 – 2015 (alle Bundesländer).

Ergebnisse Für die Analyse der Inzidenzdaten wurden 26816 Patienten mit CCA erfasst. Die Inzidenz des iCCA zeigt sich bei Frauen (jährliches, durchschnittliches prozentuales Wachstum 3,3) und Männern (3,8) deutlich steigend, wohingegen eCCA eine stabile Inzidenz aufweisen (F: -0,2, M: 1). Der Anteil der als iCCA misklassifizierten pCCA ist im Verlauf des untersuchten Zeitraums deutlich rückläufig (2003 – 2005: 35%, 2012 – 2014: 12%). Nach Re-Klassifikation der pCCA als eCCA zeigt sich der steigende Trend der Inzidenz des iCCA verstärkt bei Frauen (3,3 auf 4,8) und Männern (3,8 auf 4,8). Der stabile Trend bei eCCA wird nach der Re-Klassifikation ebenfalls unterstützt (F: -0,2 auf -0,9, M: 1 auf 0,5). Analog zur Inzidenz zeigt sich ein Anstieg der Mortalität für Patienten mit iCCA in Deutschland bei Frauen (jährliches, durchschnittliches prozentuales Wachstum 7,8) und Männern (6,5), bei eher stabilen Werten beim eCCA (F: -0,6, M: 2,1).

Zusammenfassung Die Inzidenz und Mortalität von iCCA in Deutschland steigt an, während sie für eCCA stabil ist. Eine Misklassifikation von pCCA als iCCA ist vorhanden, jedoch rückläufig. Eine Überarbeitung der ICD-Klassifizierung ist notwendig zur genauen Erfassung der klinisch-relevanten CCA-Subtypen.

KV 323 Führt die Einführung eines interdisziplinären Tumorboards zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse von Gallenwegstumoren?

Autoren Juratli M¹, Hofmann K¹, Balaban Ü², El Youzouri H¹, Pession U¹, Heise M¹, Bechstein WO¹, Schnitzbauer AA¹

Institut 1 Uniklinik Frankfurt, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Frankfurt, Deutschland; 2 Uniklinik Frankfurt, Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung, Frankfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668961

Einleitung Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) stellt eine seltene Krebserkrankung in den westlichen Industrienationen mit schlechter Prognose dar. Multidisziplinäre Tumorboards sind Instrumente zur strukturierten Therapieempfehlung auf dem Boden der am besten verfügbaren Evidenz.

Ziele Das Ziel der Studie war es festzustellen, ob Patienten, die eine Indikation zur chirurgischen Therapie hatten, von der Diskussion in einem multidisziplinären Tumorboard hinsichtlich ihrer 1-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten profitierten.

Methodik Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden 161 gematchte Patienten untersucht, die sich im Zeitraum von August 2002 bis November 2010 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt, Goethe-Universität zur chirurgischen Behandlung eines CCC befanden. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen (TuB+ vs. TuB-) mithilfe des Propensity-Scores gematcht. In der Patientengruppe TuB+ waren 109 Patienten (67,7%). In der Kontrollgruppe TuB- waren (n = 52, 32,3%) Patienten.

Ergebnis Die Behandlung gemäß Therapieempfehlung aus multidisziplinären Tumorboards zeigt einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten mit einem CCC (p < 0,001, Log-Rang-Test, und in der multivariaten COX-Regression, HR 2,179 [(95% CI: 1,441 – 3,297), p < 0,001]. Die Überlebensraten TuB+ (1-JÜR: 61,5% (n = 67), 5-JÜR: 13,8% (n = 15), 10-JÜR: 2,8% (n = 3)) zeigen einen Vorteil gegenüber TuB- (1-JÜR: 40,4% (n = 21), 5-JÜR: 9,6% (n = 5), 10-JÜR: 0% (n = 0) [Fisher-Exact-Test, df = 1, p = 0,339].

Schlussfolgerung Die Etablierung von multidisziplinären Tumorboards führt zu einer messbaren besseren Selektion von resektablen Patienten mit einem CCC.

KV 324 Inzidentelles versus nicht-inzidentelles intrahepatisches Cholangiokarzinom: Prognostische Faktoren und Operabilität

Autoren Branchi V¹, Jürgensen B¹, Lingohr P¹, Jafari A¹, Gonzalez-Carmona M², Weismüller T², Strassburg CP², Manekeller S¹, Kalff JJC¹, Matthaei H¹

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668962

Einleitung Patienten mit einem inzidentell diagnostizierten Gallenblasenkarzinom weisen im Vergleich zu Patienten mit einem symptomatischen Gallenblasenkarzinom eine schlechtere Prognose auf.

Ziele Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob der Unterschied zwischen inzidentellem (I-IHC) und symptomatischem (S-IHC) intrahepatischem Cholangiokarzinom (IHC) prognostisch relevant ist, da neue prognostische Faktoren für die therapeutische Stratifikation des IHC dringend notwendig sind.

Methodik In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten, die 2003 – 2017 aufgrund eines IHC am Uniklinikum Bonn behandelt wurden, eingeschlossen. Es erfolgte die statistische Analyse der klinischen und pathologischen Daten und die Subgruppenanalyse von I-IHC und S-IHC.

Ergebnisse 338 Patienten wurden 2003 – 2017 aufgrund eines Gallengangs-karzinoms am Uniklinikum Bonn behandelt. Bei insgesamt 90 Patienten (Medianalter 63, Range 33 – 88) wurde ein IHC diagnostiziert. In 34% der Fälle (N = 31) handelte es sich um ein I-IHC und in 57% der Fälle (N = 51) um ein S-

IHC. Es konnte kein Unterschied bezüglich TNM-Stadium in den zwei Gruppen nachgewiesen werden. Im Falle eines I-IHC wurde öfter eine radikale chirurgische Resektion durchgeführt (54% vs. 25%, p < 0,001). Patienten mit I-IHC wiesen eine bessere Überlebensrate im Vergleich zu Patienten mit S-IHC auf (32,6 Monate, Range 9 – 55 vs. 10,6 Monate, Range 3 – 17, p = 0,001). Dieser Unterschied konnte insbesondere in der Subgruppe mit einem inoperablen IHC nachgewiesen werden (28,3 Monate, Range 21 – 35 vs. 9,9 Monate, Range 8 – 12). Die multivariate Analyse zeigte eine signifikante Assoziation zwischen Überleben und einen asymptomatischen Befund (HR 3,35; CI 1,16 – 9,65), sowie Operabilität (HR 3,29; CI 1,23 – 8,79), dem Verhältnis von Plättchen zu Lymphozyten (HR 1,002; CI 1,00 – 1,002) und Durchführung einer Chemotherapie (HR 2,42; CI 1,041 – 5,64).

Schlussfolgerung Patienten mit I-IHC weisen im Vergleich zu S-IHC eine bessere Prognose auf, wie im Gallenblasenkarzinom bereits nachgewiesen wurde. Dies könnte mit einer unterschiedlichen Tumorbiologie oder mit noch ungeklärten klinischen Faktoren zusammenhängen. Weitere molekulare Studien sind erforderlich, um eventuelle therapeutische Auswirkungen dieser Ergebnisse zu evaluieren.

KV 325 Lymphgefäßinvasion und chirurgische Komplikationen sind Prädiktoren des onkologischen Langzeitergebnisses bei perihilären und intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinom

Autoren Bednarsch J¹, Czigany Z¹, Amygdalos I¹, Morales Santana D¹, Meister F¹, Böcker J¹, Schöning W¹, Dejong CHC², Neumann UP¹, Lurje G¹

Institut 1 Uniklinik Aachen, Klinik für Allg., Viszeral- und

Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland; 2 Maastricht University

Medical Centre, Department of Surgery, Maastricht, Niederlande

DOI 10.1055/s-0038-1668963

Einleitung Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist ein relativ seltener Tumor, der typischerweise im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Majorresektionen der Leber ggf. mit Hilusresektion gelten als Goldstandard in der Therapie des perihilären (PHCC) und intrahepatischen CCC (IHCC). Trotz Fortschritten in der Therapie ist das Langzeitüberleben (OS) und rezidiv-freie Überleben (RFS) bei Patienten mit CCC kürzer als bei den meisten anderen soliden Tumoren. In dieser Arbeit identifizierten wir prognostische Marker für das onkologische Ergebnis nach chirurgischer Resektion bei Patienten mit CCC.

Methodik Zwischen 2010 und 2016 unterzogen sich in unserer Klinik 162 Patienten (PHCC: n = 91; IHCC: n = 71) einem chirurgischen Eingriff in kurativer Intention. Präoperative Charakteristika, perioperative Daten und onkologisches Follow-up wurden mit einer prospektiv geführten institutionellen Datenbank ausgewertet.

Ziele Assoziationen von RFS und OS mit klinisch-pathologischen Daten wurden mit univariater und multivariabler Überlebensanalyse bestimmt.

Ergebnis Das mediane OS und RFS war 38 bzw. 36 Monate für das PHCC und 25 bzw. 13 Monate für das IHCC. Lymphgefäßinvasion (LVI) und chirurgische Komplikationen gemessen mit dem „Comprehensive Complication Index“ (CCI) waren unabhängige Prädiktoren des OS beim PHCC (LVI; Exp(B) = 2,28; p = 0,042; CCI; Exp(B) = 1,04; p < 0,001). Keine weitere klinische Variable wie der R-Status und die Bismuth-Klassifikation waren assoziiert mit dem OS.

Schlussfolgerung Chirurgische Resektionen beim CCC sind sicher durchführbar in erfahrenen hepatobiliären Zentren. Präoperative erfassbare Tumor- oder Patientencharakteristika waren nicht assoziiert mit OS, sodass sich jeder Patient für eine chirurgische Therapie qualifiziert. LVI und CCI sind sowohl bei Patienten mit PHCC als auch IHCC mit dem OS assoziiert, was eine gemeinsame Tumorbiologie nahelegt.

KV 326 „The German- Registry” of Incidental gallbladder cancer and the GAIN- phase III trial – transformation from a registry to treatment platform due to a trial in trial concept

Autoren Goetze TO¹, Paolucci V², Al-Batran SE¹

Institute 1 Krankenhaus Nordwest, Institute of Clinical Cancer Research, Frankfurt, Deutschland; 2 Ketteler- Krankenhaus, Chirurgische Klinik, Offenbach, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668964

Objective The biggest biliary platform in Europe – the German- Registry (GR) shows significant survival benefit for radical resection (RR) in gallbladder carcinoma. But nevertheless results for T2–3 are still disappointing even after RR.

Method For data analysis the GR was used. Currently more than 1100 cases of incidental gallbladder carcinoma (IGBC) are prospectively registered. Based on the GR a multicenter a neoadjuvant trail (GAIN) with the support of the DFG/AIO/CALGP/ACO has been started in 20 centers in Germany. In addition a trial in trial concept is planned. GAIN is a randomized multicenter phase III study for T2–3 IGBC's + resectable and borderline resectable biliary tract cancers (BTC), evaluating the role of neoadjuvant CTX with Gem/Cis in a multimodal setting in front of and after surgery vs. upfront surgery alone. If screened pts. is not eligible for curative treatment, pts. will be directly included in another 1st. line trial (trial- in- trial concept) under the direction of the GR. All IGBC's in addition will be directly registered in the GR.

Results In the GR (n>1100pts) in T1b- T3 cases there is a significant survival benefit for patients with IRR. Wedge resection of the liver showed good data in T1b and T2. For T3 more radical techniques showed better results. Less than 50% of T2–3 tumors in the GR have had RR. Due to limited abstract characters no more data can be written.

Conclusions There is a significant benefit after RR in T1b- T3 IGBC but the results in T2–3 are disappointing. Data of current (PRODIGE 12, BILCAP) adjuvant trials are inconsistent. Therefore the multimodal concept based on a biliary network is needed. The GAIN trial is supported by the DFG EudraCT 2017–004444–38; DFG Projektnummer 316590476 and is also supported by the AIO, ACO, CALGP. Due to the trial in trial concepts patients screened for GAIN but are candidates for 1st line will be directly included in a 1st line trial without time delay so project closes a healthcare gap. The data of the GR were already able to change the current treatment standards for GBCA in Germany, reflected by the current S3- Guidelines (2018/AWMF -Register-Nr. 021/008). So GR will now transform to treatment platform and potentially create a new way how to treat biliary pts.

KV 327 Monozyten/Makrophagen und assoziierte angiogene miRNAs als neue Biomarker bei Patienten mit Gallengangskarzinom

Autoren Atanasov G¹, Benzing C¹, Krenzien F¹, Feldbrügge L¹, Bahra M¹, Pratschke J¹, Schmelzle M¹

Institut 1 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668965

Einleitung/Ziele Angiopoietine (Ang) und korrespondierende angiogene microRNAs sind mit Tumorprogression assoziiert. Monozyten/Makrophagen (TEMs) exprimieren den Ang-Rezeptor TIE2 und üben proangiogene Eigenschaften aus, die mit der Prognose assoziiert sind. Über ihren Einfluss auf die Tumorprogression beim Cholangiokarzinom (CCA) ist jedoch wenig bekannt.

Methodik Immunhistologisch wurden Tumorproben von intrahepatischem CCA (n=88) nach chirurgischer Resektion im Hinblick auf die Expression von Angs und TEMs untersucht. Wir testeten miR-Targeting-Gene mittels RT-PCR, die Angs kodieren, für mögliche Assoziation mit Tumorwachstum (n=88). Die

Expressionen von TEMs und miRNAs wurden mit klinisch-pathologischen Variablen, Tumorrezidiv und Patientenüberleben korreliert.

Ergebnisse Das Fehlen von TEMs im Tumor korrelierte mit erhöhten Serumspiegeln von CA19–9. Eine hohe Ang-1 Expression assoziierte mit einer reduzierten Lymphangiosis carcinomatosa (alle $p < 0,05$). Patienten, die durch eine Anwesenheit von TEMs im Tumor gekennzeichnet waren, zeigten einen Trend zur Reduktion vom Tumorrezidiv und zum verbesserten Überleben ($p = 0,159$ und $p = 0,185$). Eine hohe miR-126- oder niedrige miR-128-Expression war mit einem verbesserten Überleben assoziiert (alle $p < 0,05$). In der Multivariatanalyse wurden TEMs, miR-126 und miR-128 als unabhängige prognostische Faktoren bezüglich Patientenüberleben identifiziert (alle $p < 0,05$).

Tab. 1 Multivariatanalyse im Bezug auf prognostischen Variablen bei Patienten mit Cholangiokarzinom

Multivariatanalyse (Patientenüberleben)				
Variable	Kategorie	Odds ratio	P	Konfidenzintervall
Histologische Differenzierung	gut od. mäßig/schlecht	2,266	0,040	1,038 – 4,946
T Status	T1, T2/T3, T4	1,688	0,236	0,710 – 4,009
Rezidiv	negativ/positiv	0,011	0,0001	0,001 – 0,093
Lokalrezidiv	negativ/positiv	0,707	0,401	0,315 – 1,588
Tumorgroße	< 50 mm/> 50 mm	0,006	0,001	0,000 – 0,137
TEMs im Tumor	negativ/positiv	2,423	0,040	1,042 – 5,633
miR-126 expression	low/high	0,322	0,013	0,131 – 0,789

Schlussfolgerungen TEMs definieren eine Subgruppe von Patienten mit günstigen Tumoreigenschaften und einer verbesserten Prognose. Unsere Studie liefert erste Hinweise, dass angiogene miRNAs mit dem Überleben von Patienten mit CCA assoziiert sind. Neben möglichen funktionellen Verbindungen zwischen miRNA-Expressionsprofilen, Angs und TEMs, haben unsere Daten mögliche klinische Implikationen als neue diagnostische Biomarker.

KV 328 Photodynamische Therapie bei Klatskin-Tumoren – retrospektive Kohortenanalyse über ein Jahrzehnt

Autoren Obst W¹, Canbay A¹, Weigt J¹

Institut 1 Otto- von Guericke Universität Magdeburg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668966

Hintergrund Der meisten Patienten mit cholangiozellulären Karzinomen der Hepatikusgabel (Klatskin-Tumore) sind bei Erstdiagnose inoperabel und nur noch palliativ behandelbar. Neben einer Chemotherapie in Kombination mit einer biliären Drainage bieten lokal ablativ Verfahren, wie die photodynamische Therapie (PDT), eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit. Sowohl eine Verbesserung der Lebensqualität als auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte in vorherigen Studien durch eine PDT erzielt werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, den therapeutischen Nutzen der PDT unter klinischen Alltagsbedingungen in einer retrospektiven Kohortenanalyse zu reevaluieren.

Patienten und Methode Retrospektiv analysierten wir die Daten von 65 Patienten mit histologisch gesicherten Klatskin-Tumor, welche von 2003–2013 in unserer Klinik behandelt wurden. 30 Patienten erhielten eine alleinige duktale Stentimplantation (Gruppe A), 35 Patienten bekamen neben der Stentimplantation zusätzlich eine endoskopische PDT (Gruppe B). Die PDT wurde nach Gabe des Photosensibilisators Porfimer-Natrium intraluminal mit einer radiären Lichtquelle (Wellenlänge: 630 nm, Lichtdosis: 180 J/cm²) durchgeführt. Gesamtüberlebenszeit, Anzahl der durchgeführten Interventionen und Komplikationsraten wurden statistisch erfasst. Patienten mit begleitender Chemotherapie wurden in einer Untergruppenanalyse gesondert betrachtet.

Ergebnisse Patienten mit einer PDT hatten eine etwas längere Gesamtüberlebenszeit (A: 9,27 ± 6,27 Monate, B: 11,7 ± 8,8 Monate; $p = 0,348$) und benötigten eine geringere Anzahl an ERCPs innerhalb von 3 Monaten (A: 1,8 ± 1,2, B: 1,53 ± 0,49; $p = 0,115$). Die Komplikationsrate war pro Patient in beiden Gruppen ähnlich (A: 3,17 ± 2,6%, B: 2,69 ± 1,21%). Phototoxische Hautreaktionen traten in der PDT-Gruppe bei etwa 17,4% der Patienten auf.

Eine begleitende Chemotherapie steigerte in beiden Gruppen die Gesamtüberlebenszeit (A: 10,7 ± 4,5 Monate, B: 16,1 ± 10,7 Monate; p = 0,348).

Fazit In einem unselektierten Patientengut mit Klatskin-Tumoren zeigte die PDT nur einen geringen therapeutischen Zusatznutzen. Die Vorteile der PDT waren statistisch nicht signifikant und unabhängig einer zusätzlichen Chemotherapie.

KV 329 Individualisierte Medizin mittels serieller CA19 – 9 Bestimmungen zur Tumorfrüherkennung bei Patienten mit Primär Sklerosierender Cholangitis

Autoren [Wannhoff A](#)^{1,2}, [Knierim J](#)², [Rupp C](#)², [Weiss KH](#)², [Gotthardt D](#)²

Institut 1 [Klinikum Ludwigsburg, Innere Medizin I, Ludwigsburg, Deutschland](#); 2 [Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin IV, Heidelberg, Deutschland](#)

DOI 10.1055/s-0038-1668967

Einleitung Der index of individuality (II) beschreibt des Verhältnis der inter- und intra-individuellen Varianz eines Laborwertes. Ein niedriger II zeigt einen individuellen Messwert an, für dessen Beurteilung populationsbasierte Grenzwerten nicht geeignet sind. Stattdessen ist der Reference Change Value (RCV) zum Vergleich serieller Messwerte zu bevorzugen. Patienten mit Primär Sklerosierender Cholangitis (PSC) haben ein deutliches erhöhtes Risiko an einem Cholangiokarzinom (CCA) zu erkranken.

Ziele Evaluation von seriellen CA19 – 9 Werten bei PSC Patienten, inkl. deren Einfluss auf die Diagnose eines CCA.

Methodik Retrospektive Erfassung aller CA19 – 9 Werte, ausgenommen derer zum Zeitpunkt einer bakteriellen Cholangitis, bei PSC Patienten ohne extrabiliäre Malignomen. Berechnung der intra- und inter-individuellen Varianz, des II und RCV. Analyse von CA19 – 9 im Verlauf vor CCA Diagnose.

Ergebnis 1819 CA19 – 9 Werte von 248 Patienten, darunter 32 mit CCA, wurden eingeschlossen. CA19 – 9 bei 215 tumorfreien PSC Patienten lag im Median 15,6 U/ml. Bei 181 Patienten war mindestens ein weiterer Messwert verfügbar. Dabei zeigte sich 1, 2, 5, 7, 10, 15 und 20 Jahre keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum CA19 – 9 bei PSC Erstdiagnosen. Der II betrug 0,37 und der RCV 105,6%. Das mediane CA19 – 9 bei Erstdiagnosen eines CCA betrug 162,1 U/ml. Bereits 3 Monate vor Erstdiagnosen waren die CA19 – 9 Werte signifikant erhöht gegenüber den tumorfreien Patienten (P < 0,05) und im Vergleich zum CA19 – 9 6 Monate vor Tumordiagnose (P < 0,05). Bei 14 Patienten mit CCA war mindest ein CA19 – 9 Wert im Jahr vor Erstdiagnosen und ein Messwert davor verfügbar. Bei 11 (78,6%) dieser Patienten kam es zu einem Anstieg von mehr als 105,6%.

Schlussfolgerung CA19 – 9 bei PSC Patienten ist ein hoch individueller Messwert, der beim tumorfreien Patienten im Verlauf konstant bleibt. Bereits vor CCA-Diagnose kommt es zum signifikanten CA19 – 9 Anstieg. Eine regelmäßige CA19 – 9 Bestimmung könnte die CCA-Früherkennung verbessern. Die Verwendung des RCV trägt der Individualität des Messwertes Rechnung und die Studie könnte als Basis für eine individuellere Betrachtung von Messwerten bei Patienten mit chronischen gastrointestinalen Erkrankungen dienen.

KV 330 Role of adiponectin signaling in cholangiocarcinoma

Authors [Bui KC](#)^{1,2,3}, [Nguyen TML](#)^{1,4,5}, [Riebold M](#)¹, [Xing J](#)¹, [Bhuria V](#)¹, [Nguyen LT](#)⁴, [Le HS](#)^{5,6}, [Velavan TP](#)^{3,5}, [Wilkins L](#)⁷, [Malek NP](#)¹, [Bozko P](#)¹, [Plentz RR](#)^{1,8}

Institute 1 [Medical University Hospital, Department of Internal Medicine I, Tübingen, Deutschland](#); 2 [Vietnam Military Medical University, Department of Pathophysiology, Hanoi, Vietnam](#); 3 [Medical University Hospital, Institute of Tropical Medicine, Tübingen, Deutschland](#); 4 [Vietnam Military Medical University, Department of Biochemistry, Hanoi, Vietnam](#); 5 [Vietnamese-German Center of Excellence in Medical Research, Hanoi, Vietnam](#); 6 [108 Military Central Hospital, Hanoi, Vietnam](#); 7 [Hannover Regional Hospital,](#)

[Institute of Pathology, Hannover, Deutschland](#); 8 [Bremen-Nord Hospital, Department of Internal Medicine II, Bremen, Deutschland](#)

DOI 10.1055/s-0038-1668968

Introduction Adiponectin signaling plays a vital function in many biological processes in health and diseases. Recent studies have shown that adiponectin signaling contributed in carcinogenesis of cholangiocarcinoma (CC), the second most common primary hepatic malignancy. The aim of this study is to investigate the role of adiponectin signaling in CC by using a small molecular AdipoR agonist (2-(4-Benzoylphenoxy)-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-acetamide) *in vitro* and *in vivo*.

Methods Anticancer effects of an AdipoR agonist were tested *in vitro* on intra- and extra-hepatic CC cell lines by different molecular methods (proliferation, migration, invasion, colony formation and apoptosis assay). Moreover, the regulations of cancer related signaling pathways were analyzed by Western blot, RT-PCR and RNAseq. Finally, anticancer effects were further evaluated using a CC engineered mouse model (Alb-Cre/KRAS^{G12D}/p53^{L/L}).

Results Cell proliferation, migration, invasion and colony formation were inhibited due to activating adiponectin signaling pathway. AdipoR agonist also induced CC cells going to apoptosis. EMT, AMPK, STAT3 and PARP signaling pathways were regulated under AdipoR agonist treatment. In addition, RNA-seq profile data showed that abounding tumor suppressor genes were up-regulated and proto-oncogenes were down-regulated in treated cells compared to the control group. In CC engineered mice, survival was prolonged in the group treated with AdipoR agonist.

Conclusions Activating adiponectin signaling has potential anticancer effect by regulating different vital signaling pathways in cholangiocarcinogenesis *in vitro* and *in vivo*. Our data suggested that, targeting adiponectin signaling could be a new treatment option for patients with inoperable CC.

KV 331 New relationship between IL-6 and Gemcitabine resistant cholangiocarcinoma cells

Authors [Nguyen TML](#)^{1,2,3}, [Bui KC](#)^{1,4,5}, [Scholta T](#)¹, [Riebold M](#)¹, [Xing J](#)¹, [Bhuria V](#)¹, [Nguyen LT](#)⁴, [Le HS](#)^{3,6}, [Pham VT](#)², [Velavan TP](#)^{3,5}, [Wilkins L](#)⁷, [Malek NP](#)¹, [Bozko P](#)¹, [Plentz RR](#)^{1,8}

Institute 1 [Medical University Hospital, Department of Internal Medicine I, Tübingen, Deutschland](#); 2 [Vietnam Military Medical University, Department of Biochemistry, Hanoi, Vietnam](#); 3 [Vietnamese-German Center of Excellence in Medical Research, Hanoi, Vietnam](#); 4 [Vietnam Military Medical University, Department of Pathophysiology, Hanoi, Vietnam](#); 5 [Medical University Hospital, Institute of Tropical Medicine, Tübingen, Deutschland](#); 6 [108 Military Central Hospital, Hanoi, Vietnam](#); 7 [Hannover Regional Hospital, Institute of Pathology, Hannover, Deutschland](#); 8 [Bremen-Nord Hospital, Department of Internal Medicine II, Bremen, Deutschland](#)

DOI 10.1055/s-0038-1668969

Introduction Cholangiocarcinoma (CC) has limited palliative treatment options. Gemcitabine plus Cisplatin is the current standard of care for inoperable patients, however the treatment outcome still has limitations due to resistance. Interleukin 6 (IL-6) signaling involves in chemotherapy-resistant mechanism. The aim of this study is to establish and characterize Gemcitabine resistant CC cells (GRCCs) as well as to investigate the role of IL-6 and other pathways in Gemcitabine resistant mechanism on CC.

Methods CC cells were continuously exposed to gradually increase concentrations of Gemcitabine to created resistant cells and resistant level was determined by IC₅₀ test. Invasion, MTT, colony formation assays were used to characterize and confirm resistance. Western Blot and qPCR were applied to investigate molecular variety of resistant and parental cells. In parallel, parental cells (co-treated by IL-6 stimulants or placebo) were treated by Gemcitabine, followed by investigation cell viability. Additionally, the effect of Siltuximab, an IL-6 antibody on CC parental cells was measure by invasion assay.

Results We established GRCCs with high level of resistance (IC₅₀ increased 10⁴ times). We found that Gemcitabine prevented migration and colony formation

of CC parental cells but not of the resistant cells. Interestingly, Gemcitabine induced parental cells invasion. GRCCs proliferated more slowly, created less colonies and showed stronger invasion. Correspondingly, SZ1 resistant cells reduced E-Cadherin level compared to parental cells. Gemcitabine treatment increased IL-6 mRNA. Additionally, the presence of IL-6 stimulants protected the cells from Gemcitabine treatment. Siltuximab showed anti-invasive effect on both CC parental cells.

Conclusions GRCCs invaded more aggressively and Gemcitabine treatment highly induced parental CC cell invasion, which properly implies that Gemcitabine monotherapy can accelerate invasiveness and metastasis. Moreover, IL-6 stimulants protected CC cells from Gemcitabine therapy, Gemcitabine treatment increased IL-6 mRNA and IL-6 antibody prevented invasion on CC cell lines. Which reveal new relationship of IL-6 signaling and Gemcitabine resistance. Combination of IL-6 inhibitor and Gemcitabine might benefit for CC patients.

KV 332 Sonic hedgehog pathway as a new target in cholangiocarcinoma therapy

Authors [Bhuria V¹](#), [Xing J¹](#), [Scholta T¹](#), [Bui KC¹](#), [Nguyen MLT¹](#), [Wilkins L²](#), [Malek NP¹](#), [Bozko P¹](#), [Plentz RR³](#)

Institute 1 Universitätsklinik Tübingen, Internal Medicine I, Tübingen, Deutschland; 2 Hannover Regional Hospital, Institute of Pathology, Hannover, Deutschland; 3 Bremen-Nord Hospital, Department of Internal Medicine II, Bremen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668970

Introduction The therapeutic resistance of cancer stem cells (CSCs), a small subset in the tumor micro environment known for its self renewal and differentiating capacity, has remained an enigma until now. Various factors, including hypoxia, have been known to support tumor growth by facilitating the proliferation of CSCs as well as activating and deregulating various signaling pathways. One of such pathways, the Sonic hedgehog pathway (Shh), has been shown to be aberrantly activated in a variety of human cancers, however, its involvement in cholangiocarcinogenesis has not been explored till now.

Objective We investigated the interplay between hypoxia and Shh pathway activation and its effect on CSCs during cholangiocarcinoma (CCA) progression.

Methodology HUCCT-1 (Intrahepatic) and TFK-1 (Extrahepatic) cell lines were cultured under hypoxic (1% oxygen) and normoxic (21% oxygen) conditions for up to 48hr in the presence or absence of Cyclopamine (an inhibitor of Smoothed, a G- protein coupled receptor). The protein and mRNA expression of HIF-1 α , Shh, Gli-1, stem cell transcription factors (OCT-4, NANOG, SOX-2) and CD133 was determined by immunoblot and RT- qPCR respectively, nuclear translocation of Gli-1, OCT-4 and NANOG was investigated by immunofluorescence microscopy and induction of apoptosis was assessed by Annexin V- PI assay for up to 72 hrs.

Results Hypoxia led to the transcriptional activation of Shh gene and induced Gli-1 nuclear translocation in a time dependent manner. Expression of NANOG, OCT-4 and SOX-2 transcription factors, which regulate the self renewal capacity of CSCs, also increased significantly, which was associated with a concomitant increase in the CD133 marker level. Inhibition of Shh pathway by Cyclopamine led to the suppression of Shh and Gli-1 protein expression and impaired Gli-1 nuclear translocation, which resulted in enhanced induction of apoptosis. Furthermore, it decreased the protein levels of NANOG, OCT-4 and SOX-2 significantly, leading to a substantially abrogated CD133 expression.

Conclusion We propose Shh pathway as a novel target for the treatment of CCA, which is refractory to standard chemotherapy.

KV 333 Smad3 linker phosphorylation is predominant in cholangiocarcinoma

Authors [Tian M¹](#), [Dropmann A¹](#), [Dooley S¹](#)

Institute 1 Med. Fakultät der Universität Heidelberg, 2. Med., Molekulare Hepatologie, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668971

Background Transforming growth factor (TGF)- β has been implicated in development and progression of cholangiocellular carcinoma (CCC). The canonical TGF- β pathway involves TGF- β receptor-mediated C-terminal phosphorylation of Smad3. On the other hand, non Smad TGF- β signaling as well as TGF- β independent signaling may activate several serine/threonine kinases to phosphorylate Smad3 in its linker region, which impacts on canonical Smad signaling, target gene expression signature and cellular fate. We identified presence of significant Smad3 linker region phosphorylation in cholangiocarcinoma tissues and now try to delineate the function.

Material and methods We performed immunoblotting using specific antibodies against the different Smad3 phosphosites (p-Smad3^{C^{Ser423/425}}, p-Smad3^{L^{Thr179}}, p-Smad3^{L^{Ser204}}, p-Smad3^{L^{Ser208}}, p-Smad3^{L^{Ser213}}) with and without TGF- β stimulation in CCC cells. To determine upstream kinases necessary for the respective phosphorylation events, CCC cells were (pre)-treated with inhibitors: JNK, ERK, p38, GSK3 β , CDK and TGF- β RI/ALK5 inhibitors for 30 min before being treated with TGF- β 1 for 1 h (or not).

Results It is observed in 5 tested CCC patients that phospho-Smad3^{L^{Ser204}} and phospho-Smad3^{L^{Ser213}} positive areas exclude positivity for phospho-Smad3^{C^{Ser423/425}} staining, indicating a mechanism of counter-regulation between Smad3 C-terminal and linker site patterns. In the screen with kinase inhibitors performed in CCSW1 cells, we found that GSK3 and CDK are involved in phosphorylation of Smad3^{L^{Ser204}} and Smad3^{L^{Ser213}}.

Conclusions **acurrent steps** Our preliminary findings suggest that pSmad3^{L^{Ser204}} and pSmad3^{L^{Ser213}} are predominant in cholangiocarcinoma cells and may play a tumor promoter role by antagonizing cytostatic pSmad3^{C^{Ser423/425}} and there with tumor suppressor function. To deeply investigate the direct influence of Smad3 linker phosphorylation in cholangiocarcinoma, we have established and currently use cholangiocarcinoma patient-derived organoids for further testing and will delineate downstream effects in vitro with phosphosite mutated Smad3 expression plasmids.

KV 334 Die Genotypisierung zirkulierender Tumor-DNA bei Patienten mit Gallenwegskarzinomen zeigt diagnostische und prognostische Informationen

Autoren [Ettrich T¹](#), [Schwerdel D¹](#), [Dolnik A²](#), [Beuter F¹](#), [Blätte T²](#), [Schmidt S³](#), [Stanescu-Siegmund N³](#), [Steinacker J³](#), [Marienfeld R⁴](#), [Kleger A¹](#), [Bullinger L²](#), [Seufferlein T¹](#), [Berger A¹](#)

Institut 1 Universitätsklinik Ulm, Klinik für Innere Medizin 1, Ulm, Deutschland; 2 Universitätsklinik Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm, Deutschland; 3 Universitätsklinik Ulm, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Ulm, Deutschland; 4 Universitätsklinik Ulm, Institut für Pathologie, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668972

Einleitung Gallenwegskarzinome (biliary tract cancer, BTC) zeigen eine zunehmende Inzidenz und sind mit einer hohen Mortalität assoziiert. Die histologische Diagnose ist wegen schlechter Zugänglichkeit für die Biopsie häufig schwierig. Nichtinvasive Therapiemonitoringtools sind nicht etabliert.

Ziele Entwicklung einer nichtinvasiven Methodik zur Untersuchung der tumorspezifischen molekularen Signatur des BTC für Diagnostik und Therapiemonitoring.

Methodik Blut- und Tumorgewebeproben von 24 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BTC wurden prospektiv gesammelt und retrospektiv ausgewertet. DNA aus Tumorgewebe und entsprechende zirkulierende Tumor DNA (ctDNA) wurden einer gezielten Resequenzierung von 15 häufig in BTC mutierten Genen unterzogen (*TP53*, *KRAS*, *ARID1A*, *BAP1*,

PBRM1, PIK3CA, SMAD4, FBXW7, IDH1, BCL2, BRAF, CDKN2A, ERBB2, IDH2, NRAS). Die Befunde wurden mit klinischen und bildgebenden Daten verglichen.

Ergebnis 24 therapienaive Patienten mit histologisch bestätigtem BTC wurden in die Analysen einbezogen. Die Mutationskonkordanz zwischen ctDNA- und Tumorgewebsanalyse betrug insgesamt 74%, für die Subgruppe der intrahepatischen Tumoren sogar 92%. Die mittlere Allelfrequenz der Varianten (VAF) im Tumorgewebe war signifikant höher als in ctDNA ($p = 0,0291$). Im Gegenzug war die Sequenziertiefe für ctDNA etwa doppelt so hoch wie für Gewebeprobe, was den Nachweis von Varianten in ctDNA ermöglichte. Die VAF in ctDNA zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn korrelierte signifikant mit der Tumormasse ($p = 0,0433$). Interessanterweise korrelierte die VAF vor Therapie für intrahepatische BTC signifikant mit dem progressionsfreien Überleben ($p = 0,0288$). Bei 36% der therapienaiven Patienten veränderte sich das Mutationsprofil während der Chemotherapie.

Schlussfolgerung Die genetische Landschaft von BTC ist in ctDNA abgebildet, insbesondere bei intrahepatischem BTC. In dieser Subgruppe war auch die VAF in ctDNA zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn von prognostischer Bedeutung. Zusätzlich fanden wir Hinweise auf Tumorevolution in einem relevanten Teil der analysierten BTC-Patienten unter Chemotherapie. Insgesamt kann die ctDNA-Analyse in BTC die Diagnose, die Prognose und die Anpassung therapeutischer Strategien unterstützen.

Pankreaskarzinom: Molekulare und zellbiologische Grundlagen

Donnerstag, 13. September 2018, 12:15 – 13:35, 21a

KV 335 A coherent roadmap to generate either pancreatic acinar or duct-like cells from human pluripotent stem cells challenges pancreatic cancer biology

Authors Hohwieler M¹, Breunig M¹, Merkle J¹, Heller S¹, Seufferlein T¹, Frappart P¹, Kleger A¹

Institute 1 Department of Internal Medicine 1, Ulm University Hospital, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668973

Cell bioengineering approaches not only hold great promise to replace and regenerate dysfunctional tissue for improved life quality of the diseased patient but may also provide more sophisticated disease models. Engineering approaches to build human pancreatic tissue resembling acinar, ductal and endocrine tissue have been hampered by the complexity of the pancreas. Human pluripotent stem cells (PSCs) may provide the appropriate bioengineering platform for developmental and biomedical studies due to their capability to differentiate into every cell type in the human body. However, PSCs typically yield heterogeneous population, while certain disease models require homogenous populations. Our initial protocol was powered to generate virtually pure cultures of human pancreatic progenitor cells followed by spontaneous differentiation in a 3D-culture environment to allow acinar ductal commitment (Hohwieler, GUT, 2017). Here, we have implemented signals controlling embryonic lineage fate bifurcations to efficiently yield the desired cell types through exclusion of alternate fates: Specifically, we applied signaling molecules and growth factors inducing either acinar or ductal cells, while inhibiting the respective counter lineage with inhibitors. This approach yields virtually pure pancreatic acinar or duct-like cells generated from human PSCs resembling key features of adult human pancreatic counterparts as shown in an established test battery. Thereby, we provide a coherent roadmap to generate the two mature exocrine pancreatic cell types, acinar and ductal cells. Finally, we have applied this novel tool box to dissect the cell type of origin of pancreatic cancer.

KV 336 Die SLC16A1 vermittelte Aufnahme von Laktat fördert die Stammzeleigenschaften von humanen Pankreasadenokarzinomzellen

Autoren Sandforth L¹, Ammar N¹, Kosmol I¹, Witt-Ramdohr M¹, Arlt A², Sebels S¹, Schäfer H¹

Institut 1 Institut für Experimentelle Tumorforschung, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, Deutschland; 2 Klinik für Innere Medizin I, UKSH Kiel, Kiel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668974

Eine wesentliche Manifestation der metabolischen Reprogrammierung von Tumorzellen, u. a. im dukalen Pankreasadenokarzinom (PDAC), ist der Austausch von Metaboliten zwischen Tumor- und Stromazellen bzw. zwischen Tumorzellen untereinander. Einige Tumorzellen nehmen dabei Laktat auf und nutzen dieses zur Energiegewinnung (reverse Warburg Metabolismus). Interessanterweise zeichnen sich Tumore mit solchen „reverse Warburg Zellen“ durch einen aggressiveren Phänotyp und eine schlechtere Prognose aus. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch noch wenig bekannt.

Anhand einer Reihe von PDAC Zelllinien mit hoher Expression des Laktatimporters SLC16A1 (BxPc3, T3M4) bzw. mit geringer SLC16A1 Expression (Panc1, Capan2) wurde der Einfluss von Laktat und dessen Importes auf das Proliferations- und Apoptoseverhalten untersucht sowie die Auswirkungen auf die Histon (H3)-Azetylierung, die Expression von Stammzellmarkern und die Koloniebildungsrate. Es war zu beobachten, dass die SLC16A1-vermittelte Laktataufnahme in BxPc3 oder T3M4 – nicht jedoch in Panc1 oder Capan2 Zellen – zur Protektion vor TRAIL und Gemcitabin induzierter Apoptose führt sowie zu einem verminderten Zellzyklus. Gleichzeitig ergab sich unter Laktat eine Induktion der Stammzellmarker Nestin, Nanog und Sox2. Des Weiteren war die Fähigkeit der Koloniebildung unter Laktatbehandlung erhöht. Es konnte ferner gezeigt werden, dass unter Einfluss von Laktat in BxPc3 und T3M4 Zellen eine erhöhte H3-Azetylierung eintrat. Die Gabe des spezifischen SLC16A1-Laktatimportinhibitors 7ACC2 oder SLC16A1 knock-down konnte diese Effekte aufheben. Immunhistochemische Analysen von Paraffingewebe aus Tumorsektaten von PDAC Patienten zeigten eine deutliche Kolo-kalisation tumoraler SLC16A1 Expression und der Expression von Nestin, was die Verbindung zwischen Laktatshuttling und Stammzeleigenschaften untermauert. Es ist zu folgern, dass in PDAC Zellen durch den SLC16A1 vermittelten Flux von Laktat nicht nur Biomasse und Energie transferiert wird, sondern auch ein Modulator von Histon-Modifikationen und dementsprechend des Epigenoms. In Abhängigkeit hiervon manifestieren sich somit viele für die Malignität entscheidenden Eigenschaften (Resistenz, Metastasierung), insbesondere im Auftreten von Zellklonen mit Stammzeleigenschaften.

KV 337 RINT1 is essential to pancreas ductal adenocarcinoma (PDAC) homeostasis

Authors Arnold F¹, Kaminska E¹, Gout J¹, Perkhofer L¹, Seufferlein T¹, Frappart P¹, Kleger A¹

Institute 1 Department of Internal Medicine 1, Ulm University Hospital, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668975

RINT1 (RAD50-interacting protein 1) is a multifunctional protein playing a role in cell cycle regulation, genomic stability, telomere maintenance, ER-Golgi trafficking and autophagy. Here, we show that RINT1-depletion in PDAC cell lines leads to severe growth defects associated with massive Golgi fragmentation and G2/M cell cycle arrest leading to genomic instability. These data suggest that RINT1 homeostasis is essential for PDAC survival and represents therefore a putative therapeutic target. To characterize more in details the mechanisms of RINT1 regulation and to ultimately identify RINT1-dependent pathways that could be targeted in PDAC, we performed an extensive interaction study through yeast-two hybrid assay and mass spectrometry. We discovered hundreds of new RINT1-interaction partners including proteins involved in mitotic events supporting our preliminary data indicating an in-

crease in genomic instability in PDAC cell lines. Moreover, we identified E3 ligases interacting with RINT1 allowing a better understanding of RINT1 biological function. In addition, we identify several post-translational modifications including ubiquitination and sumoylation and demonstrated that ubiquitination is a key regulator of RINT1 stability and biological function. Altogether, these data reveal the key role of RINT1 in PDAC homeostasis and identify multiple RINT1-post-translational modifications and protein-protein interaction partners that could be targeted in novel therapeutic approaches.

KV 338 Actionable perturbations in the DNA damage response establish synergistic therapeutic routes in ATM deficient pancreatic cancer

Autoren Perkhofer L¹, Gout J¹, Arnold F¹, Seufferlein T¹, Frappart P¹, Kleger A¹

Institute 1 Department of Internal Medicine 1, Ulm University Hospital, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668976

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the 4th leading cause of cancer-associated death in the Western World. PDAC bears a high accumulation of oncogenic mutations. Recent sequencing studies found Ataxia-Telangiectasia Mutated (ATM) frequently mutated in PDAC. Our lab previously showed that the loss of ATM accelerates EMT and promotes genomic instability (Russell, Nature communication, 2013; Perkhofer, 2017, Cancer Research). In line with the altered genomic integrity of ATM-mutated PDAC established genotype specific strategies like PARP- and ATR- inhibition. However, these treatment strategies tended to show early resistance and particularly ATR inhibition renders toxicity at least in humans (Perkhofer, 2017, Cancer Research). Here, we unravel novel synergistic routes based on actionable perturbations in the DNA damage response (i) to overcome chemoresistance and (ii) to present a genotype tailored cocktail of targeted therapies for ATM-mutated PDAC. Based on the *Atm*^{fl/fl}; *Kras*^{+/G12D}; *Ptf1a*^{+/Cre} (AKC) and *Kras*^{+/G12D}; *Ptf1a*^{+/Cre} (KC) mouse model primary AKC and KC PDAC cell lines were established. First, we screened a set of inhibitors and chemotherapeutics for single agent efficiency using conventional MTT assays. Second, the PreCISE (predictor of chemical inhibitor synergistic effects) software tool was applied to unravel synergy in actionable perturbations of the DNA damage response. Thereby, systematic combinational screening efforts found synergy between inhibition of the DNA-PKC, ATR and PARP signaling leading to synthetic lethality in AKC cell lines. Triple pathway inhibition was then combined with conventional topoisomerase inhibitors, the latter having shown substantially higher activity in AKC lines in our single agent screen. Systematic characterization of the DDR in such treated cell lines provided a coherent understanding of the molecular mechanism behind and key observations were validated in orthotopic and subcutaneous transplantation studies. Summarized, based on a novel genomic unstable, ATM-depleted PDAC model, we could identify new targeted and synergistic routes to reach highest efficiency with lowest toxicity to pave the way to clinical trials in this subgroup of PDAC patients.

KV 339 Die Rolle und Auswirkungen der Epithelial-Mesenchymalen-Transition in der Therapieresistenz des ATM-defizienten Pankreaskarzinom

Autoren Perkhofer L¹, Gout J¹, Arnold F¹, Frappart P¹, Kleger A¹

Institut 1 Uniklinik Ulm, Innere Medizin I, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668977

Einleitung Das humane duktales Pankreasadenokarzinom (PDAC) ist charakterisiert durch ein aggressives Tumorwachstum mit früher Metastasierung und hoher Therapieresistenz. Neue molekular definierte Subgruppen ermöglichen personalisierte Therapieansätze. Die DNA-Reparatur defiziente Subgruppe umfasst ca. 14% der PDACs, mit typischen Mutationen in den DNA Reparaturgenen BRCA 1/2 und ATM (Ataxia teleangiectasia mutiert). Wir konnten be-

reits zeigen, dass der Verlust von *Atm* im PDAC zu einer spezifischen Therapiesensibilisierung für PARP- und ATR- Inhibitoren führt. Jedoch fanden sich im Verlauf auftretende Therapieresistenzen, welche durch die akzelerierte Epithelial-Mesenchymale-Transition (EMT) bei *Atm* Verlust bedingt sein könnten.

Ziele Strukturierte Charakterisierung des *Atm*-defizienten PDAC zur Etablierung neuer Therapiestrategien bei Therapieresistenz.

Methodik Basierend auf dem *Kras*^{+/G12D}; *Ptf1a*-*Cre*^{+/-} (KC) Mausmodell mit *Atm*^{fl/fl} (AKC) wurden primäre Tumorzelllinien etabliert. Parallel dazu erfolgte die immunhistochemische und molekulare Charakterisierung der Tumoren. Die *in vivo* Effektivität der Therapeutika wurde in heterotop transplantierten Allografts validiert.

Ergebnis In AKC und KC Tumorzelllinien wurde über mehrere Olaparib Passagen eine Therapieresistenz induziert und diese Zellen als *in vitro* Untersuchungsplattform verwendet. Insbesondere atypische Therapeutika in der PDAC Behandlung, wie Topoisomerase Inhibitoren zeigten die signifikant beste Wirkung zur Therapieresistenzüberwindung in AKC Tumorzellen. Diese Effekte wurden durch Kombination mit z.B. DNA-PKC Inhibitoren relevant potenziert. Die vertiefende Charakterisierung 10-Wochen alter AKC und KC Mauspankrea mittels Transkriptom Analysen zeigte eine signifikante Hyperaktivierung des Notch- und des Sonic-Hedgehog-Signalweges. Diese Signalwege sind essenzielle Stroma Mediatoren. *In vivo* Kombinationstherapien u.a. mit DNA-PKC Inhibitoren und Hedgehog Inhibitoren führten zu einem relevanten Ansprechen der AKC Tumoren.

Schlussfolgerung In dieser Studie konnte die relevante Rolle der EMT und die Verbindung zu Therapieresistenz im *Atm*-defizienten PDAC herausgearbeitet werden. Es wurden neue Therapieverfahren *in vivo* etabliert, welche die Überwindung dieser Therapieresistenz ermöglichen.

KV 340 „Single Cell“ Transkriptomdaten vom duktales Adenokarzinom des Pankreas und seinen Vorläuferläsionen zeigen eine ausgeprägte Heterogenität in Tumor- und Stromakomponenten bereits im frühen Stadium der Tumorprogression

Autoren Semaan A¹, Bernard V¹, Guerro P¹, Alvarez H¹, Kalf J¹, Matthaei H², Maitra A¹

Institut 1 MD Anderson Cancer Center, Pathology, Houston, Vereinigte Staaten von Amerika; 2 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668978

Hintergrund Trotz intensiver Forschung ist weiterhin eine effektive Früherkennung des duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) nicht möglich. Intraduktales, papilläres, muzinöses Neoplasien (IPMN) repräsentieren eine Vorläuferläsion des PDAC, jedoch ist die genaue Tumorprogression unzureichend verstanden. Ein wichtiger Teilaspekt der malignen Transformation bildet dabei die Heterogenität unterschiedlicher Zellpopulationen, die in „makroskopischen“ Transkriptomanalysen des Tumorgewebes untergehen. „Single Cell“ Transkriptomdaten hingegen ermöglichen auf einzigartige Weise eine Dissektion des Tumors und können so bedeutende Erkenntnisse zur Tumorprogression liefern.

Material und Methoden Insgesamt 5403 Transkriptomprofile einzelner Tumorzellen und Stromazellen von zwei low grade IPMNs (LGD-IPMN), zwei high grade IPMNs (HGD-IPMN) und zwei PDAC wurden erstmals mithilfe einer tropfenbasierten RNA single cell Sequenzierungsmethode untersucht (SureCell WTA 3' Library Prep Kit für das ddSEQ System (Illumina)).

Ergebnisse Die Analyse der Transkriptomdaten ergab heterogene Alterationen sowohl im Tumorepithelium, als auch im Stroma, die während der Progression von nicht-invasiven Dysplasien zum invasiven Karzinom auftraten. Gerade in HGD-IPMN waren im Unterschied zu LGD-IPMNs viele zentrale Tumorsignale hochreguliert, die auch im PDAC beschrieben worden sind. Vor allem LGD-IPMNs zeigten jedoch eine breite Anzahl von pro-inflammatorischen Immunkomponenten, bestehend aus zytotoxischen T-Zellen, aktivierten T-Helfer

Zellen und dendritischen Zellen, die im Laufe der Tumorprogression zunehmend in geringerem Maße ausgeprägt waren. Mit zunehmender Dysplasie kommt es zudem zu einer vermehrten Invasion von myeloider Suppressorzellen. Im Verlauf der Tumorprogression zeigte sich insgesamt eine Zunahme pro-tumorigener und immun-suppressiver Phänotypen im Stroma.

Zusammenfassung Die parallele Sequenzierung von hunderten einzelner Tumorzellen und des umgebenden Tumorstromas enthüllt einen bislang nie dagewesenen Einblick in die Heterogenität des epithelialen und stromalen Microenvironment in der frühen Kanzerogenese des PDAC. Diese Erkenntnisse können in Zukunft möglicherweise für die Identifikation von neuen therapeutischen Zielmolekülen dienen.

KV 341 Einfluss der stromalen und zellulären Komponenten des Tumormikromilieus auf das Überleben beim Pankreaskarzinom

Autoren Miksch RC¹, Weniger M¹, Werner J¹, Bazhin AV¹, D'Haese JG¹
Institut 1 LMU München, Chirurgische Klinik, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668979

Einleitung Das aus stromalen und zellulären Komponenten bestehende Tumormikromilieu spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung, Progression und Metastasierung des Pankreaskarzinoms.

Ziele Die Bedeutung der Tumor-infiltrierenden Leukozyten und das Tumorstroma beeinflussen das Überleben nach Pankreasresektion und sollen in dieser Studie gemeinsam untersucht werden.

Methodik Es wurden immunhistochemische Färbungen von 60 Patienten mit einem Pankreaskarzinom für die Antigene CD3, CD8, CD20 und CD66b als auch für α -sma und Kollagen durchgeführt. Die Tumor-infiltrierenden Leukozyten und der aktivierte Stroma-Index wurden quantifiziert und mit den klinischen Daten korreliert.

Ergebnis Eine hohe Infiltration von T-Lymphozyten, zytotoxischen T-Lymphozyten und B-Lymphozyten korreliert mit einem besseren Gesamtüberleben, wohingegen ein niedriger aktivierter Stroma-Index mit einem schlechteren Überleben einhergeht.

Schlussfolgerung Sowohl die zellulären als auch stromalen Komponenten beeinflussen das Überleben beim Pankreaskarzinom unabhängig voneinander. Für die Prognose als auch mögliche Indikation zur weiteren Chemotherapie könnte die Quantifizierung des Tumormikromilieus beim Pankreaskarzinom hilfreich sein.

KV 342 Parasympathetic signaling via Chrm1 directly suppresses pancreatic carcinogenesis and cancer stemness through inhibition of EGFR/MAPK and PI3K/AKT pathway

Authors Renz BW¹, Tanaka T², Macchini M², Hayakawa Y², Ilmer M¹, Westphalen CB³, Oberstein PE², Iuga AC², Friedmann RA², Werner J¹, Olive KP², Wang TC²

Institute 1 Klinikum der Universität München, Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie, München, Deutschland; 2 Columbia University Medical Center, Division of Digestive and Liver Diseases, New York, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668980

Fragestellung In many solid tumors, parasympathetic input is provided by the vagus nerve, which has been shown to modulate growth through effects on both tumor and stroma. Whether parasympathetic signaling directly regulates progression of pancreatic cancer (PDAC) has not been defined.

Methodik KC mice were vagotomized and kept on regular water or water supplemented with a muscarinic agonist. Pancreatic tissue was collected and analyzed by IHC and RT-PCR; cells were isolated and assayed for colony and sphere forming assays. Different human and murine PDAC cell lines were subjected to cholinergic and anti-cholinergic drugs and assayed by RT-PCR,

Western blot and flow cytometry. CHRM1 was deleted in *Pdx1-Cre/KRas^{G12D}(KC)* and *Pdx1-Cre/KRas^{G12D}/Trp53^{R172H}(KPC)* mice. A syngeneic model of metastatic PDAC was also utilized.

Ergebnis In organoid cultures derived from pancreata harboring an oncogenic KRas mutation, cholinergic agonists suppressed sphere formation significantly. Pharmacological inhibition or genetic knockout of the *CHRM1* abolished this effect *in vitro*. When Panc-1 cells pretreated with direct parasympathetic agonists were assayed in a xenograft model, they formed less and smaller tumors than controls. Surgical vagotomy accelerated tumor development in KC, while treatment with the muscarinic agonist bethanechol rescued the phenotype. An effect also seen in KC-CHRM1 KO mice. In KPC mice, bethanechol significantly extended survival. While KO of the CHRM1 (KPM) shortened overall survival. These effects appeared to be mediated through the CHRM1, which inhibited the downstream MAPK/EGFR and PI3K/AKT pathways. Reduced cholinergic signaling led to an increase of pancreatic CSC, and accelerated metastatic growth in the liver.

Schlussfolgerung Taken together, these data suggest that parasympathetic signaling directly suppresses the growth of PDAC cells and therapies directed at stimulating muscarinic receptors may be useful in inhibiting the progression of PDAC.

KV 343 Charakterisierung von optimierten Imidazolderivaten als CK1-delta spezifische Inhibitoren

Autoren Janes C¹, Halekotte J², Witt L², Bischof J¹, Peifer C², Knippschild U¹, Henne-Bruns D¹

Institut 1 Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; 2 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668981

Einleitung und Ziele Das Pankreaskarzinom ist einer der aggressivsten Krebsarten, gegen das bis jetzt noch keine effizienten Therapien zur Verfügung stehen [1]. Daher ist es dringend notwendig, neue therapeutische Zielmoleküle zu entdecken und gegen diese gerichtet neuen Zielmoleküle Inhibitoren zu entwickeln. Mitglieder der CK1 Familie sind in unterschiedlichen Krebsarten oft dereguliert und tragen daher zur Tumorentwicklung und -progression bei, so auch beim Pankreaskarzinom [2–3]. In dieser Studie wurden neue CK1 Inhibitoren identifiziert und weiterentwickelt, sowie deren Effekten auf das Wachstum von pankreatischen Krebszelllinien charakterisiert.

Methodik *In vitro Kinase assays* wurde durchgeführt, um die IC₅₀-Werte der Imidazolderivate für CK1 delta zu bestimmen. *MTT Zellviabilität Assays* von pankreatischen Zelllinien (Colo357 und Panc89) wurden durchgeführt, um die EC₅₀-Werte von CK1 Inhibitoren zu ermitteln. Das Migrationspotenzial der Zellen wurde in An- und Abwesenheit der identifizierten Inhibitoren mithilfe des „Scratch Assays“ untersucht.

Ergebnisse In dieser Studie berichten wir über der Charakterisierung von optimierten Imidazolderivaten als hoch effiziente ATP-kompetitive CK1delta Inhibitoren. Die optimierten Imidazolderivate wurden in *in vitro Kinaseassays* untersucht. Hierbei zeigte sich, dass sie selektiv CK1delta im unteren nanomolaren Bereich inhibieren. Interessanterweise zeigten diese Inhibitoren teilweise eine höherer Affinität zu CK1delta Mutanten als zu der Wildtyp. Auf zellulärer Ebene zeigte sich, dass die ausgewählten Inhibitoren die Zellviabilität und Zellmigration von pankreatischen Tumorzelllinien hemmen.

Schlussfolgerung Die optimierten Imidazolderivate zeigten *in vitro Kinaseassays* eine höhere Wirksamkeit gegenüber CK1delta als zu anderen CK1 Isoformen. Zudem hemmten sie das Wachstum von pankreatischen Zelllinien. Die neuen Inhibitoren besitzen ein hohes therapeutisches Potential und können daher Anwendung in neuen personalisierten Therapiekonzepten finden. Insbesondere bei der Behandlung von Tumoren mit CK1delta Mutationen könnte sich ein breiteres Therapiefenster ergeben.

[1] Kleeff, et al. (2016). Primer.

[2] Brockschmidt et al. (2008). Gut.

[3] Knippschild et al. (2014). Frontiers in Oncology.

KV 344 CXCL10 und CCL21 vermitteln Tumorschmerzen und Tumorzell-Attraktion beim Pankreaskarzinom

Autoren Hirth M^{1,2}, Gandla J², Gaida M³, Weiss C⁴, Michalski C⁵, Ebert M¹, Kuner R²

Institut 1 Universitätsklinikum Mannheim, 2. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 Universität Heidelberg, Pharmakologisches Institut, Heidelberg, Deutschland; 3 Universität Heidelberg, Pathologisches Institut, Heidelberg, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Mannheim, Pathologisches Institut, Mannheim, Deutschland; 5 Universität Heidelberg, Chirurgische Abteilung, Heidelberg, Deutschland

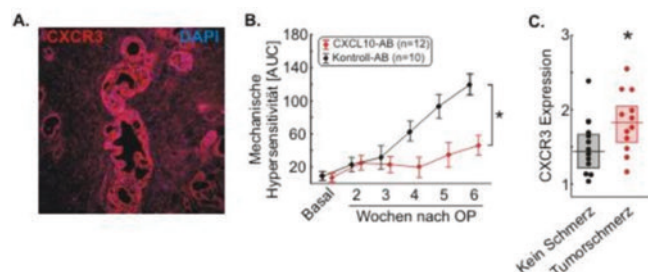
DOI 10.1055/s-0038-1668982

Einleitung Neurale Invasion (NI) wird als einer der zugrundeliegenden Mechanismen der Schmerzentsstehung beim Pankreaskarzinom (PK) angesehen. Chemokine scheinen mit der Entstehung von NI und Tumorschmerzen beim PK assoziiert zu sein. Allerdings bleibt unklar, welchen Chemokinen dabei die größte Rolle zukommt.

Ziele In dieser translationalen Arbeit wurde analysiert, welche Chemokine den größten Einfluss auf die Migration von PK-Zellen, die Entstehung von NI und Tumorschmerzen haben.

Methodik Wir ko-kultivierten K8484 PK-Zellen und Neurone und schalteten 38 verschiedene Chemokine mittels siRNA aus, um deren Einfluss auf die Migration von K8484 PK-Zellen zu analysieren. Eine umfangreiche Verhaltensanalyse erfolgte in einem orthotopen PK-Maus-Modell, nachdem neutralisierende Antikörper verabreicht wurden. Zudem erfolgte eine Schmerzevaluation an 24 PK-Patienten, deren Gewebe postoperativ zur Verfügung stand.

Ergebnis Der Knock-down von mehreren Chemokinen in Neuronen führte zu einer signifikant geringeren Migration von K8484 PK-Zellen. Dabei stellten sich in weiteren Expressions- und Migrationsexperimente die Chemokine CXCL10 und CCL21 als am vielversprechendsten heraus, die Tumor-Nerven-Interaktion zu vermitteln. Die korrespondierenden Chemokin-Rezeptoren CXCR3 und CCR7 wurden auf murinen und humanen PK-Zellen identifiziert (Abb. 1A). Die Antagonisierung von CXCL10 und CCL21 im orthotopen PK-Mausmodell führte zu einer signifikanten Reduktion der PK assoziierten Hypersensitivität (Abb. 1B). In PK-Patienten konnte eine Korrelation zwischen Tumorschmerzen und NI beobachtet werden. Zudem fand sich eine erhöhte Expression von CXCR3 und CCR7 in den Patienten, die unter Tumorschmerzen litten (Abb. 1C). Auch die Schmerzintensität war mit der Expression von CXCR3 und CCR7 assoziiert.



▶ Abb. 1

Schlussfolgerung CXCL10-CXCR3- und CCL21-CCR7 sind entscheidend an der Tumor-Nerv-Interaktion beteiligt und können daher als Mediatoren von NI und Tumorschmerz angesehen werden.

Pankreaskarzinom: Neurale Infiltration, Fernmetastasierung, Prognose Freitag, 14. September 2018, 08:15 – 09:19, 22b

KV 345 Funktion der Exosomen-Sekretion bei der Fernmetastasierung von PDACs

Autoren Polaschek S¹, Eiseler T¹, Seufferlein T¹

Institut 1 Uniklinik Ulm, Innere Medizin 1, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668983

Einleitung Tumorzellen kommunizieren ausgiebig mit ihrer Umgebung, um die Progression von Tumoren und Etablierung von metastatischen Nischen zu gewährleisten. Als wichtiger Mediator dieser interzellulären Kommunikation dienen kleine extrazelluläre Vesikel (EVs, Exosomen). Diese Nanovesikel (30 – 150 nm) gehen aus endosomalen Strukturen hervor und werden in alle Körperflüssigkeiten abgegeben. Sie transportieren wichtige Cargo-Moleküle wie z. B. Proteine, Lipide, DNA, mRNA oder miRNAs. Tumorzellen geben eine große Menge an Exosomen ab und beeinflussen damit Tumorwachstum, Progression und Metastasierung. Entsprechende Prozesse wurden auch für das Pankreasduktaladenokarzinom (PDACs) beschrieben. PDACs haben eine sehr schlechte Prognose, da sie bereits früh metastasieren. Es ist daher wichtig zu verstehen welche Faktoren insbesondere eine Fernmetastasierung von PDACs steuern.

Ziele Das Ziel dieses Projektes ist es durch quantitative und qualitative Modulation der Exosomen-Sekretion die PDAC-Tumorprogression und Fernmetastasierung zu regulieren, sowie Mechanismen aufzuklären.

Methodik Wir reinigen Exosomen aus Zellkulturüberständen von CRISPR Knockout-Zellen, aus dem Plasma transgener Tumor-Mäuse und aus Patientenblut auf, um diese Vesikel mittels Massenspektrometrie und miRNA-Profilung auf relevante Targets zu untersuchen. Die Exosomen werden zudem *in vitro* und nach Injektion in KPC-Tumor-Mäuse charakterisiert.

Ergebnisse Im Rahmen unsere Versuche konnten wir neue Regulatoren der Exosomen-Sekretion identifizieren und diese EVs charakterisieren. Interessanter Weise wurden hierbei auch Cargos, wie z. B. die Integrine alpha6/beta1 oder beta4 reguliert, die mit der Kontrolle der Fern- bzw. Organ-spezifischen Metastasierung assoziiert sind. Daher wollen wir nun *in vivo* Tests mit KPC-Mäuse durchführen. Außerdem wollen wir untersuchen, ob sich einige unserer Targets möglicherweise als prädiktive Marker in Patienten nutzen lassen.

Schlussfolgerung Kleine extrazelluläre Vesikel (Exosomen) sind wichtige Mediatoren der interzellulären Kommunikation von Tumorzellen. Mit ihrer Hilfe können wir die Ausbildung metastatischer Nischen besser verstehen und diese Prozesse durch quantitative bzw. qualitative Veränderungen bei der Exosomen-Sekretion maßgeblich beeinflussen.

KV 346 Increased Cathepsin D expression has a negative prognostic effect on survival in gemcitabine treated patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

Authors Mahajan UM¹, Goni E¹, Langhoff E², Kruger S³, Ormanns S⁴, Beyer G¹, Weiss FU², Kirchner T⁴, Werner J⁵, D'haese J⁵, Bergwelt M von³, Heinemann V³, Lerch MM², Böck S³, Mayerle J¹

Institute 1 Klinikum der LMU München-Grosshadern, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; 3 Klinikum der LMU München-Grosshadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Deutschland; 4 Klinikum der LMU München-Grosshadern, Pathologische Institut, München, Deutschland; 5 Klinikum der LMU München-Grosshadern, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668984

Background The lysosomal aspartic protease Cathepsin D (CatD) is overexpressed and hypersecreted in many cancers and hereby influences cell death.

Previously, in the ESPAC-3 cohort we determined a significantly increased median overall survival in cathepsin D low expressing PDAC patients. Gemcitabine treatment was significantly less effective in patients with high CatD expression compared to 5FU treated patients. Here, we present a prospective validation study.

Methods Sample size calculation based on the $c_{2LR, 1DF}$ [3.58] from our previous study warranted 76 gemcitabine treated patients asking for a power of 0.8 and $p < 0.05$. Tumor tissue microarrays of 79 patients from the „informative patients” with PDAC receiving adjuvant gemcitabine treatment recruited at a single center were stained with anti-CatD (C-20) antibody. Patients were dichotomously distributed in lower and higher H-scores (H-score cut-off: 22.35) for generating Kaplan-Meier curves and to perform log-rank testing and Cox proportional hazards models. All statistical tests were two-sided.

Results In our independent validation cohort with 228 cores from 79 patients (96.8%) median overall survival of patients was reported with 30.57 months (95%CI, 23.24 – 37.41). Median survival for patients for low CatD expression in the validation cohort was 48.92 (95%CI, 20.97 – 55.34) months vs. 25.08 (95%CI, 18.69 – 34.19) months for high CatD expression, $c_{2LR, 1DF}^2 = 5.40$; $P = 0.02$ confirming our null hypothesis. Multivariate analysis with sex, lymph node status, local invasion status and Cathepsin D expression revealed CatD expression as independent predictive marker in gemcitabine treated patients with a hazard ratio of 2.25 (95% CI, 1.03 – 4.94, $p = 0.04$).

Conclusions Subject to prospective validation within a randomized trial, gemcitabine is less effective for patients with high CatD expression and could serve as a stratification marker for biomarker driven pancreatic cancer therapy.

KV 347 Intratumorale T-Zell-Dysfunktion in einem murinen Pankreaskarzinommodell: Rolle von IL-1R- und IL-18R-Signalling

Autoren Lutz V¹, Hanlon A¹, Landmann E¹, Buchholz M¹, Gress T¹, Bauer C¹
Institut 1 Universitätsklinik Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektiologie und Stoffwechsel, Marburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668985

Einleitung Die intratumorale Dysfunktion von CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen (CTL) ist durch Exhaustion-Phänomene gekennzeichnet. T cell exhaustion spielt zumindest in Subtypen des Pankreaskarzinoms eine wichtige Rolle.

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

Methodik Die murine Pankreaskarzinomzelllinie Panc02 wurde mit dem Modellantigen OVA transfiziert (PancOVA). Antigen-spezifische CTL wurden aus transgenen OT-1 Mäusen sowie OT-1xIL-18R^{-/-} Mäusen, bzw. OT-1xIL-1R^{-/-} Mäusen generiert. Es erfolgte adoptiver Transfer in Tumor-tragende Mäuse. In vitro wurden die OT-1 CTL mit DC in An- und Abwesenheit von IL-18 und IL-1 β kokultiviert. Als Parameter der T-Zell-Funktion/Dysfunktion wurden Exhaustion-Marker (PD-1, TIM-3, LAG-3), die Lamp1-assoziierte Degranulierung sowie die intrazelluläre Expression von IFN- γ und TNF bestimmt. Es wurde zudem die Rolle induzierter Treg (iTreg) aus OT-II Mäusen untersucht.

Ergebnisse Die intratumorale Infiltration von CTL und iTreg nach adoptivem Transfer wurde charakterisiert. Durch Treg wurde die Dysfunktion transferierter CTL exazerbiert. IL-1 β verstärkte die Effektorfunktion von CTL in vitro, wohingegen IL-18 die Effektorfunktion nicht beeinflusste. IL-18R-defiziente T-Zellen zeigten verstärkte Effektoraktivität nach IL-1 β -Stimulation in Kokultur mit DC, im Vergleich zu Wildtyp-CTL. Stimulation von DC mit IL-18 reduzierte diese verstärkte Effektoraktivität der CTL.

Schlussfolgerung IL-18 besitzt T-Zell-suppressive Eigenschaften im Kontext anderer intratumoralen Zelltypen. Wir untersuchen aktuell den Einfluss von IL-18R- und IL-1R-Signalling auf iTreg-induzierte Exhaustion-Vorgänge im murinen Tumormodell. Es wird hierbei die Interaktion der CTL mit Tumorzellen, intratumoralen myeloiden Zellen sowie transferierten iTreg durch Multiphotonenmikroskopie im dorsal skinfold chamber-Modell in vivo/in situ untersucht.

KV 348 Pankreaskarzinomzellen reichern während der nervalen Invasion Phospho-Paxillin in ihren Filopodia an

Autoren Wang X¹, Teller S¹, Friess H¹, Ceyhan GO¹, Demir IE¹
Institute 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668986

Introduction Neural invasion (NI) is a leading cause of local recurrence, neuropathic pain sensation in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and is encountered in up to 100% of PDAC cases.

Aims To analyze the changes that occur in the cytoskeleton of neuro-invasive PDAC cells during nerve invasion.

Methods Human PDAC cells and dorsal root ganglia (DRG) neurons isolated from newborn C57BL/6 mouse were suspended in a 3D migration assay and monitored via Apotome-supported digital time-lapse microscopy. The density and length of cancer cell filopodia were quantified with the FiloQuant[®] software, and the expression of phospho-paxillin was measured and compared between the neuron-facing migration front and control front. Cancer cells were treated with DRG supernatants, and the expression of phospho-paxillin was determined by Western Blotting. Tumor specimens obtained from 18 PDAC patients were immunostained against phospho-paxillin, and the phospho-paxillin content of cancer cells around nerves was compared to cancer cells that were in no contact with nerves.

Results In the 3D-migration assays, the neuron-facing tumor cells acquired a typical morphological change of their cytoskeleton. In particular, phalloidin stainings shows that cancer cells migrating towards DRG exhibited a more „polygonal shape” with a consequent increase of their cell volume. The density and length of filopodia were increased, and the filopodia exhibited a specific enrichment of phospho-paxillin in the migration front, when compared to the back front. Accordingly, phospho-paxillin expression was increased in tumor cells around nerves when compared to tumor cells away from nerves in human PDAC tissues. After treatment of PDAC cell with DRG supernatants, the phospho-paxillin expression was prominently enhanced in PDAC cells.

Conclusion Neuro-invasive PDAC cells exhibit highly characteristic alterations in their cytoskeletal conformation and specifically enrich phospho-paxillin in their filipodia.

KV 349 GSK3 β als Regulator der Chromatinplastizität in der Pankreaskarzinomtherapie

Autoren Schmidt GE¹, Reutlinger K¹, Augustin L¹, Hessmann E¹, Ellenrieder V¹
Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668987

Das duktales Adenokarzinom (PDAC) zählt durch seine große genetische Instabilität und Heterogenität zu den aggressivsten Tumorarten. Dabei kommt es u. a. zu Mutationen und Deregulationen der Expression von Proteinen, wie epigenetischen Modulatoren. Mit einer hohen Expression im Pankreaskarzinom hat die Glycogensynthasekinase 3 beta (GSK3 β) Einfluss auf dessen Proliferation und Dedifferenzierung. Andere Arbeiten unserer Gruppe zeigen eine Interaktion von GSK3 β mit NFATc2 und STAT3.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Identifikation weiterer Komplexpартner von GSK3 β und deren Einfluss auf die Genregulation. Hierdurch soll die Wirkung der GSK3 β -Inhibition umfassender verstanden werden, um eine synergetische Anwendung mit anderen Therapien zu ermöglichen.

Die Wirkung von GSK3 β und dessen Inhibition mittels AR-A014418 (AR-A) wurde in murinen und humanen PDAC-Zellen untersucht. Mittels CRISPR/Cas9-Technik hergestellte NFATc1 knock out Klone dienen der Untersuchung des GSK3 β /NFATc1 Signalwegs. Der Einfluss dieser Faktoren auf Protein-Interaktion, Protein- und RNA-Expression, Zellzyklus und Proliferation wurde durch

Co-Immunitätspräzipitation, Western Blot, qRT-PCR, Durchflusszytometrie, Immunfluoreszenz, BrdU und MTT analysiert.

Wir konnten eine Komplexbildung zwischen GSK3 β , NFATc1 sowie KDM5B, einer Histondemethylase, nachweisen. Insbesondere führt die GSK3 β -Inhibition zu einer Verringerung der Proteinlevel dieser Interaktionspartner, ohne das mRNA Level zu beeinflussen. Somit trägt GSK3 β zu deren Stabilisierung auf Protein- und nicht zu ihrer Regulation auf Expressionsebene bei. Damit einhergehend kommt es zu einem Anstieg der H3K4-Trimethylierung, welcher in gleicher Weise bei einem KDM5B knock-down zu beobachten ist. Zugleich ist unter AR-A Behandlung ein G2/M Arrest und eine einhergehende Proliferationsinhibition zu beobachten.

GSK3 β interagiert nicht nur mit Transkriptionsfaktoren, sondern auch mit epigenetischen Regulatoren. GSK3 β erhöht die Stabilität einiger Interaktionspartner, wodurch ein direkter Effekt auf die Chromatinplastizität erzielt wird. Somit spielt GSK3 β eine übergeordnete Rolle in der Regulation der Genexpression und stellt ein vielversprechendes Target, auch im Zusammenspiel mit möglichen epigenetischen Inhibitoren, in der PDAC-Therapie dar.

KV 350 Galectin-9 als neue Zielstruktur in der Behandlung des Pankreaskarzinoms

Autoren Seifert AM¹, Heiduk M¹, Reiche C¹, Nitschke P¹, Baier S¹, Reinhold S¹, Meinecke AC¹, Distler M¹, Welsch T¹, Reißfelder C², Weitz J¹, Seifert L¹

Institut 1 Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland; 2 Uniklinik Mannheim, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668988

Einleitung Das duktales Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) hat eine sehr schlechte Prognose mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von weniger als 5%. Immuntherapien haben in verschiedenen soliden Tumoren Therapieerfolge erzielt, jedoch bisher nicht beim PDAC. Galectin-9, ein b-Galactosid-bindendes Lektin, hemmt die T-Zellaktivität durch Bindung an seinen Rezeptor TIM-3 und fördert die Immunsuppression.

Ziele Die Rolle von Galectin-9 im PDAC ist unbekannt. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Expression beim PDAC und die Evaluation als möglicher Biomarker und therapeutische Zielstruktur.

Methodik Die Expression von Galectin-9 wurde in Paraffinschnitten von Tumorgewebe von 85 PDAC-Patienten sowie in Normalgewebe untersucht. Mittels Durchflusszytometrie wurde die Galectin-9-Expression auf Tumor- und Immunzellen im Tumor und peripheren Blut von 26 PDAC-Patienten analysiert. Die Galectin-9-Expression wurde in verschiedenen humanen PDAC-Zelllinien unter Behandlung mit Gemcitabin und nab-Paclitaxel mittels Western Blot und Durchflusszytometrie ermittelt. Der Effekt von Chemotherapie wurde in einem Kokultursystem von CD3⁺ T-Zellen und MIA PaCa-2 Tumorzellen getestet.

Ergebnis Die Galectin-9-Expression war im Tumorgewebe im Vergleich zum normalen Pankreas signifikant erhöht. Nach neoadjuvanter Chemotherapie hatten PDAC-Patienten eine geringere Galectin-9-Expression ($P < 0,05$). Im Vergleich zum peripheren Blut zeigte sich bei intratumoralen Immunzellen eine deutliche Erhöhung von Galectin-9. 26–61% der tumorinfiltrierenden T-Zellen exprimierten Galectin-9, während die korrespondierenden T-Zellen im peripheren Blut nur einen geringen Anteil von 3–4% positiven Zellen aufwiesen ($P < 0,05$). In humanen PDAC-Zelllinien zeigte sich eine sehr variable Galectin-9-Expression, wobei MIA PaCa-2-Zellen deutlich positiv für Galectin-9 waren und die Behandlung mit nab-Paclitaxel Galectin-9 herunterregulierte ($P < 0,05$).

Schlussfolgerung Galectin-9 ist im duktales Adenokarzinom des Pankreas überexprimiert und könnte eine vielversprechende Zielstruktur in dessen Behandlung sein.

KV 351 Glyoxalase-I: ein neues Therapieziel für das Pankreaskarzinom?

Autoren Hollenbach M¹, Lorenz J¹, Sommerer I¹, Sonnenberg S¹, Mössner J¹, Rosendahl J², Michl P², Hoffmeister A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie; Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin I – Gastroenterologie, Pneumologie, Gastrointestinale Onkologie, Halle, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668989

Einleitung Das exokrine Pankreaskarzinom (PDAC) ist einer der häufigsten gastrointestinalen Tumore und weist trotz neu entwickelter Therapieverfahren eine unbefriedigende Überlebensrate in fortgeschrittenen Stadien auf. Daher ist die Entwicklung neuer Therapieansätze ein vordringliches Ziel zur Verbesserung der Prognose des PDAC.

Auf molekularer Ebene zeigt sich oxidativer Stress (ROS) bedeutend für die Entwicklung und Fortschreiten des PDAC. Eine wichtige Quelle für ROS stellt die stark reaktive Verbindung Methylglyoxal (MGO) dar. MGO ist ein Nebenprodukt der Glykolyse und wird hauptsächlich durch die Glyoxalase-I (Glo-I) detoxifiziert. Eine Überexpression von Glo-I wurde in verschiedenen Tumorgebilden nachgewiesen und als bedeutsam für die Entwicklung einer Chemotherapie-Resistenz beschrieben.

Ziele Die Bedeutung der Glo-I für das PDAC wurde bisher nicht untersucht. In dieser Studie wird der Stellenwert von Glo-I für Proliferation, Migration und Kolonieformation in PDAC aufgezeigt.

Methodik Die Expression von Glo-I wurde in sieben PDAC Zelllinien (BxPC3, Capan-1, Capan-2, CFPAC, HS776T, MiaPaca-2 und Panc-1) via Immunzytochemie (DAB-Färbung) nach Cytopsin bestimmt. Die Analyse von Zellproliferation (MTT-assay), Migration (Scratch assay) und Kolonieformation (clonogenic assay) wurde in allen Zelllinien durchgeführt und zur Glo-I-Expression korreliert.

Ergebnis HS776T und MiaPaca-2 zeigten die höchste Expression der Glo-I. Capan-2 und CFPAC wiesen dagegen eine niedrige Intensität der Glo-I-Färbung auf während in BxPC3, Capan-1 und Panc-1 eine mittlere Glo-I-Expression nachgewiesen wurde. HS776T und MiaPaca2 zeigten ebenso die höchste Proliferation und Kolonieformation aber nur eine geringe Migration. Dagegen wurde in Capan-2 und CFPAC eine geringe Proliferation und Koloniebildung aber höhere Migration nachgewiesen. Proliferation, Migration und Kolonieformation von BxPC3, Capan-1 und Panc-1 war im mittleren Bereich.

Schlussfolgerung Glo-I war in allen untersuchten PDAC Zelllinien exprimiert. Eine hohe Expression von Glo-I war positiv mit Proliferation und Kolonieformation aber nicht Migration korreliert. Weitere Studien werden den Effekt eines Glo-I-knockdowns, -Überexpression und pharmakologischer Inhibition auf das PDAC untersuchen.

KV 352 Non-platinum based halogenated compounds – preliminary preclinical evaluation in murine and human pancreatic cancer

Authors Goetze RG¹, Buchholz S¹, Schirmer M², Guhlich M², Ellenrieder V¹, Ning O³, Zhang Q³, Lu QB³, Neeße A¹

Institute 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie and gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Göttingen, Deutschland; 3 University of Waterloo, Department of Physics and Astronomy, Waterloo, Kanada

DOI 10.1055/s-0038-1668990

Introduction Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) is highly resistance to standard chemo- and radiotherapy. Recently, in vitro and in vivo studies discovered a new class of non-platinum-based halogenated molecules that selectively kill cancer cells. 1,2-Diamino-4,5-dibromobenzene (DAB) has not been tested in PDA.

Methods Human and murine pancreatic cancer cell lines (Panc1, Patu, Mia-Paca, BxPC3 and 4 different KPC cell lines) were treated with different concentrations of DAB and ionizing radiation followed by MTT assays. Furthermore, cells were treated with 25 µM DAB and 2 Gy for clonogenic assays. For in vivo studies the KrasG12D/+; pdx-1-Cre (KC) model was treated for 2 months with DAB (7 mg/kg, i. p.) weekly. Moreover, tumor-bearing LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; pdx-1-Cre (KPC) mice were treated over 10 d with DAB (7 mg/kg, i. p.), Gemcitabine (100 mg/kg, i. p.) or combination of both. Tumor volume was evaluated by high resolution ultrasound at day 7 and day 10.

Results Cell viability was significantly reduced in all human pancreatic cancer cell lines with GI₅₀ values between 20–150 µM. Comparable effects were obtained for murine cell lines. Colony formation in human BxPC3 cell line was 15fold decreased upon 25 µM DAB treatment (72,5 ± 7,5 colonies vs. 547,5 ± 31,5 colonies, p = 0,004). However, only Panc1 showed synergistic effects by the combination of irradiation and DAB treatment. Pilot studies showed very good tolerability of DAB in KC mice. Upon DAB treatment the tumor volume in KPC mice was not significantly reduced compared to gemcitabine (1,476 mm³ ± 0,1135 mm³ vs. 1,337 mm³ ± 0,1917 mm³). Furthermore, combination of gemcitabine and DAB did not show any effect on tumor volume reduction.

Conclusion DAB was effective in killing human and murine pancreatic cancer cells in vitro. Synergistic effects in combination with ionizing radiation were not achieved. In vivo, effects were comparable with gemcitabine monotherapy, but combination of both drugs was not synergistic. Ongoing studies investigate the combination of radiation and DAB in in vivo.

Pankreastumore

Freitag, 14. September 2018, 13:00 – 14:28, 21a

KV 353 Endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie vs. Feinnadelaspiration von Pankreaskarzinomen

Autoren Kaplan G¹, Berg M¹, Friedrich C¹, Schimanski CC¹, Heyne von Haußen R², Bergmann F²

Institut 1 Klinikum Darmstadt GmbH, Medizinische Klinik II, Darmstadt, Deutschland; 2 Klinikum Darmstadt GmbH, MVZ Pathologie des Klinikum Darmstadt GmbH, Darmstadt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668991

EUS gesteuerte Feinnadelbiopsie (FNB) wird mit zunehmender Häufigkeit zur histologischen Sicherung des Pankreaskarzinoms eingesetzt und verdrängt die Feinnadelaspiration (FNA); sie erlaubt die Gewinnung von Gewebezyllindern und eine immunhistochemische Analyse des Gewebes.

Ziel ist die retrospektive Analyse der Sensitivität einer FNB versus FNA bzgl. der Gewinnung von Gewebestanzeln beim Adenokarzinom des Pankreas.

Retrospektiv wurden N = 69 im Jahr 2016 mittels eines longitudinales Echoendoskop (EG 3870 UTK von Hitachi/Pentax mit 3,8 mm – Arbeitskanal) entnommene EUS gesteuerte Biopsien von Patienten mit hochgradigem Verdacht auf ein Pankreas-Adenokarzinoms analysiert. Hierbei waren 32 per FNA (EchoTip Ultra, 22 Gauge, Cook Medical) und 37 mittels FNB (SharkCore™ FNB Needle, 22-Gauge, Fa. Medtronic) erfolgt. Alle Proben wurden retrospektiv sowohl mikroskopisch (HE) und zusätzlich immunhistochemisch nachbegutachtet (p53, K67, CA 19-9 Färbung).

Die Häufigkeit eines erfolgreichen Gewebenachweises (Pankreasgewebe und/oder Pankreaskarzinomgewebe) war mittels FNB signifikant höher als mittels FNA (p = 0,021). In 59,5% (22/37) der FNB Proben konnte Pankreasgewebestanzeln mit Pankreaskarzinomzellen nachgewiesen werden, im Gegensatz zu 9 von 32 FNA Proben (28,1%). Die FNB erbrachte hoch signifikant häufiger einen immunhistochemischen Gewebenachweis auf Pankreaskarzinom (p = 0,008) als die FNA.

In 15 der 37 FNB Proben und 23 der 32 FNA Proben mit Pankreasgewebenachweis konnte kein Pankreaskarzinom nachgewiesen werden. 46,8% (7/15)

der negativen FNB- sowie 65,2% (15/23) der negativen FNA Proben blieben auch in der Nachverfolgung negativ. Von 7 negativen FNB Proben 2 Fälle Pseudozysten, 2 Fälle chronische Pankreatitis und 3 Fälle mit unspezifischem Befund ohne Malignitätskriterien. Von 15 negativen FNA Proben hingegen 10 Fälle mit chronischer Pankreatitis, 2 Fälle von Pseudozysten, 1 neuroendokriner Tumor, 1 mikrozystisches Adenom und 1 Verdacht auf Sarkoidose. Die EUS gesteuerte FNB ermöglicht signifikant häufiger die Gewinnung von IHC-kompatiblen Gewebezyllindern und immunhistochemischen Nachweis eines Pankreaskarzinoms als die FNA. Dies gilt sowohl bei hochgradigem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom sowie auch für die Subgruppe der retrospektiv gesicherten Pankreaskarzinome.

KV 354 Etablierung eines Chirurgenpanels zur Beurteilung der Nicht-Resektabilität von Pankreaskarzinomen vor Einschluss in die CONKO-Studie (EudraCT:2009 – 014476 – 21) – Eine aufwändige Maßnahme zur Qualitätssicherung in einer multizentrischen Studie

Autoren Wittel U¹, Grützmann R², Bechstein WO³, Belyaev O⁴, Uhl W⁴, Ghadimi M⁵, Hopt U¹, Schmidt A⁶, Pirkel A⁷, Lubgan D⁸, Hohenberger W², Oettle H⁹, Fietkau R⁸, Golcher H²

Institut 1 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Erlangen, Chirurgische Klinik, Erlangen, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Frankfurt, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Frankfurt/Main, Deutschland; 4 Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Bochum, Deutschland; 5 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Göttingen, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Erlangen, Radiologisches Institut, Erlangen, Deutschland; 7 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinisches Zentrum für Informations- und Kommunikationstechnik, Erlangen, Deutschland; 8 Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland; 9 Internistische Gemeinschaftspraxis, Onkologie & Hämatologie, Tagesklinik, Friedrichshafen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668992

Einleitung Die Beurteilung der Resektabilität bei Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms ohne Fernmetastasen ist entscheidend für die weitere Therapie. Patienten mit nicht-/borderline resektablem Pankreaskarzinom können in die CONKO-007-Studie (Induktionschemotherapie gefolgt von Randomisation zwischen Radiochemotherapie oder Fortführung der Chemotherapie) eingeschlossen werden.

Ziele Zur Qualitätssicherung wurde ein Chirurgenpanel eingerichtet, welches vor Einschluss der Patienten alle CT-/MRT-Bilder nochmals auf Nicht-R0-Resektabilität der Pankreastumore überprüfte.

Methodik 5 erfahrene Pankreaschirurgen wurden gebeten, innerhalb von 3 Werktagen alle CT-Bilder vor und nach Therapie auf Resektabilität nach einem festen Schema zu beurteilen. Neben der Beurteilung des Heranreichens des Tumors (Abstand > 1 mm, < 180° oder > 180°) an die peripankreatischen Gefäße (Tr. coel., A. hep. comm., A./V. mes. sup., Jejunalarterien, V. portae) wurde auch eine Aussage bzgl. Leberfiliae oder Peritonealkarzinose getroffen. Zuletzt erfolgte die Beurteilung der Resektabilität in „R0-Resektion möglich“, „R0-Resektion nicht möglich“ oder „R0-Resektion ungewiss, nicht festzulegen“.

Ergebnis Es wird die Auswertung der ersten 200 prätherapeutischen CT-Scans präsentiert. Meistens konnten zwei Chirurgen rechtzeitig innerhalb von 3 Tagen die Beurteilung abgeben, alle anderen beurteilten die Bilder nachträglich. Ein Chirurg ließ sich die Bilder vom Radiologen im interdisziplinären Tumorboard demonstrieren und entschied dann bzgl. der Resektabilität.

Bei 133 CT-Scans wurden alle Parameter von allen Chirurgen beurteilt. Die Übereinstimmung bzgl. der Resektabilitätsbeurteilung betrug 0,176

($P < 0,001$). Eine niedrigere Übereinstimmung fand sich für Lebermetastasen, Peritonealkarzinose und venöse Strukturen. Die beste Übereinstimmung fand sich bzgl. arterieller Strukturen (z. B. Tr. coel. 0,526, $P < 0,001$).

Schlussfolgerung Es gelang die Etablierung eines Chirurgenpanels zur Qualitätssicherung in der multizentrischen CONKO-Studie. Die Übereinstimmung für die klinisch relevantere Beurteilung des prätherapeutischen Tumorkontaktes zu den peripankreatischen Arterien war gut. Mit Spannung wird die Auswertung der posttherapeutischen CT/MRT-scans auch im Vergleich zur eventuellen Tumorsektion erwartet.

KV 355 Verbesserung des Überlebens nach Resektion des Pankreaskarzinoms unabhängig von der adjuvanten Chemotherapie von 2001 bis 2017

Autoren Weniger M¹, Crispin A², Miksch R¹, Werner J¹, D'Haese J¹

Institut 1 Klinikum der Universität München, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 2 Klinikum der Universität München, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie (IBE), München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668993

Einleitung Die chirurgische Resektion des Pankreas-Karzinoms (PCa) verbessert das Gesamtüberleben und eine adjuvante Chemotherapie führt zu einer zusätzlichen Verlängerung des Überlebens. Eine Vielzahl an Studien zur operativen Technik ist durchgeführt worden, um das Outcome der Patienten weiter zu verbessern. Jedoch ist unklar, inwieweit diese Optimierungen der chirurgischen Behandlung das Gesamtüberleben beeinflussen.

Ziele Ziel dieser Arbeit ist zu überprüfen, ob das Überleben von Patienten, die in randomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie nach PCa entweder eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabine oder eine reine Tumornachsorge erhielten, abhängig vom Jahr der Studienpublikation ist.

Methodik Eine systematische Analyse von MEDLINE/PubMed entsprechend des PRISMA statements wurde durchgeführt zur Identifizierung aller randomisierten Studien zur adjuvanten Therapie des PCa von 2001 bis 2017. Es wurden nur Daten von Patienten extrahiert, die entweder Gemcitabine oder eine reine Nachsorge erhielten. Anschließend wurde eine Meta-Regression zum Effekt von Gemcitabine und des Veröffentlichungsjahres auf Überleben der Patienten durchgeführt.

Ergebnis Insgesamt wurden 11 Studien eingeschlossen. Das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben war nicht mit dem Jahr der Studienveröffentlichung assoziiert. Eine adjuvante Therapie mit Gemcitabine verbesserte das Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Ein aktuelleres Veröffentlichungsdatum war mit einem verbesserten Zweijahresüberleben assoziiert, sowohl bei Patienten, die Gemcitabine erhielten, als auch bei Patienten, die nur nachbeobachtet wurden ($p = 0,01$). Nodale Positivität war mit einem aktuelleren Publikationsdatum verbunden ($p = 0,05$).

Schlussfolgerung Das mittelfristige Überleben nach Resektion des PCa hat sich seit 2001 verbessert, auch bei Patienten, die keine adjuvante Therapie erhielten. Dies kann an verbesserten operativen Techniken, verbessertem postoperativen Management oder ausgedehnteren Lymphknotendissektionen liegen. Weitere Verbesserungen der adjuvanten Chemotherapie sind nötig, um das Langzeitüberleben ebenfalls zu verbessern.

KV 356 Muzinöse zystische Neoplasien des Pankreas – sind die Malignitätskriterien in den internationalen Leitlinien verlässlich?

Autoren Belyaev O¹, Soydemir M¹, Janot M¹, Herzog T¹, Uhl W¹

Institut 1 St. Josef Hospital Bochum, Ruhr Universität, Bochum, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668994

In den aktuellen internationalen Leitlinien sind feste Malignitätskriterien für muzinöse zystische Neoplasien (MCN) des Pankreas definiert: Läsionen über 4 cm, sowie alle MCN mit Symptomen oder besorgniserregenden bildmorphologischen Charakteristiken sollen reseziert werden.

Ziel dieser Studie war die Validität dieser Kriterien in eigenem Kollektiv zu prüfen.

Alle resezierten MCN am Pankreaszentrum Bochum zwischen 2004 und 2017 wurden retrospektiv analysiert.

Es gab 60 MCN, der Männeranteil von 22%, das Medianalter von 63 Jahren und die Pankreaskopflokalisation von 44% waren deutlich höher als die Literaturdaten. 75% waren symptomatisch, der Rest – Zufallsbefunde. Es erfolgten 16 PD, 35 Linksresektionen, 5 Pankreatektomien und 3 palliative Bypässe. Major-Komplikationen waren 25%, Letalität 3%. 5-Jahresüberlebensrate im Gesamtkollektiv war 75%. Maligne waren 16/60 (27%) der Befunde. Tumorgroße der Gesamtgruppe war $4,9 \pm 3,4$ cm, bei den malignen MCN $4,7 \pm 2,8$, n. s.. 40% der malignen MCN waren < 4 cm. Von 29 MCN > 4 cm nur 9 waren maligne. Medianalter bei malignen MCN war mit 68 Jahren höher, die jüngste Patientin mit malignem MCN war allerdings 29 Jahre alt. CA19-9 war deutlich erhöht bei 14/16 Patienten mit malignem MCN (median 91 U/ml, Mittelwert 3451 U/ml). Die 2 Patienten mit normalem CA19-9 hatten Tumorgroße $< 1,5$ cm. Alle Patienten mit malignem MCN hatten Schmerzen und malignitätsverdächtige Kriterien in der Bildgebung (16 mit KM-aufnehmenden soliden Anteilen und 7 mit Pankreasgangdilatation).

Etwa ein Drittel der resezierten MCN sind maligne. Ein höheres Alter ist bei den malignen MCN typisch, aber nicht spezifisch. Die in den Leitlinien definierte Tumorgroße von 4 cm ist kein verlässliches Malignitätskriterium. Schmerzsymptomatik, solide Anteile in der Bildgebung sowie erhöhtes CA19-9 sind dagegen sehr sichere Malignitätsmerkmale, welche auch alleine die Op-Indikation stellen können.

KV 357 Solide pseudopapilläre Neoplasien des Pankreas – alles schon bekannt oder doch nicht?

Autoren Belyaev O¹, Hamelmann F¹, Herzog T¹, Uhl W¹

Institut 1 St. Josef Hospital Bochum, Ruhr Universität, Bochum, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668995

Solide pseudopapilläre Neoplasien (SPN, Frantz Tumore) sind seltene Raumforderungen des Pankreas mit exzellenter Prognose wenn vollständig reseziert. Ihre Ätiopathogenese ist noch nicht vollständig geklärt.

Ziel dieser Studie war eine detaillierte Suche nach möglichen ätiologisch-pathogenetischen Risikofaktoren für die Entstehung von SPN.

Alle Patienten mit resezierten SPN am Pankreaszentrum Bochum zwischen 2004 und 2017 wurden analysiert.

Insgesamt 18 von 3900 Pankreaseingriffe wurden für SPN durchgeführt. Alle Patienten wurden in den letzten 9 Jahren behandelt mit steigender Tendenz, 4 Fälle allein im letzten Jahr. Es gab 15 Frauen und 3 Männer im Alter von 37,5 (19–70) Jahren, 70% Inzidentalome, 3 mit Rezidiv nach erfolgter R1-Resektionen extern. 50% der Patienten litten an einer autoimmunen extrapankreatischen Nebenerkrankung, am häufigsten CED oder Hashimoto-Thyreoiditis. 50% der Patienten hatten eine positive Familienanamnese für Pankreaskarzinom! 10 SPN waren im Pankreaskopf, 8 im Pankreaskorpus/schwanz. Die Mediantumorgroße lag bei 6 (2–21) cm, 2 Patienten waren N+. Es erfolgten 8 PD, 6 PLR, 2 zentrale Segmentektomien und 2 Pankreatektomien. OP-dauer war 312 Minuten. Postoperative Verweildauer 19 (11–37) Tage. Morbidität 50%, davon schwere Komplikationen 12%, keine Mortalität. Alle Patienten sind aktuell bei einem mittleren Follow-up von 6 Jahren tumorfrei. Frantz Tumore sind extrem selten. Nach kurativer Resektion haben sie trotz ihrem malignen Potenzial eine exzellente Prognose. Es bleibt unklar ob die hohe Koinkidenz von autoimmunen Erkrankungen und die familiäre Häufung von Pankreaskarzinomen eine Rolle für die Entstehung von SPN darstellen.

Weitere genetische Untersuchungen in dieser Richtung können die Ätiopathogenese dieser Erkrankung klären.

KV 358 Seröse zystische Neoplasien des Pankreas – lohnt sich eine Operation noch?

Autoren Belyaev O¹, Slobodkin I¹, Janot M¹, Herzog T¹, Uhl W¹

Institut 1 St. Josef Hospital Bochum, Ruhr Universität, Bochum, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668996

Seröse zystische Neoplasien (SCN) des Pankreas sind laut aktuellen Leitlinien benigne Tumore mit exzellenter Prognose im natürlichen Verlauf. Sie sollen nur bei Verdacht auf Malignität und bei Symptomen operiert werden.

Diese Arbeit vergleicht die Versorgungsrealität für SCN mit den aktuellen Leitlinien um mögliche Diskrepanzen in der Behandlungsstrategie zu detektieren. Es wurden retrospektiv alle resezierten SCN am Pankreaszentrum Bochum zwischen 2004 und 2017 analysiert.

107 SCN wurden reseziert – 84 davon Frauen. Medianalter 68 Jahre. Familiäre Anamnese für Malignitäten gab es bei 10%, 33% wurden schon für andere Tumore behandelt, 10% hatten simultane Neoplasie zum Zeitpunkt der Operation. Op-Indikation war Malignitätsverdacht bei 67%, 33% wurden wegen Schmerzen operiert. CT wurde präoperativ bei 97% durchgeführt, MRCP bei 90%, EUS 45%. Tumorgroße war 4,4 (1 – 13) cm. 41 SCN waren im Pankreaskopf, 56 – Korpus/Schwanz, 10 – multifokal. Es erfolgten 39 PD, 48 PLR, 10 Pankreatektomien, 5 Enukleationen, 5 zentrale Segmentresektionen. Histologisch zeigten sich 5,6% (6/107) seröse zystische Adenokarzinome! Es gab 2 synchrone PNEN und 3 synchrone IPMN. Verweildauer war 24 Tage, Wiederaufnahmen 10%. Unkomplizierter Verlauf hatten 5 Patienten, 20 Patienten – eine Komplikation Grad I, 55 Grad II, 24 Grad III, 2 Grad 4. Mortalität war 1/107. Häufigste Komplikationen waren POPF 37% und DGE 20%. Notfallreoperationen waren bei 15 Patienten, spätere Reeingriffe im Langzeitverlauf bei noch 7 Patienten. Postoperative exokrine Insuffizienz trat bei 60% der Patienten neu auf, Diabetes bei 25%. Die 5 Jahresüberlebensrate bei einem mittleren Followup von 7 Jahren betrug 90%.

SCN haben eine exzellente Prognose. Die Malignitätsrate ist mit 5,6% deutlich höher als in der Literatur und darf nicht ignoriert werden. SCN sind häufig mit anderen Tumoren assoziiert. Trotz großzügigem Einsatz moderner Bildgebung bleibt die präoperative diagnostische Sicherheit niedrig und führt zu häufigen Operationen bei asymptomatischen Patienten mit relevanter Morbidität und langfristigen Einbußen in der Pankreasfunktion. Um die Rate an unnötigen Operationen zu reduzieren sind neue diagnostische Marker dringend gesucht. Ein konservativeres Vorgehen bei den kleinen zystischen Läsionen <4 cm ist sinnvoll.

KV 359 Vergleichende klinisch-pathologische Analyse von 6 Mucoepidermoidkarzinomen und 15 adenosquamösen Karzinomen des Pankreas nach kurativer Resektion

Autoren Böcker J¹, Feyerabend B², Reimann M³, Oldhafer KJ⁴, Daniels T⁵, Buchalow I⁶, Tiemann K⁶, Neumann UP¹

Institut 1 Universität Aachen RWTH, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland; 2 Asklepios Klinik Barmbek, Pathologie, Hamburg, Deutschland; 3 Universität Aachen RWTH, Pathologie, Aachen, Deutschland; 4 Asklepios Klinik Barmbek, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Hamburg, Deutschland; 5 Albertinen Krankenhaus, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Hamburg, Deutschland; 6 Institut für Pathologie/Hämatopathologie, Hamburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668997

Einleitung Mucoepidermoidkarzinome (MECP) und adenosquamöse Karzinome (ASCAP) des Pankreas sind extrem seltene Pankreastumoren, die sich durch Unterschiede in duktalem und plattenepitheliale Differenzierung auszeichnen. In dieser retrospektiven klinisch-pathologischen Kohorten-Studie werden 21 Fälle untersucht.

Methoden Tumor-Charakteristika und Überlebensdaten wurden für jeden Patienten erhoben und histochemische und immunhistochemische Untersuchungen am Resektat durchgeführt.

Ergebnisse Von 426 Patienten mit Pankreaskarzinom, welche in kurativer Absicht reseziert wurden, konnte in 21 Fällen (4,9%) ein adenosquamöses Karzinom des Pankreas histologisch gesichert werden. Dabei wurden sechs dieser Karzinome als high-grade Mucoepidermoidkarzinome reklassifiziert. 15 Patienten mit MECP/ASCAP Tumoren im Pankreaskopf erhielten eine partielle Pankreatikoduodenektomie, sechs Patienten mit Tumoren im Pankreaskorpus bzw. -Schwanz eine Pankreaslinksresektion. Im Vergleich zu den ASCAP's zeigte sich histopathologisch bei den MECP's ein ähnlich hohes Tumorstadium (T3: 83,4% vs. 85,75; T4 16,6% vs. 14,3%), häufiger ein Grad 3 (83,4% vs. 64,5%), eine erhöhte Rate an positiven Resektionsrändern (66,6% vs. 42,8%) und Lymphknotenmetastasen (66,6% vs. 57,1%) sowie eine höhere Rate an Lebermetastasen (33,3% vs. 14,3%). Beide Tumorsubtypen wiesen einen charakteristischen Phänotyp mit Expression von p63/K5/14 und des Wachstumsfaktorrezeptors EGFR auf. Beide Kohorten zeichnen sich durch eine extrem schlechte 1-Jahresüberlebensrate aus.

Zusammenfassung MECP und ASCAP sind Varianten des duktalem Adenokarzinoms, charakterisiert durch plattenepitheliale/epidermoide und duktalem/muzinöse Differenzierung. Die Kohorte von 6 MECP-Patienten verhält sich ähnlich zu den ASCAP-Patienten im Sinne von kurzer Gesamtüberlebensdauer trotz aggressiver operativer Therapie. Lokal fortgeschrittenes Tumorstadium mit positiven Resektionsrändern scheint für den schlechten prognostischen Verlauf verantwortlich zu sein. Obwohl auf lange Sicht die Molekularbiologie neue Ansätze für eine zielgerichtete Therapie des Pankreaskarzinoms verspricht, sollte die verbesserte Primär- und Sekundärprävention auf kurze Sicht das Ziel sein, um eine Reduzierung der Mortalität zu erreichen.

KV 360 Klinisch-pathologische Analyse von 21 in kurativer Absicht resezierten adenosquamösen Karzinomen des Pankreas

Autoren Böcker J¹, Feyerabend B², Reimann M³, Daniels T⁴, Buchalow I², Tiemann K⁵, Oldhafer KJ⁶, Neumann UP¹

Institut 1 Universität Aachen RWTH, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland; 2 Institut für Pathologie/Hämatopathologie, Hamburg, Deutschland; 3 Universität Aachen RWTH, Institut für Pathologie, Aachen, Deutschland; 4 Albertinen Krankenhaus, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Hamburg, Deutschland; 5 Institut für Pathologie, Hamburg, Deutschland; 6 Asklepios Klinik Barmbek, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Hamburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1668998

Hintergrund Adenosquamöse Pankreaskarzinome (ASCAP) stellen aufgrund ihrer Seltenheit eine noch wenig verstandene Variante des Adenokarzinoms des Pankreas (ACP) dar. Histomorphologisch zeichnet es sich, nach der aktuellen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO), neben dem vorhandenen duktalem Karzinomanteil durch einen plattenepithelialen Anteil von mindestens 30% aus. Die angenommene Inzidenz der ASCAP wird mit 0,38% bis 10% angegeben. Aufgrund der Seltenheit beschränken sich die vorhandenen Literaturangaben auf Fallbeispiele und kleine Patientenserien. Die vorliegende retrospektive Studie an 21 kurativ resezierten Patienten hat das Ziel (1) die klinisch-pathologischen Charakteristika der ASCAP darzustellen, (2) die prognostischen Parameter zu analysieren und (3) diese Tumoren immunhistologisch genauer zu definieren.

Methoden Dies ist eine retrospektive Kohorten-Analyse an 426 kurativ resezierten Pankreaskarzinom-Patienten. Tumor-Charakteristika und Überlebensdaten wurden für jeden Patienten erhoben. Bei der Überlebenszeitanalyse wurde das Kaplan Meier – Verfahren und der log-rank-Test angewandt. Histochemische und immunhistochemische Untersuchungen wurden durchgeführt.

Ergebnisse 21 (4,9%) ASCAP Fälle, darunter 6 Fälle von high-grade Mucoepidermoidkarzinomen, wurden identifiziert mit einem medianen Alter von 72 Jahren. Die Tumoren sind durch ein fortgeschrittenes Tumorstadium, einen hohen Anteil von positiven Resektionsrändern (50%), positiven Lymphknoten-

status (60%) und Fernmetastasen (21%) charakterisiert und weisen eine hohe 1-Jahresmortalität auf. Vom duktalem Adenokarzinom lassen sie sich durch p63- und Keratin 5/14-Positivität und Expression des Wachstumsfaktorrezeptors EGFR abgrenzen.

Zusammenfassung Das Tumorstadium erscheint als der signifikanteste Marker für das schlechte Langzeitüberleben bei ASCAP. Das high-grade Mucoepidermoidkarzinom stellt einen Subtyp des ASCAP mit einer ähnlich schlechten Prognose dar.

KV 361 Bedeutung von paraaortalen Lymphknotenmetastasen für Outcome und Behandlung periampullärer Karzinome

Autoren Hempel S¹, Müsle B¹, Distler M¹, Weitz J¹, Welsch T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden, Viszeral-, Thorax und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1668999

Einleitung Derzeit besteht kein internationaler Konsensus bezüglich der Resektion paraaortaler Lymphknoten (PALN) der Station Ln16b1 während der Pankreatoduodenektomie (PD) bei periampullären Karzinomen.

Ziele Das Ziel der aktuellen Studie war es, die Inzidenz und den Einfluss paraaortaler Lymphknotenmetastasen für das Überleben bei Patienten mit periampullären Karzinomen zu untersuchen.

Methodik Es wurden 164 Patienten, die an einem periampullären Karzinom erkrankten und sich zwischen 2005 und 2016 einer kurativen PD unterzogen haben, untersucht. In 62 Fällen wurden PALN eindeutig markiert und histopathologisch analysiert. Der postoperative Verlauf, das Outcome und die Überlebensdaten dieser Patienten wurden retrospektiv von einer prospektiv geführten Datenbank ausgewertet.

Ergebnis PALN Metastasen wurden in 11,3% der Fälle nachgewiesen. PALN+ Status war mit einer erhöhten regionalen Lymphknotenmetastasierung verbunden. Das mediane Überleben (OS) der Patienten mit PALN Metastasen war 17,3 Monaten bzw. ohne PALN Metastasen 15,2 Monate. Darüberhinaus gab es auch beim krankheitsfreien Überleben zwischen PALN+ und PALN- (12,6 Monate vs. 11,3 Monate) keinen signifikanten Unterschied. Unterschiede in der postoperativen Morbidität und Mortalität waren nicht signifikant.

Schlussfolgerung Es scheint, dass die Überlebensdaten von PALN+ und PALN- Patienten bei periampullären Karzinomen vergleichbar sind. Im Gegensatz zum duktalem Adenokarzinom des Pankreas ist hier offenbar kein schlechteres Outcome zu erwarten. In der vorliegenden Untersuchung, wie auch in vorausgegangenen Studien, waren die PALN+ Fallzahlen recht begrenzt. Um die gefundenen Ergebnisse zu verifizieren, führen wir aktuell eine Metaanalyse durch.

KV 362 Metastases of renal carcinoma to the pancreas: a rare indication for pancreatic surgery

Authors Bauschke A¹, Altendorf-Hofmann A¹, Mothes H¹, Tautenhahn M¹, Settmacher U¹

Institute 1 Universität Jena, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669000

Background Metastases from renal cell carcinoma are rare events during follow-up. Most metastases to the pancreas appear late in the history of the primary tumor and are considered as having a good prognosis after curative resection.

Methods We retrieved the indications for pancreatic resections documented in our clinical tumor registry between 1997 and 2016 for patients operated for metastases of renal cell carcinoma. Clinical and pathological as well as survival data were extracted and analyzed.

Results We found 17 patients (9 male/8 female) complying with the requirements. The median age of the patients was 70 years (range 36–79 years). The median time interval between resection of pancreatic metastases and

resection of the primary tumor was 7 years (range 1–26 years). Four patients had a second malignancy (colon, prostate, ovary, urinary bladder) after resection of the renal primary and before diagnosis of the pancreatic metastases. Four patients had pulmonary metastases resected, two patients had adrenalectomy, one patient had orchiectomy, and another thyroidectomy for metastases of the renal carcinoma before the pancreatic metastases were detected. We performed four pancreatoduodenectomies, ten distal resections, and three total pancreatectomies. One patient needed a revision because of bleeding, hospital mortality was 0%.

In all cases the diagnosis was confirmed by the pathologist. Twelve patients had solitary pancreatic lesions; five patients had two or more.

Our median follow-up time for all patients is 58 (12–153) months. At date of last contact, 9 patients were alive. Five of them showed no evidence of disease, four had metastatic disease. Of the eight deceased patients one died 65 months after pancreatic resection from metastases of her ovary carcinoma, two patients died of comorbidities, the others had recurrence of their renal cell carcinomas.

Observed 5- and 10-year survival rates after pancreatic resection were 71% and 41%, respectively for all patients. Till now, no patients with multiple pancreatic metastases survived five years.

Conclusions The resection of renal cell carcinoma metastatic to the pancreas gives patients a good chance for long term survival with a reasonable preoperative risk.

KV 363 Gibt es eine oligometastatische Erkrankung beim Pankreaskarzinom? Ein Vorschlag zur Definition

Autoren Damanakis A¹, Gebauer F¹, Ostertag L¹, Waldschmidt D², Bruns C¹, Popp F¹

Institut 1 Uniklinik Köln, Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland; 2 Uniklinik Köln, Gastroenterologie und Hepatologie, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669001

Einleitung Retrospektive Daten legen die Vermutung nahe, dass Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) mit geringer, auf die Leber beschränkte Metastasierung von einer Resektion des Primärtumors und der Metastasen profitieren könnten.

Ziele Etablierung von Kriterien zur Identifikation von hepatisch metastasierten PDAC, die von einer Resektion profitieren könnten.

Methodik 103 PDAC M1 Patienten wurden retrospektiv in einer Datenbank zusammengefasst und hinsichtlich OS sowie ansprechen auf die Chemotherapie nach dem 1. Zyklus evaluiert.

Ergebnisse Metastasen in einem Organ hatten 59 (57%) Patienten (single organ), 44 (43%) Patienten hatten Metastasen in mehr als einem Organ (multi organ). 80 (78%) Patienten hatten Lebermetastasen, bei 38 (37%) Patienten bestand eine ausschließliche Lebermetastasierung. Von den 38 Patienten mit alleiniger Lebermetastasierung hatten 17 (45%) weniger als 5 Metastasen. 10 (59%) von 17 Patienten mit weniger als 5 Lebermetastasen hatten einen CA 19–9 Wert von <1000 U/ml. Diese wurden als oligometastasiert (Oligo-HepM1) definiert. Das mediane Gesamtüberleben der Gruppen wurde verglichen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Vorteil der single organ vs. der multi organ Patienten (12,2 Monate vs. 6,1 Monate p=0,037). Das mediane Gesamtüberleben von OligoHepM1 (n=10) im Vergleich zu allen anderen war mit 19,4 vs. 8,8 Monaten nicht signifikant unterschiedlich (p=0,209). Nach dem ersten Chemotherapiezyklus waren 8 der 10 Patienten stabil oder in Remission.

Schlussfolgerung Wir definierten die oligometastatische Erkrankung anhand morphologischer, laborchemischer sowie klinischer Parameter (siehe Bild). Hiernach lag bei ca. 9% (n=8) der Patienten eine oligometastatische Erkrankung vor, bei der die Option zur R0 Resektion besteht. Klinische Studien müssen zeigen, ob diese Subgruppe von einer Ausweitung der OP-Indikation profitiert.

Tab. 1 Einschlusskriterien für die oligometastatische Erkrankung beim Adenokarzinom des Pankreas

	Einschluss	Ausschluss
ECOG	0/1	>= 2
Liver only (+LK am Lig. Hepatoduodenale)	ja	nein
Anzahl Läsionen	<= 5	> 5
Aszites	Nein	Ja
Leberzirrhose	Nein	Ja
CA 19-9 ¹	< 1000	> 1000
Metastasen Chirurgie Leber ^{2,3}	Atypische Resektion (+/- Ablation)	Nicht resektabel
Primärtumor initial ³	Resektabel, grenzwertig resektabel ⁴ , irresektabel ⁵	
Ansprechen auf CTX	Remission oder stabile disease	Progressive disease

¹Hartwig et al. 2013 Ann Surg Oncol (2013) 20:2188–2196; DOI 10.1245/s10434-012-2809-1; RO Resection rate CA 19-9 > 1000U/ml as low as 15%
²Definitive Entscheidung nur auf Basis eines MRT Leber
³Ausmaß Leberresektion und Resektabilität Primärtumor festzulegen durch erfahrenen Pankreas- und Leberchirurgen im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards

Kolorektales Karzinom: Screening, Prävention, molekulare Grundlagen, Biomarker

Donnerstag, 13. September 2018, 13:40 – 14:44, 21a

KV 364 Koloskopie in der Versorgungsrealität: Wie häufig wird in welchem Versorgungssetting bei welchen Anwendungsindikationen endoskopiert?

Autoren [Horenkamp-Sonntag D¹](#), [Liebentrat J¹](#), [Engel S¹](#), [Koop H²](#)
Institut 1 WINEG, Hamburg, Deutschland; **2** ehem. Helios Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669002

Einleitung In Deutschland erkranken jährl. ca. 64.000 Menschen erstmalig an Darmkrebs, ca. 26.000 sterben pro Jahr daran. 210.000 Patienten leben mit einer bis zu fünf Jahre zurückliegenden Darmkrebsdiagnose. Mit dem 2013 in Kraft getretenen Krebsfrüherkennungs- und registriertesetz wurden die Voraussetzungen geschaffen, dass Versicherte künftig zur Früherkennung eingeladen werden.

Ziele Es soll der Einsatz der Koloskopie als diagnostische Maßnahme bzgl. Anwendungsindikation, Patientencharakteristika und Komplikationen in der Versorgungswirklichkeit evaluiert werden.

Methodik Auf Basis von GKV-Routinedaten (n > 10 Mio. Versicherte) wurde im Zeitraum 12.2012 bis 03.2018 untersucht, wie viele Patienten wann wie viele Koloskopien in welchem Behandlungssetting erhalten haben und inwiefern post-interventionell spezifische Koloskopie-Komplikationen aufgetreten sind.

Ergebnis Bei 1.431.020 Versicherten (VNs) wurde eine Koloskopie durchgeführt, v. a. in der Altersgruppe 50 – 59 Jahre (27,6%). Die meisten Koloskopien erfolgten bei niedergelassenen Gastroenterologen (n = 1.257.694) und während eines stationären Krankenhausaufenthalts (n = 277.074), der übrige Teil verteilt sich auf sektorale Übergangsformen. 23.899 VNs hatten Hinweise auf eine Verletzung bzw. Perforation im Colon, 258.265 VNs wurden zeitgleich polypektomiert, 118.932 VNs hatten eine gastro-intestinale Blutung. Im post-interventionellen Verlauf waren bei 10.935 VNs Komplikationen (u. a. ICD-Codes T81.1, T81.4, T81.7, T88.8 und T88.9) dokumentiert. 393.224 VN wurden erneut (Kontroll-) koloskopiert und 191.438 VNs erhielten eine stationäre Behandlung in einer gastroenterologischen Abteilung.

Schlussfolgerung Die Koloskopie ist ein häufig eingesetztes diagnostisches Verfahren mit einem sehr breiten Anwendungsspektrum. Mit unserer Operationalisierungstechnik lässt sich das Evaluationspotential der Darmkrebsfrüherkennung auf Basis von GKV-Routinedaten erweitern, da wir neben den präventiven Koloskopien auch Fälle mit Verdachtsdiagnose, z. B. positiver Hämo-cult in Form sog. (abrechnungstechnisch) kurativer Koloskopien differenzieren können. Hierbei sind aber die Limitationen von GKV-Routinedaten (u. a. unzureichende Detaillierungen von ICD-Diagnosen, nicht exakte zeitliche Abgrenzung) zu berücksichtigen.

KV 365 Intervallkarzinome nach initialer Vorsorgekoloskopie in einer gastroenterologischen Gemeinschaftspraxis (GP). Häufigkeit und Ursache

Autoren [Hüppe D¹](#), [Hinz M¹](#), [Ohe M von der¹](#), [Wallner I¹](#), [Felten C¹](#), [Zemke J¹](#), [Tannapfel A²](#)
Institut 1 Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne, Herne, Deutschland; **2** Ruhr-Universität Bochum, Pathologie Ruhr, Bochum, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669003

Fragestellung Die Darmkrebsvorsorge mittels Koloskopie wurde im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) im Oktober 2002 eingeführt. Jeder beschwerdefreie Versicherte hat Anspruch auf 2 Vorsorgekoloskopien innerhalb von 10 Jahren ab dem 56. Lebensjahr. Dieses Programm ist effektiv. Dennoch werden bei einzelnen Menschen im Abstand von deutlich weniger als 10 Jahren trotz stattgehabter Vorsorge ein Karzinom entdeckt und als „Intervallkarzinom“ (IK) beschrieben. Was sind die möglichen Ursachen? In Deutschland fehlen dazu verlässliche Angaben.

Methode In einer GP im Ruhrgebiet (Herne) werden seit 2002 alle Vorsorgekoloskopien (VK) systematisch erfasst. Eine erste Auswertung erfolgte 2007. (Hüppe D, et al. ZFG 2008.). Gleichzeitig werden alle Fälle von Intervallkarzinomen (IK) von denjenigen Patienten dokumentiert, die seit 2002 sich einer VK unterzogen haben. Aufgrund von Patientenbindung, einem Recallsystem sowie Netzwerkbildung ist anzunehmen, dass 75 – 90% aller IK ermittelt werden konnten. Die Charakteristika der IK werden mit der publizierten Stichprobe (2008) aus der Praxis verglichen.

Ergebnisse Zwischen dem 1.10.2002 und 30.6.2017 wurden in der GP 13568 VK (GKV) durchgeführt. Dabei wurden bei 1501 (11,1%) Personen Adenome polypektomiert und 115 Karzinome (0,85%) festgestellt. Bei Kontrolluntersuchungen wurden in diesen fast 15 Jahren bei 34 Patienten mit oder ohne Symptome ein IK (0,25%) identifiziert und behandelt. Bei 18 von 34 Pat. wurde das IK 24 – 60 Monate nach der Indexkoloskopie entdeckt, bei 16 zwischen 72 und 150 Monate. Die IK unterscheiden sich von den Karzinomen, die bei der Vorsorge gefunden wurde bzgl. Alter (72,3 vs. 67,4 Jahre), familiären Risiko (14,7 vs. 9,6%), Geschlechtes (männlich: 56 vs. 39,5%), Lokalisation (prox. des Sigmas: 67,6 vs. 30,4%) und Adenomdetektionsrate (47 vs. 28,5%). Der Anteil schlecht differenzierter (G3-) Adenokarzinome an den IK ist mit 35% hoch.

Zusammenfassung IK sind in ihrer Mehrheit nicht Folge übersehener Karzinome bei der Indexkoloskopie oder inkompletter Polypektomien, sondern Folge einer „alternativen Tumorbiologie“, die von dem gesetzlich festgelegten Intervall der VK nicht erfasst wird. Diese phänotypische Beschreibung wird aktuell molekulargenetisch überprüft.

KV 366 Eine erhöhte PD-L1-Expression ist bei primären Adenokarzinomen des Dünndarms mit einer besseren Prognose assoziiert

Autoren [Klose J¹](#), [Böhm C¹](#), [Schmidt T¹](#), [Lasitschka F²](#), [Büchler M¹](#), [Schneider M¹](#)
Institut 1 Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; **2** Pathologisches Institut Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669004

Einleitung Der Programmed death 1 (PD-1)-Signalweg ist innerhalb des Immun-Microenvironments vieler solider Tumorentitäten hochreguliert. Eine erhöhte Expression des Programmed death ligand 1 (PD-L1) ist dabei mit einer schlechteren Prognose für die betroffenen Patienten verbunden, sodass die gezielte Checkpoint-Inhibition des PD-1/PD-L1-Signalwegs Gegenstand gezielter Tumortherapien ist. Primäre Adenokarzinome des Dünndarms sind eine vergleichsweise seltene Tumorentität und mit einer schlechten Prognose assoziiert. Einzig die Resektion des Tumors stellt einen kurativen Therapieansatz dar; die zur Verfügung stehenden Chemotherapien sind nur bedingt wirksam.

Ziele Das Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob in primären Adenokarzinomen des Dünndarms eine vermehrte PD-L1 Expression nachweisbar ist und die Inhibition dieses Signalwegs konsekutiv als Zielstruktur etwaiger Therapien dienen kann.

Methodik 75 Patienten, die zwischen Oktober 2001 und Dezember 2016 aufgrund eines primären Adenokarzinom des Dünndarms in unserer Klinik operiert worden sind, wurden retrospektiv analysiert. Die PD-L1 – 1 Expression im Tumor- und im Stroma gewebe wurde immunhistochemisch untersucht und graduiert. Kaplan-Meier-Schätzer wurden verwendet, um das Patientenüberleben zu analysieren. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Variablen zu identifizieren, die mit dem Überleben der Patienten assoziiert sind.

Ergebnis 68% der Tumore waren im Duodenum lokalisiert. In 25% der Patienten wurde eine vermehrte PD-L1-Expression nachgewiesen. Das Gesamtüberleben der Patienten ohne PD-L1-Expression war signifikant länger als bei Patienten mit einer erhöhten PD-L1-Expression ($p = 0,049$). In der multivariaten Analyse wurde der R-Status (R0) als einzige statistisch signifikante Variable mit einem Einfluss auf das Überleben der Patienten identifiziert ($p = 0,0046$).

Schlussfolgerung PD-L1 wird in einem Viertel aller Patienten mit einem primären Adenokarzinom des Dünndarms vermehrt exprimiert und ist mit einer besseren Überlebens-Prognose assoziiert. Die gezielte Inhibition des PD-1/PD-L1-Signalwegs scheint daher bei primären Adenokarzinomen des Dünndarms keinen sinnvollen Therapieansatz darzustellen.

KV 367 taTME in patients undergoing laparoscopic restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis

Authors Ambe P¹, Möslein G²

Institute 1 Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimal-invasive und Onkologische Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland; 2 Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten Herdecke, Zentrum für Hereditäre Gastrointestinale Tumore, Wuppertal, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669005

Background Transanal total mesorectal excision (taTME) is a minimally invasive technique which was developed to overcome the difficulties associated with the „top-down“ pelvic dissection by enabling a „bottom-up „ approach in patients with mid and low rectal cancer. While this technique was primarily designed to manage malignant tumors in the mid and lower rectum, its spectrum of indications has been broadened to include benign colorectal pathologies. Additionally, it is our preference as in all of these patients not to construct a deviation, but to fashion a virtual ileostomy as reported previously. In this small series, only one patient required secondary deviation due to anastomotic leakage on day 9. Herein, we report our initial experience with taTME in patients undergoing restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis (FAP).

Methods The results of fifteen consecutive patients (nine females and six males) undergoing prophylactic restorative proctocolectomy with IPAA for FAP using taTME are presented.

Results The median age in this series was 19.5 yrs (range: 16 – 31 yrs). Surgery was successfully completed using the taTME approach in all cases. No perioperative complications were recorded. A median of five bowel movements with intermittent anti-diarrheal medication in average was recorded in all cases at an early postoperative follow-up of 5 – 24 months.

Conclusion Our initial experience on fifteen consecutive cases suggests taTME to be safe and effective in patients undergoing prophylactic restorative proctocolectomy with IPAA for FAP. Interestingly, at an early postoperative follow-up patients have a lower than usual frequency of bowel movements at an early postoperative stage. Further prospective evaluation of this strategy is mandatory, since early postoperative results suggest an excellent functional outcome.

KV 368 Wertigkeit von neuen Biomarkern für die Diagnostik und Prädiktion beim kolorektalen Karzinom (CRC): Analyse von vier long non coding RNA's

Autoren Oehme F¹, Krahl S¹, Rao V¹, Greif H¹, Ziegler N¹, Lin K¹, Weitz J¹, Kahlert C¹

Institut 1 Uniklinik Dresden, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669006

Die abnehmende Inzidenz an CRC in der westlichen Bevölkerung ist eine vielversprechende Entwicklung der letzten Jahre. Überraschenderweise wird die Mehrzahl der Patienten jedoch erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien diagnostiziert, was zu einer signifikanten Reduktion der Lebenserwartung führt. Neue diagnostische Strategien sollten daher das Ziel einer früheren Diagnosestellung des CRC verfolgen.

Wir präsentieren vier Biomarker und deren Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnostik beim CRC. Zusätzlich erfolgt eine Prädiktionsanalyse dieser Biomarker auf die postoperative Überlebenszeit.

Vier long non coding RNA's (H19, HOTTIP, HULC und MALAT), welche aus Serum-Exosomen von Patienten mit nicht-metastasiertem CRC, Patienten mit gutartigen Erkrankungen und gesunden Spendern stammten, wurden analysiert. Exosomen wurden aus dem Blut isoliert und die Gesamt-RNA unter Verwendung eines Isolierungskits extrahiert. Die Gesamt-RNA wurde unter Verwendung eines Reverse-Transkriptions-Kits transkribiert und die resultierende cDNA zur Quantifizierung verwendet.

Die Analyse von, aus Exosomen abgeleiteter HOTTIP- und HULC-RNA zeigt eine erhöhte Expression bei gesunden Spendern im Vergleich zu Patienten mit CRC bzw. zu Patienten mit einer benignen Erkrankung.

Die Korrelation zwischen lncRNAs und postoperativer Überlebenszeit ergab in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer niedrigen Expression von HOTTIP und einem verringerten Gesamtüberleben. Die multivariate Analyse bestätigte die Konzentration an HOTTIP als unabhängigen prognostischen Marker für das Gesamtüberleben (HR: 4,5, CI: 1,69 – 11,98, $p = 0,0027$). Es erfolgte die Bestätigungsanalyse an einer öffentlich zugänglichen, unabhängigen Kohorte von 304 Patienten mit CRC. Die HOTTIP-Konzentration bei CRC war auch hier mit einer verminderten Gesamtüberlebensrate assoziiert (HR: 0,6, CI: 0,37 – 0,98, $p = 0,039$).

Diese Studie liefert neue Erkenntnisse zur diagnostischen und prognostischen Aussagekraft von Exosomen und der enthaltenen lncRNA bei Patienten mit CRC. Wir können zeigen, dass die lncRNA HOTTIP nicht nur das Potential hat Patienten mit einem CRC zu identifizieren, sondern auch ein nützlicher prädiktiver Parameter für die postoperative Überlebenszeit ist.

KV 369 Extensive screening of microRNA populations identifies hsa-miR-375 and hsa-miR-133a-3 p as selective markers for human rectal and colon cancer

Authors Weber D¹, Prinz C¹

Institute 1 Helios Klinikum Wuppertal, Medizinische Klinik 2, Wuppertal, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669007

MicroRNAs (miRNAs) are ~22-nt molecules exerting control of protein expression in cancer tissues. The current study determined the full spectrum of miRNA dysregulation in freshly isolated human colon or rectal cancer biopsies as well as in controls of healthy adjacent tissue (total of $n = 100$) using an Illumina sequencing technology. In this work, we aimed to identify miRNAs that may serve as future marker to discern between these two subtypes. DESeq2 analysis revealed 53 significantly dysregulated miRNAs in colon cancer, 67 miRNAs in rectal cancer, and 97 miRNAs in both at a P_{adj} value < 0.05 and ≥ 10 read counts. 65% of miRNAs were upregulated in colon as well as

rectal cancer. Highest significant dysregulation ($P_{\text{adj}} < 0.00001$) was detected for hsa-miR-21 -5 p, -215 -5 p and -378a in both colon and rectal cancer. Among the group of miRNAs with $P_{\text{adj}} < 0.05$ and more than 2-fold expression differences, hsa-miR-375 was detected in rectal cancer only, and hsa-miR-133a-3 p only in colon cancer. Receiver operating characteristic (ROC) analysis confirmed highly distinct sensitivities for hsa-miR-375 to detect rectal cancer (area under the curve (AUC): 0.9), while hsa-miR-133a-3 p (AUC: 0.89) had the highest sensitivity for detecting colon cancer. We conclude that hsa-miR-375 and hsa-miR-133a-3 p may serve as new markers of rectal or colon cancer and should be further investigated to search for different etiologies of CRC.

KV 370 Potential der quantitativen Methylierung von *SEPT9* und *SHOX2* in plasmatischer, zellfreier DNA als Hilfsparameter für das Staging des Kolorektalen Karzinoms: eine prospektive Kohortenstudie

Autoren Semaan A¹, Bergheim J², Gevensleben H², Dietrich J², Kristiansen G², Kalff J¹, Matthaai H¹, Dietrich D²

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Bonn, Institute für Pathologie, Bonn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669008

Hintergrund Das Methylierungslevel von Septin 9 (*SEPT9*) und Short Stature Homeobox (*SHOX2*) in frei zirkulierender, zellfreier DNA (ccfDNA) sind potente Biomarker im Screening des Kolorektalen Karzinoms (CRC). In der vorliegenden Arbeit, untersuchen wir in einem prospektiven Studienkollektiv die *SEPT9* und *SHOX2* Methylierung hinsichtlich ihres Potential als unterstützender Stagingmarker im Kolorektalen Karzinom.

Material und Methoden Die ccfDNA von insgesamt 184 prospektiv eingeschlossenen CRC Patienten wurde hinsichtlich Ihrer *SEPT9* und *SHOX2* Methylierung vor Therapiebeginn und 3 – 10 Tage nach chirurgischer Entfernung des Tumors untersucht. Das gemessene Methylierungslevel wurde mit den klinischen und pathologischen Parametern der Patienten korreliert.

Ergebnisse Prätherapeutische ccfDNA *SEPT9* und *SHOX2* Methylierungslevel zeigten eine hochsignifikante Korrelation mit dem UICC Tumorstadium, den einzelnen Gruppen der TNM-Klassifikation und der histologischen Tumordifferenzierung (jeweils $p < 0,01$), sowie der lymphatischen Invasion (L0/1) und der extrakapsulären Lymphknoten Extension (ece +/-, jeweils $p < 0,05$). Nach erfolgter Resektion zeigte sich weiterhin eine starke Korrelation beider Marker mit dem UICC Stadium ($p < 0,01$). Speziell der Methylierungsstatus von *SEPT9* in ccfDNA erlaubte eine akkurate Vorhersage hinsichtlich einer distalen Metastasierung und unterstützt weiterhin als molekularer Biomarker die Therapieentscheidung zur adjuvanten Chemotherapie bei UICC II Patienten nach chirurgischer Resektion.

Zusammenfassung Die Analyse von DNA Methylierungsmustern im Blutplasma kann die prä- und posttherapeutische Diagnose und das etablierte TNM Staging des Kolorektalen Karzinom um eine „molekulare“ Komponente erweitern. Auf Basis dieser und vorheriger Studien zeigt vor allem das Methylierungslevel von *SEPT9* eine großes Potential für eine individuelle Therapieentscheidung bei CRC Patienten.

KV 371 Der Einfluss von Exosomen aus Darmfibroblasten auf das Wachstum, Fortschreiten und Therapieansprechen von Darmkrebs

Autoren Ziegler N^{1,2}, Wong FC², Rao VS², Greif H², Rahbari NN², Kahlert C²

Institut 1 Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland;
2 Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669009

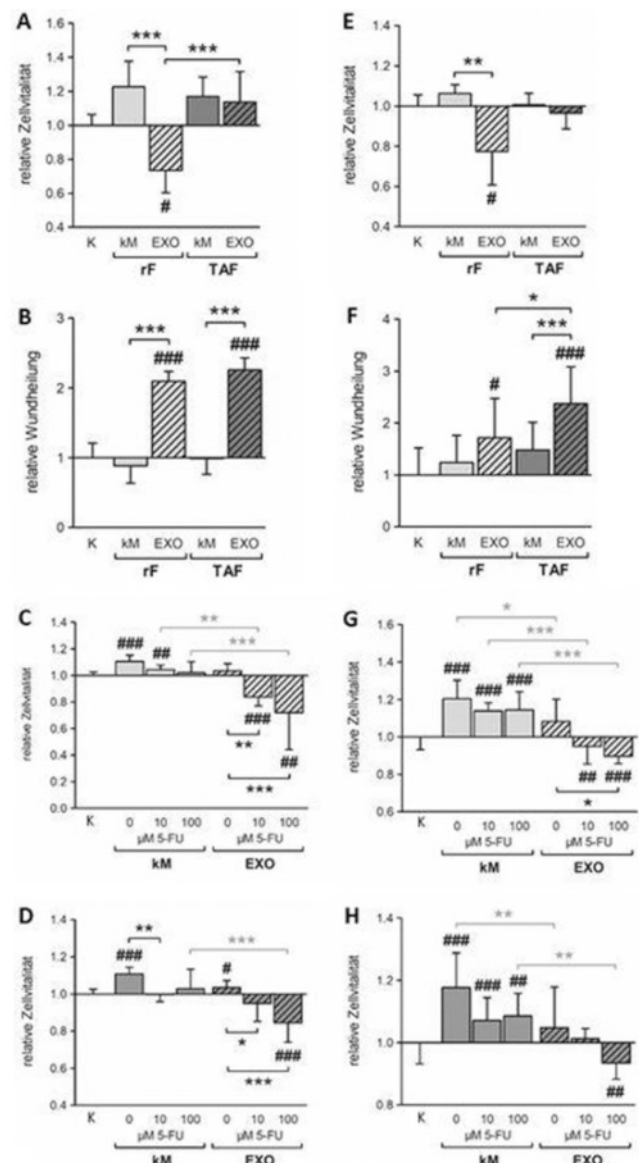
Einleitung Die Progression von Darmkrebs hängt stark von der Kommunikation der Krebszellen mit ihrer Tumormikroumgebung ab. So werden beispielsweise ruhende Fibroblasten (rFs) in Tumornähe konstitutiv zu tumor-assoziierten

Fibroblasten (TAFs) aktiviert. Die interzelluläre Kommunikation über Exosome (EXOs), extrazelluläre Vesikel (EVs) einer Größe von 50 – 150 nm, ist hier von besonderem wissenschaftlichem Interesse.

Ziele Wir untersuchen, ob EXOs von Darmfibroblasten die Progression von Darmkrebs beeinflussen. Dabei soll analysiert werden, ob sich die Effekte von rF- und TAF-EXOs unterscheiden, und welchen Einfluss Hypoxie auf die EXO-vermittelte Zell-Zell-Kommunikation hat.

Methodik Zwei kolorektale Krebszelllinien (KRKs) wurden mit rF- oder TAF-EXOs isoliert aus primären Darmfibroblasten behandelt, und die Auswirkungen auf Vitalität, Apoptose, Migration, sowie Gen- und Proteinexpression analysiert.

Ergebnisse EVs konnten erfolgreich aus den Primärzellen isoliert werden und anhand typischer Oberflächenmarker und ihrer Größe als EXOs identifiziert werden. Insbesondere rF-EXOs bewirken eine signifikante Reduzierung der Vitalität der KRKs (Abb. 1 A/E). Parallel konnte die Zellmigration durch rF- und TAF-EXOs signifikant induziert werden (Abb. 1 B/F). Unter Hypoxie isolierte rF- und TAF-EXOs konnten zudem die KRKs gegen das Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil sensibilisieren (Abb. 1 C/D/G/H). Die EXO-Spezifität der beobachteten Effekte konnte durch Zugabe von Heparin als Inhibitor der Zell-EXO-Interaktion nachgewiesen werden.



► **Abb. 1** Einfluss von Fibroblasten-Exosomen auf die kolorektalen Krebszelllinien HT29 und SW620.

Einfluss von Fibroblasten-EXOs auf Vitalität, Migration und Therapieansprechen der KRKs HT29 und SW620. Nach Isolation der Fibroblasten-EXO mittels Ultrazentrifugation wurden die KRKs mit jeweils 1.000 EXOs pro Zelle für 48 h behandelt. A. Zellvitalität von HT29 nach Behandlung mit rF- und TAF-EXOs sowie EXO-reduziertem kM, ermittelt durch PrestoBlue Assay. B. Zellmigration von HT29 nach Behandlung mit rF- und TAF-EXOs sowie kM, ermittelt durch Scratch-Assay. C/D. Zellvitalität von HT29 nach kombinierter Behandlung mit 5-FU und rF- (C) oder TAF-EXO (D) bzw. kM, ermittelt durch PrestoBlue Assay. E. Zellvitalität von SW620 nach Behandlung mit rF- und TAF-EXOs sowie EXO-reduziertem kM, ermittelt durch PrestoBlue Assay. F. Zellmigration von SW620 nach Behandlung mit rF- und TAF-EXOs sowie kM, ermittelt durch Scratch-Assay. G/H. Zellvitalität von SW620 nach kombinierter Behandlung mit 5-FU- und rF- (G) oder TAF-EXO (H) bzw. kM, ermittelt durch PrestoBlue Assay. Dargestellt sind jeweils Mittelwerte und Standardabweichung aus mindestens 3 unabhängigen Experimenten. Signifikanzebenen: # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ verglichen mit Kontrolle (K)* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

EXO: Exosomen, KRK: Kolorektale Krebszelllinie, rF: ruhende Fibroblasten, TAF: Tumor-assoziierte Fibroblasten, kM: konditioniertes Medium, 5-FU: 5-Fluorouracil.

Schlussfolgerung Die Kommunikation zwischen Darmkrebszellen und Fibroblasten über EVs kann die Progression des Tumors zu Gunsten betroffener Patienten beeinflussen, hinsichtlich des Krankheitsverlaufs als auch des Therapieansprechens. Zur weiteren Optimierung der Darmkrebstherapie ist eine gezielte Beeinflussung von Fibroblasten zur Verstärkung ihrer intrinsischen EXO-spezifischen Anti-Tumor-Effekte anstrebenswert.

Kolorektales Karzinom: Medikamentöse und operative Therapie

Donnerstag, 13. September 2018, 10:55 – 12:07, 21a

KV 372 Identifikation von Consensus Molecular Subtype (CMS) spezifischen Wirkstoffen in kolorektalen Karzinomzelllinien

Autoren [Faehtling V¹](#), [Zhan T^{1,2}](#), [Rauscher B¹](#), [Betge J^{1,2}](#), [Ebert MP²](#), [Boutros M¹](#)

Institut 1 Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung Signalwege und funktionelle Genomik, Heidelberg, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mannheim, 2. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669010

Einleitung Die Heterogenität von kolorektalen Tumoren stellt eine wesentliche Herausforderung für die Therapie dar. Bisher wurden nur wenige Marker identifiziert, die das Ansprechen auf spezifische Wirkstoffe vorhersagen können. Die Einteilung von CRC in „Consensus Molecular Subtypes“ (CMS) stellt eine neue, Transkriptom-basierte Klassifikation dar. Sie eröffnet die Möglichkeit, Subtyp-spezifische Therapeutika zu identifizieren.

Ziele Zur Übertragung der CMS in die präklinische Forschung sollen kolorektale Tumorzelllinien bioinformatisch in CMS Subtypen eingeteilt werden. Durch die Kombination mit öffentlich verfügbaren Daten aus Wirkstoff-Screens sollen Kandidaten mit einem differenziellen Effekt auf CMS Subtypen identifiziert und charakterisiert werden.

Methodik Bioinformatische Analyse öffentlich zugänglicher Datenbanken zur Einteilung von Darmkrebszelllinien in CMS und Identifizierung von Wirkstoffen mit differenziellem Effekt auf die Zellproliferation. Validierung und Charakterisierung der identifizierten Substanz.

Ergebnisse Die Expressionsdaten von insgesamt 159 Darmkrebszelllinien wurden mittels eines publizierten bioinformatischen Algorithmus ausgewertet. Es konnten 51% der Zelllinien einem spezifischem CMS zugeordnet werden, die meisten davon zu CMS1 oder CMS2. Die genetischen Eigenschaften von CMS1 und CMS2 Zelllinien zeigten eine hohe Übereinstimmung mit denen

von Primärtumoren des gleichen Subtyps. Durch Integration von Daten aus Wirkstoff-Screens konnte eine Substanz identifiziert werden, deren anti-proliferative Wirkung auf CMS1 Zelllinien 100-fach höher ist als für andere Subtypen. Diese CMS1 selektive Wirkung war spezifisch für die Kandidaten-substanz und wurde nicht für die klinisch eingesetzten Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil oder Irinotecan beobachtet. Durch biochemische und zellbiologische Experimente konnte gezeigt werden, dass diese Substanz in CMS1 Zelllinien verstärkt Apoptose auslöst. Mittels eines genomweiten-CRISPR Screen konnte zudem ein neuer Wirkmechanismus dieser Substanz identifiziert werden.

Schlussfolgerung Die CMS-Einteilung kann auf kolorektale Tumorzelllinien angewandt werden. Durch Integration von Daten aus Wirkstoffscreens können CMS spezifische Therapeutika identifiziert werden.

KV 373 mFOLFOXIRI+Panitumumab versus FOLFOXIRI als Erstlinientherapie bei Patienten mit RAS-Wildtyp metastasiertem KRK: die randomisierte VOLFI-Studie der AIO (KRK0109)

Autoren [Geißler M¹](#), [Klingler T²](#), [Martens U³](#), [Riera-Knorrenschild J⁴](#), [Tannapfel A⁵](#), [Greeve J⁶](#), [Seufferlein T⁷](#), [Held S⁸](#), [Heinemann V⁹](#), [Reinacher-Schick A¹⁰](#), [Kanzler S¹¹](#)

Institut 1 Klinikum Esslingen, Klinik für Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie, Esslingen, Deutschland; 2 Klinikum Esslingen, Esslingen, Deutschland; 3 SLK Kliniken Heilbronn, Onkologie/Hämatologie, Heilbronn, Deutschland; 4 Universitätsklinik Marburg, Onkologie, Marburg, Deutschland; 5 Ruhr Universität Bochum, Institut für Pathologie, Bochum, Deutschland; 6 St. Vincent Hospital, Paderborn, Deutschland; 7 Uniklinik Ulm, Medizin I, Ulm, Deutschland; 8 ClinAssess, Leverkusen, Deutschland; 9 LMU München, München, Deutschland; 10 Ruhr Universität Bochum, Bochum, Deutschland; 11 Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669011

Einleitung Triplet Chemotherapien plus anti-EGFR mAb zeigen eine hohe Effektivität in einarmigen Phase II Studien.

Ziele Diese Studie evaluiert erstmals randomisiert Effektivität und Sicherheit von mFOLFOXIRI+Panitumumab vs. FOLFOXIRI in ECOG 0–1 Patienten mit primär nicht-resektablem metastasiertem mKRK.

Methodik Eine prospektive, 2:1 randomisierte, multizentrische Phase II Studie, die mFOLFOXIRI (Ox 85 mg/m², Iri 150 mg/m², 5-FU 3000 mg/m² cont. 48 h, LV 200 mg/m²)+Panitumumab 6 mg/KG (Arm A, q2w) mit FOLFOXIRI (Ox 85 mg/m², Iri 165 mg/m², 5-FU 3200 mg/m², LV 200 mg/m², q2w, Arm B) vergleicht. Kohorte 1: irresektables mKRK; Kohorte 2: potentiell sekundäre Resektabilität. Primärer Endpunkt: ORR. Sekundäre Endpunkte: DCR, PFS, OS, sekundäre Metastasenresektionen, Toxizität, QL (QLQ-C30). Finanziell unterstützt durch AMGEN.

Ergebnis 96 Patienten wurden randomisiert (63 Arm A, 33 Arm B). ORR Arm A 85,7% vs. 54,5% Arm B ($p = 0,0013$, OR 5,00; 95% CI 1,870–13,370). Sowohl bei BRAF mutierten als auch rechtsseitigen mKRK war ein starkes Signal einer Panitumumab Effektivität zu sehen: 71,4% vs. 22,2% ($n = 16$) bzw. 60,0% vs. 37,5% ($n = 18$). Sekundäre Metastasenresektionen in Kohorte 2 betrug in Arm A 70%, in Arm B 36,4%. Behandlungsassoziierte SAEs traten häufiger in Arm A als B auf (32,8% vs. 12,1%, $p = 0,0297$). QL unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsarmen.

Schlussfolgerung mFOLFOXIRI+Panitumumab ist beim primären Endpunkt ORR FOLFOXIRI signifikant überlegen und ist auch mit mehr sekundären Metastasenresektionen assoziiert. Starke Effektivitätssignale sind auch bei rechtsseitigen und BRAF-mutierten Tumoren zu sehen. Finale Toxizitäts- und PFS Daten werden präsentiert.

KV 374 Perioperative Chemotherapie ohne Radiotherapie vs. primäre Chirurgie und adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom und negativem zirkumferentiellen Resektionsrand in der Magnetresonanztomografie (mrCRM negativ) – eine randomisierte Studie (OCUM II)

Autoren [Lauscher JC¹](#), [Busse A²](#), [Budach V³](#), [Asbach P⁴](#), [Keilholz U⁵](#), [Mansmann U⁶](#), [Kreis ME⁷](#)

Institut 1 Charite Campus Benjamin Franklin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Berlin, Deutschland; 3 Campus Virchow-Klinikum and Charité Campus Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Radioonkologie und Strahlentherapie, Berlin, Deutschland; 4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Institut für Radiologie, Berlin, Deutschland; 5 Charite – Universitätsmedizin Berlin, Charite Comprehensive Cancer Center, Berlin, Deutschland; 6 Ludwig-Maximilians Universität München, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Deutschland; 7 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Berlin, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1669012](#)

Einleitung Die MERCURY Study Group und die OCUM Studiengruppe haben in prospektiven Studien gezeigt, dass mit MRT-basierter Chirurgie für die Rektumkarzinome mit negativem zirkumferentiellen Resektionsrand im MRT (mrCRM-) eine alleinige Chirurgie mit einer Rate von pathologisch positivem CRM (pCRM+) und einer Lokalrezidivrate (LR) von unter 7% möglich ist. Bei diesen Patienten ist daher das Risiko der Fernmetastasierung (bis 40%) deutlich höher als das Risiko des Lokalrezidivs.

Ziele Die OCUM 2-Studie wird beim mrCRM-negativen Rektumkarzinom unter Verzicht auf Radiatio die perioperative Chemotherapie (FOLFOX/XELOX) mit der adjuvanten Chemotherapie (FOLFOX/XELOX) vergleichen.

Hypothese durch die frühere Gabe der Chemotherapie im periop. Arm und durch eine höhere Komplettierung der Chemotherapie ist das DFS höher als im adjuvanten Arm.

Methodik Prospektiv-randomisierte deutschlandweite Multicenterstudie mit 2 parallelen Behandlungsarmen. Einschlusskriterien: histologisch bestätigtes Rektumkarzinom (cT3cN+cM0, cT3cN-cM0, cT1/2cN+cM0), welches mrCRM-negativ ist. Resektabler Tumor mittels offener, laparoskopischer oder roboter-assistierter (tiefer) anteriorer Rektumresektion mit TME oder durch abdomino-perineale Rektumexstirpation. Ausschlusskriterien: cT1cN0, cT2cN0-Tumore oder cT4-Tumore, M1-Erkrankung, mrCRM-positive Rektumkarzinome. Primärer Endpunkt mit multiplen Komponenten: (1) pCRM-Rate (2) disease free survival (DFS) nach 3 Jahren (3) DFS in der KRAS+ Population.

Ergebnis Laut Fallzahlschätzung sind 415 Patienten zu rekrutieren und 332 nach 3 Jahren Follow-up zu analysieren, um die Überlegenheit der periop. Chemotherapie zu beweisen. 11 zertifizierte Darmkrebszentren aus ganz Deutschland, viele von ihnen OCUM-Studienzentren, haben bislang ihre Teilnahme zugesagt.

Schlussfolgerung Die OCUM 2-Studie wird den Ansatz der MRT-basierten Chirurgie unter Verzicht auf Radiatio für mrCRM-negative Rektumkarzinome und den Einsatz periop. Chemotherapie erstmals in prospektiv-randomisiertem Design untersuchen. Wir hypothesieren, dass durch den periop. Einsatz der Chemotherapie das DFS verbessert und durch Verzicht auf neoadjuvante Radiatio die Nebenwirkungen der multimodalen Therapie wie anorektale und urogenitale Funktionsstörungen vermindert werden können.

KV 375 Palliative Chemotherapie bei alten Patienten mit kolorektalem Karzinom

Autoren [Bohle W¹](#), [Pachhofer A¹](#), [Zoller WG¹](#)

Institut 1 Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie, Stuttgart, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1669013](#)

Einleitung Alte Menschen sind in Therapiestudien unterrepräsentiert, machen im klinischen Alltag aber einen bedeutenden Anteil der Patienten aus. Hoch wirksame Kombinationschemotherapie werden aufgrund der Toxizität bei älteren Patienten oftmals seltener angewendet. Wir analysierten unser Patientengut auf Unterschiede in der chemotherapeutischen Behandlung jüngerer und alter Patienten und die Auswirkungen auf das Überleben.

Methodik Ausgewertet wurden die Daten von 97 Patienten (mittleres Alter 64, Spannweite 30 – 90 Jahre; davon 79 < 75 Jahre, 18 > 75 Jahre) mit palliativer Chemotherapie bei Kolonkarzinoms. Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Komorbidität, tumorassoziierte Parameter (Seitenlokalisation des Primarius, kras-Status, Metastasierungsausmaß), Art und Anzahl der eingesetzten Chemotherapeutika, Therapietoxizität und Gesamtüberleben. Die statistische Berechnung erfolgte mittels Logrank- und Wilcoxon-Test.

Ergebnis Patienten über 75 Jahre wiesen einen Trend zu erhöhter Komorbidität auf ($p = 0,056$). Das mediane Gesamtüberleben beider Alterskollektive war gleich (23,5 vs. 23,4 Monate), ebenso die Gesamtbehandlungsdauer, die Anzahl an Therapielinien (im Median 3) und die Anzahl eingesetzter unterschiedlicher Medikamente (im Median 4). Alte Patienten bekamen signifikant seltener Oxaliplatin ($p < 0,02$), der Einsatz von Biologicals unterschied sich nicht. Die Therapietoxizität war in beiden Altersgruppen gleich. In der Multivarianalyse waren nur Seitenlokalisation des Primarius (rechtes Hemikolon: 13,7 Monate; linkes Hemikolon: 27,9 Monate, $p = 0,003$) und die Anzahl eingesetzter Therapielinien (< 3 : 15,7 Monate; > 3 : 35,7 Monate, $p = 0,0001$) statistisch signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert. Alter, Komorbidität, kras-Status, Anzahl unterschiedlicher Metastasierungslösungen, Anzahl eingesetzter Medikamente und Dosisreduktion hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Schlussfolgerung Seitenlokalisation des Primarius und Anzahl an Therapielinien sind signifikant mit dem Überleben verknüpft. Das Patientenalter hat keinen Einfluss auf Therapieansprechen und Überleben. Moderne Kombinationschemotherapien können auch bei alten Patienten erfolgreich eingesetzt werden.

KV 376 Onkologische Ergebnisse nach transanaler totaler mesorektaler Exzision (taTME)

Autoren [Hanke LI¹](#), [Wachter N¹](#), [Boedecker C¹](#), [Kauff DW¹](#), [Lang H¹](#), [Kneist W¹](#)

Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1669014](#)

Einleitung Die transanale totale mesorektale Exzision (taTME) ist hinsichtlich onkologischer und funktioneller Ergebnisse international Gegenstand laufender Untersuchungen.

Ziele Ziel dieser unizentrischen Studie war die onkologische Nachverfolgung der Patienten mit Rektumkarzinom, die mittels taTME operiert wurden.

Methodik Zwischen Februar 2014 und Mai 2018 wurden 200 Patienten mit einem primären Rektumkarzinom operiert, hiervon wurde bei 74 Patienten eine TaTME durchgeführt. Die perioperativen patientenbezogenen Daten wurden nach schriftlicher Einwilligung prospektiv in ein internationales Register eingetragen.

Ergebnis Es handelte sich hierbei um sehr tiefsitzende Tumore (mediane Tumormhöhe 5 cm ab anocutan, Interquartil Bereich 4,0 cm – 5,1 cm). Die mediane Beobachtungszeit lag bei 28 Monaten (3 – 33 Monate). Die 30 Tage Mortalität betrug 0%. Ein Patient verstarb zwei Monate postoperativ nach Wieder-

aufnahme an einer Pneumonie. Bei einer Patientin wurde ein Jahr postoperativ ein Lokalrezidiv diagnostiziert (0,7%), so dass eine abdominoperineale Exstirpation erfolgen musste. Bei einem Patienten wurde im Verlauf eine Peritonealkarzinose festgestellt und ein Kolostoma angelegt. Insgesamt wurden bei fünf Patienten im Verlauf neu aufgetretene Metastasen festgestellt (6,8%). Zehn Patienten (n = 10, 7,4%) wurden im Rahmen eines individuellen Konzepts bereits im Stadium IV operiert. Vier dieser Patienten verstarben innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums bei Tumorprogress; das mediane postoperative Überleben lag in diesen Fällen bei 10 Monaten.

Schlussfolgerung Im mittelfristigen Verlauf bestätigt sich die TaTME als Therapieoption bei ausgewählten Patienten mit einem Rektumkarzinom. Onkologische und funktionelle Langzeitdaten stehen aus.

KV 377 Subklassifikation von pT2 beim Rektumkarzinom

Autoren [Merkel S¹](#), [Weber K¹](#), [Brunner M¹](#), [Baecker J¹](#), [Agaimy A²](#), [Göhl J¹](#), [Hohenberger W¹](#), [Schellerer V¹](#), [Grützmann R¹](#)

Institut 1 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Chirurgie, Erlangen, Deutschland; 2 Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Pathologisches Institut, Erlangen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669015

Einleitung In der TNM-Klassifikation der UICC sind vier T-Kategorien, T1-T4, vorgesehen. Für T4 gibt es eine Subklassifikation T4a und T4b, für T3 wird im TNM-Supplement eine Subklassifikation vorgeschlagen.

Ziele Ein Vorschlag für eine pT2-Subklassifikation beim Rektumkarzinom wird vorgestellt.

Methodik Die Daten von 269 Patienten mit einem pT2-Rektumkarzinom, Tumorunterrand < 12 cm von der Anokutanlinie, keine Fernmetastasen, keine neoadjuvante Therapie, kurative TME zwischen 1986 und 2012, wurden ausgewertet. pT2-Karzinome wurden anhand der Invasionstiefe in die Muscularis propria in zwei Gruppen unterteilt: pT2a, Invasion bis in die innere Hälfte der Muscularis propria; pT2b, Invasion bis in die äußere Hälfte der Muscularis propria.

Ergebnis Von den 269 Karzinomen wurden 119 (44,2%) als pT2a, 150 (55,8%) als pT2b klassifiziert. Unter den pT2a-Karzinomen hatten 18 (15,1%) regionäre Lymphknotenmetastasen, unter den pT2b-Karzinomen 44 (29,3%; p = 0,006).

pT2a-Karzinome hatten gegenüber pT2b-Karzinomen seltener Lokalrezidive (5-Jahresrate 5,3% vs. 14,0%; p = 0,025), seltener Fernmetastasen (5-Jahresrate 14,1% vs. 18,7%; p = 0,026), ein besseres krankheitsfreies Überleben (5-Jahresrate 78,2% vs. 62,5%; p = 0,008), und ein längeres Gesamtüberleben (5-Jahresrate 87,4% vs. 72,5%; p = 0,013). In der multivariaten Analyse konnte die pT2-Subklassifikation für Lokalrezidive, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben als unabhängiger Prognosefaktor identifiziert werden.

Schlussfolgerung Die Subklassifikation von pT2-Karzinomen anhand der Invasionstiefe in die Muscularis propria stellt einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Dies kann in Einzelfällen hilfreich für die individuelle Planung der Therapie sein.

KV 378 Karzinome des Anorektums bei fistulierendem M. Crohn: Besonderheiten der operativen Therapie?

Autoren [Müller G¹](#), [Kruis W²](#), [Stöckmann H¹](#), [Marek P¹](#)

Institut 1 Evangelisches Krankenhaus Kalk, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Köln, Deutschland; 2 Evangelisches Krankenhaus Kalk, Klinik für Gastroenterologie, Pulmologie und Allgemeine Innere Medizin, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669016

Crohnpatienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinomen sind selten, stellen aber eine besondere Herausforderung an die onkologische Therapie. Welche Besonderheiten sind bei der operativen Behandlung zu beachten?

Im Zeitraum von 2005 – 2017 wurden am Evangelischen Krankenhaus Kalk neun Patienten mit crohn-assoziierten Karzinomen des Anorektums operiert. 8/9 Patienten hatten ausgedehnte transsphinkteräre Analfisteln, 9/9 eine anorektale Stenose. Das Karzinom war im Mittel 24 Jahre nach Erstdiagnose des M. Crohn aufgetreten, das Fistelleiden hatte 16 Jahre bestanden. Bei 8 Patienten war die Diagnose präoperativ gestellt worden, 1x lag ein intraoperativer Zufallsbefund vor. 7 dieser 8 Patienten konnten neoadjuvant entsprechend der Leitlinien behandelt werden, 1x war ein supralevatorischer Abszess eine Kontraindikation. 5 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie unter dem Schutz eines Deviationsstomas. Bei Phlegmone wurde einmal abgebrochen. 3 Patienten erhielten eine Kurzzeitbestrahlung.

Eine typische abdominoperineale Rektumresektion war nur in 2 Fällen möglich. Bei 7/9 Patienten entstanden durch die onkologische en bloc Resektion größere perianale Weichteildefekte, die plastische Maßnahmen erforderlich machten. Bei allen Patientinnen (5/5) mussten Anteile der Vagina und des Introitus erweitert reseziert werden. Zum Defektverschluss kamen bei 8/9 Patienten plastisch-chirurgische Maßnahmen zum Einsatz.

Bei allen Adenokarzinomen konnte eine R0-Situation erzielt werden. Alle Patienten sind nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten (2 – 59) ohne Rezidiv und am Leben. Bei den sehr großen Plattenepithelkarzinomen konnten nur 2/3 der Patientinnen radiochemotherapiert werden. In 2 Fällen mit T4-Tumoren war nur eine R1-Situation zu erreichen. Beide Patientinnen verstarben. Eine Patientin mit T2 N0 M0 R0 Karzinom ist nach 19 Monaten ohne Rezidiv.

Die Behandlung des fistelassoziierten Karzinoms kann somit entsprechend der Leitlinien des Rektum- und Analkarzinoms erfolgen. Unter dem Schutz eines Deviationsstomas kann eine Radiochemotherapie erfolgen, alternativ ist die Kurzzeitbestrahlung möglich. Aufgrund der Ausdehnung von Fistelgängen, Entzündung und Tumor entstehen große Weichteildefekte, die fast immer plastisch-chirurgische Maßnahmen erforderlich machen.

KV 379 Die Neoplasie als Zufallsbefund nach Appendektomie – Eine retrospektive Analyse von 1197 Patienten

Autoren [Stravodimos C¹](#), [Greiber A¹](#), [Riemenschneider F¹](#), [Schön M¹](#), [Justinger C¹](#)

Institut 1 Städtisches Klinikum Karlsruhe, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Karlsruhe, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669017

Einleitung Die Appendektomie bei akuter Appendizitis gehört zu den am häufigsten vorgenommenen Operationen in Deutschland und wird mit niedriger Morbidität und Mortalität durchgeführt. Obwohl Neoplasien der Appendix selten sind, gibt es immer wieder Zufallsbefunde nach Appendektomie. Das Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es an einem großen Patientenkollektiv zu untersuchen, wie häufig Neoplasien als Zufallsbefunde nach Appendektomie auftreten.

Material und Methoden Retrospektiv wurden die Daten der Patienten, die zwischen 2012 und 2017 aufgrund einer Appendizitis in unsere Klinik behandelt worden waren, hinsichtlich Operation, intraoperativem Befund und Histopathologie ausgewertet.

Ergebnisse Insgesamt wurden 1197 Appendektomien durchgeführt. 1124 Patienten wurden laparoskopisch und 73 Patienten wurden offen appendektomiert. 103 Patienten wurden aufgrund einer katarrhalischen Appendizitis, 722 bei einer phlegmonösen und 217 bei einer gangränösen Appendizitis appendektomiert. 187 Patienten zeigten intraoperativ eine Perforation, davon litten 67 Patienten an einer generalisierten Peritonitis. Bei der histologischen Untersuchung der Operationspräparate wurden bei 2,2% (n = 26) der Patienten eine Neoplasie der Appendix gefunden. In 2 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose einer Mukozele der Appendix präoperativ gestellt und in einem Fall die Verdachtsdiagnose einer „low-grade appendiceal mucinose neoplasm“ (LAMN). In 8 Fälle ergab sich die Diagnose einer Mukozele, in 7 Fälle die Diagnose einer

LAMN, in 6 Fälle die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors, in 2 Fälle die Diagnose eines Lymphoms und in einem Fall die Diagnose eines Adenokarzinoms erst aufgrund der histopathologischen Untersuchung.

Schlussfolgerungen Neoplasien der Appendix werden bei einer relevanten Zahl von Patienten gefunden. Die vorgestellten Daten unterstreichen den Wert der operativen Therapie der akuten Appendizitis und die Notwendigkeit der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate.

KV 380 Der Zeitpunkt einer Komplettierungsoperation bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom hat keinen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben

Autoren [Lenschow C](#)¹, [Mäder U](#)², [Germer CT](#)¹, [Reiners C](#)³, [Verburg FA](#)⁴, [Schlegel N](#)¹

Institut 1 Universitätsklinik Würzburg, Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Würzburg, Deutschland; 2 Universitätsklinik Würzburg, Comprehensive Cancer Center, Würzburg, Deutschland; 3 Universitätsklinik Würzburg, Nuklearmedizin, Würzburg, Deutschland; 4 Universitätsklinik Marburg, Nuklearmedizin, Marburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669018

Einleitung Bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) kommt es aufgrund einer verzögerten histopathologischen Diagnose oder unilateraler Parese des N. laryngeus recurrens in vielen Fällen zur Notwendigkeit einer zweizeitig durchzuführenden Komplettierungsoperation. Aufgrund der exzellenten Prognose des DTC geht man allerdings von keinem negativen Outcome dieser Patienten aus.

Ziel Retrospektive Überprüfung, ob bei Patienten mit DTC durch Verzögerung der Komplettierungsoperation Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben gegeben ist.

Methode In einer retrospektiven Analyse des Würzburger Schilddrüsenkarzinomregisters konnten 2258 Patienten im Zeitraum von 1980 bis 2016 mit einem DTC eingeschlossen werden. Die demographischen Daten, das operative Prozedere sowie Komplikationen wurden ebenso erfasst, wie das krankheitsspezifische Überleben (DSS).

Ergebnisse Insgesamt wurde bei 1114 Patienten eine einzeitige Thyreoidektomie (>T1b) durchgeführt. 867 Patienten (>T1b) erhielten eine Komplettierungsoperation im Rahmen eines zweizeitigen Vorgehens. Patienten mit einem papillärem Schilddrüsenkarzinom hatten signifikant häufiger eine einzeitige Operation als Patienten mit einem follikulären Schilddrüsenkarzinom (59,4% vs. 47%; $p < 0,001$).

Die Komplikationsrate (transienter Hypoparathyreoidismus und Stimmbandparese) war zwischen der einzeitigen und der zweizeitigen Thyreoidektomie nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,79$). In einer multivariaten Cox-Regression zeigten sich Alter bei Diagnosestellung, T-Kategorie und Fernmetastasen als Einflussfaktoren auf das krankheitsspezifische Überleben ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu hatte der Operationszeitpunkt, sowie das ein- bzw. zweizeitige Vorgehen keinen signifikanten Einfluss auf die DSS ($p = 0,52$).

Schlussfolgerung Die Komplettierungsthyreoidektomie zeigt bei vergleichbarer Komplikationsrate, keinen negativen Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben und damit auf die Gesamtprognose bei Patienten mit DTC.

Metastasierung Gastrointestinaler Tumore Freitag, 14. September 2018, 09:35 – 11:11, 22b

KV 381 Effektivität und Verträglichkeit einer bildgestützten interstitiellen HDR-Brachytherapie (iBT) von 121 abdominalen Lymphknoten (LK)-Metastasen bei 76 oligometastasierter Patienten – eine retrospektive Analyse (Initialversion zum Deutschen Strahlentherapeutikongress 2016 präsentiert)

Autoren [Hass P](#)¹, [Neumann S](#)², [Mohnike K](#)³, [Steffen I](#)², [Peters N](#)³, [Walke M](#)¹, [Seidensticker M](#)⁴, [Willich C](#)¹, [Damm R](#)², [Meyer F](#)⁵, [Gademann G](#)¹, [Ricke J](#)⁴

Institut 1 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Strahlentherapie, Magdeburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg, Deutschland; 3 DTZ am Frankfurter Tor, Zentrum für Radiologie, Berlin, Deutschland; 4 Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinik und Poliklinik für Radiologie, München, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669019

Ob die lok. Kontrolle oligometast. LK-Metastasen (Mts) den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann, wird noch immer kontrovers diskutiert.

Ziel Untersuchung v. Verträglichkeit & Effektivität der iBT von abd. LK-Metastasen.

Methode Die retrospektive Analyse umfasst 76 konsekutive Patienten (43 männlich, 33 weiblich), die nach Konsensentscheid interdisz. Tu-Boards im Unters.-Zeitraum (06/2006 – 11/2013) eine bildgeführte iBT abd. LK-Mts erhielten. In 102 BT-Sitzungen wurden 121 Läsionen (76 retroperitoneal, 41 mesenterial sowie perigastral/-hepatisch, pelvin) bestrahlt. Entitäten der Primär-Tu: Kolorekt. Ca ($n = 31$), Sarkome ($n = 23$) & gynäkol. Tu ($n = 18$). 24 Pat. wurden im Verlauf mehrfach therapiert od. erhielten während einer Sitzg. eine sequentielle Bestrahlg. mehrerer Läsionen. Primäre Studienendpunkte waren die lok. Kontrollrate (LCR) & Verträglichkeit, als sek. Endpunkte wurden Progr.-freies (PFS) & Gesamt-Überleben (OS) nach Kaplan-Meier-Schätzg. analysiert.

Ergebnisse Der Nachsorgezeitraum betrug median 10,47 (1,28 – 66,11) Monate (Mo). Von 76 Pat. (102 Fälle) erhielten 4 keine Nachsorgeuntersuchg. Nach 6 Mo waren 8 Pat., nach 12 Mo 12 Pat. verstorben, in 4 bzw. 6 Fällen nach 6 Mo bzw. 12 Mo Lokalrezidive nachweisbar. Bei somit 60 (nach 6 Mo)/54 Pat. (nach 12 Mo) bestand eine lok. Kontrolle (mindestens SD), was einer 6/12 Mo-LCR von 78,9 bzw. 71,05% entspricht. Höhergradige (°III/IV nach CTCAE) akute interventionsbedingte Nebenwirk. od. Spätfolgen traten in 2 Fällen auf (1,8%). In je einem Fall zeigte sich eine lokal begrenzte retroperit. Einblutg. bzw. via ÖGD 9 d nach iBT eine Duodenitis. In 2 Fällen fiel eine Harnleiterstriktur mit konsekutiver Harnstauung (°III) auf (mit DJ-Kathetern versorgt). Das mediane OS nach Therapie lag bei 14,03 (1,61 – 56,08) Mo. 10 von 29 Pat. (13%, bezogen auf Ges.-Pat.-Zahl) ohne weitere Mts z. Zeitpunkt der iBT wiesen im FU eine CR auf, diese Subgruppe hat im Vergleich z. Restkohorte auch eine signif. OS-Vorteil. Das mediane PFS betrug 3,71 (1,28 – 56,57) Mo.

Schlussfolgerung Die bildgeführte iBT abd. LK-Metastasen ist eine lokal effiziente & zugleich sichere Methode z. lok. Tu-Therapie. Ähnlich wie bei hepat. & pulm. Oligometastasen ist bei einer kl. Gruppe das Erreichen einer nachhaltigen Remission möglich.

KV 382 Minimally invasive versus open hepatic resection for NEN liver metastasis: Case matched study with propensity score matching

Authors [Pascher A](#)¹, [Morgül H](#)¹, [Strücker B](#)¹, [Atanasov G](#)², [Pratschke J](#)², [Pavel M](#)³, [Pape UF](#)⁴

Institute 1 Universitätsklinikum Münster, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Münster, Deutschland; 2 Charité –

Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Chirurgie, Berlin, Deutschland;

3 Universitätsklinikum Erlangen, Med Klinik 1, Erlangen, Deutschland;

4 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669020

Introduction Minimally invasive surgery has been widely considered as feasible and safe option in liver resection. However, little is known about the impact in the surgical therapy of NEN liver metastasis.

Aim To compare perioperative and short-term outcome after liver resection for neuroendocrine liver metastasis.

Methods 215 patients underwent hepatic resection for NEN liver metastases between 1998 and 2018, 40 of them laparoscopically. To overcome selection bias, a 1:1 match by propensity score matching (PSM) between open (OLS) and laparoscopic liver surgery (LLS) was performed using parameters relevant to outcome, tumor stage and biology, operative and perioperative quality assessment as well as extent of surgery. Follow-up was 1 year. Statistical analysis was performed using chisquare and Mc Nemar's test for categorial, Wilcoxon signed rank test for continuous variables.

Results Following PSM, both groups comprised 40 patients each. Rate of major vs. minor resections was equally distributed and amounted to 47.5% (major) to 52.5% (minor). Conversion rate was 0% in LLS. Operation time was significantly longer in the LLS group ($P < 0.05$), a pringle's manoeuvre was used twice more frequently in the OLS group ($p < 0.05$). 1 yr survival rate was 95% in LLS, 93% in OLS (n. s.). 30 day mortality was 2.5% ($n = 1$) in OLS, 0% in the LLS group. The LLS group had shorter hospital stays (7.6 d LLS vs. 10.1 d OLS; $P < 0.003$), ICU stays (0.8 d LLS vs. 1.9 d OLS; $P < 0.05$) and a significantly lower overall perioperative morbidity according to the Clavien-Dindo classification (LLS: 13.2% vs. OLS: 24.4%; $p = 0, 041$). There was no difference with regard to R0-resection rates (LLS: 85% vs. OLS: 86%), however, resection margins were greater in the LLS group (LLS: 1.3 ± 0.7 cm vs. OLS: $0.8 + 0.5$ cm; $p > 0.05$). The LLS-group showed less pain ($p < 0.05$), earlier ambulation (LLS: POD 1.2 vs. OLS: POD 2.4; $p < 0.05$) and earlier onset of oral feeding (LLS: POD 1.5 vs. OLS: POD 2.8; $p < 0.05$). The reduction of hospital stay and ICU stay significantly outweighed greater intraoperative costs.

Conclusion LLS demonstrated comparable short-term outcome as OLS, however, improved safety, faster recovery, less hospital stay, less complications and tendentially reduced perioperative mortality.

KV 383 Resektion kolorektaler Lebermetastasen in Gegenwart nicht resezierter Lungenmetastasen

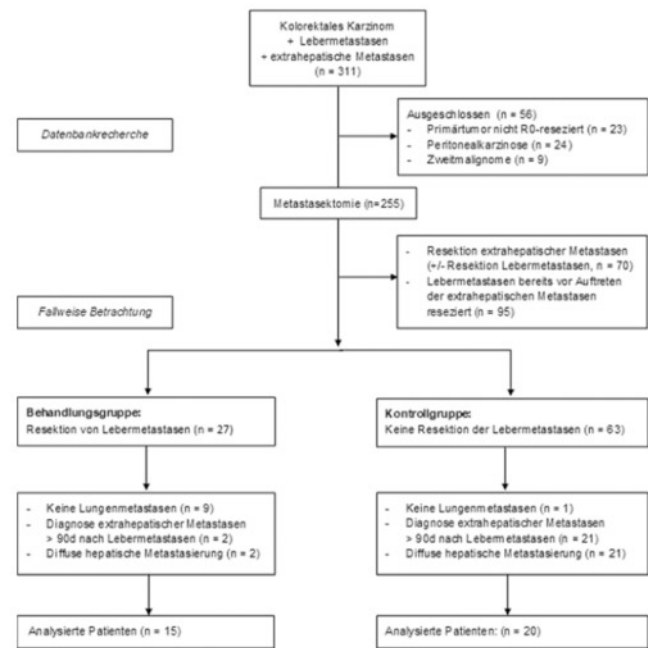
Autoren Albertsmeier M¹, Riedl K¹, Stephan AJ², Angele M¹, Werner J¹, Guba M¹

Institut 1 Klinikum der Universität München, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, München, Deutschland; 2 Ludwig-Maximilians Universität München, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669021

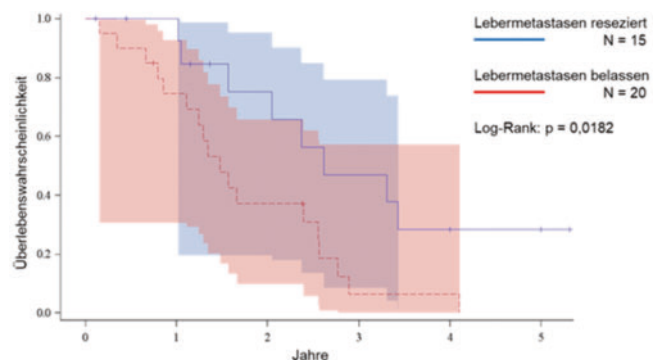
Einleitung Die lokale und systemische Tumorkontrolle konnte für Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium IV in den letzten Jahren stetig verbessert werden. Lungenmetastasen (PM) weisen dabei im Vergleich zu Lebermetastasen (HM) allgemein eine bessere Prognose auf.

Ziele Vor diesem Hintergrund soll die Frage beantwortet werden, ob Patienten mit nicht resezierten PM von einer Resektion kolorektaler HM profitieren. **Methodik** Aus allen wegen kolorektaler HM an unserem Zentrum in den Jahren 2000 bis 2014 behandelten Patienten ($n = 311$) wurde die Subgruppe der Patienten mit hierzu synchron vorhandenen und auch im Verlauf nicht resezierten PM gebildet (Abb. 1). Die mediane Überlebenszeit wurde zwischen Patienten mit und ohne Resektion der HM mittels Kaplan-Meier-Schätzung verglichen und ein Cox Proportional Hazards Modell des Überlebens wurde berechnet.



► Abb. 1 Flow Chart

Ergebnis Insgesamt 35 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien, 15 von ihnen wurden an der Leber reseziert, 20 nicht. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bzgl. Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, Lokalisation, Grading und Nodalstatus des Primärs, Synchronizität der Metastasierung oder Anzahl der HM oder PM. In der Kaplan-Meier-Schätzung (Abb. 2) zeigten die resezierten Patienten ein deutlich besseres Überleben (Median 2,6 vs. 1,5 Jahre; $p = 0,0182$). Im Cox Proportional Hazards Modell war die nicht durchgeführte Leberresektion der größte Risikofaktor (Hazard Ratio 5,27; KI: (1,89, 14,65)).



► Abb. 2 Kaplan Meier Schätzung des Überlebens

Schlussfolgerung Ausgewählte Patienten scheinen von einer Resektion kolorektaler HM zu profitieren selbst wenn PM belassen werden.

KV 384 KRAS Mutationstatus Konkordanz zwischen Primärtumor und der korrespondierenden Metastase in Patienten mit Rektumkarzinom

Autoren Jo P¹, Bernhardt M¹, Nietert M², Azizian A¹, König A³, Wolff HA⁴, Schirmer M⁵, Grade M¹, Ghadimi M¹, Ströbel P⁶, Schildhaus HU⁶, Gaedcke J¹

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Allgemein- Viszeral und Kinderchirurgie, Göttingen, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik, Göttingen, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und

gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 4 Radiologie München, München, Deutschland; 5 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Radiotherapie und Radioonkologie, Göttingen, Deutschland; 6 Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Göttingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669022

Einleitung KRAS ist ein negativ-prädiktiver Indikator für das Ansprechen einer Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Therapie bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. In einer Vorarbeit zeigten wir eine Übereinstimmung des KRAS Mutationstatus sowohl innerhalb als auch zwischen mehreren prä- und posttherapeutischen Tumorproben von neoadjuvant behandelten Rektumkarzinom Patienten ohne Hinweis für eine intra- oder intertumoralen Heterogenität.

Ziel Das Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob eine Heterogenität des KRAS Mutationstatus zwischen dem Primärtumor und der korrespondierenden Metastase in dem zuvor untersuchten Kollektiv vorliegt und welches Gewebe für die KRAS Testung am repräsentativsten ist.

Methodik In dieser Studie wurden 41 Patienten aus der Vorarbeit eingeschlossen. 15 Patienten (36,6%) entwickelten ein Lokalrezidiv bzw. eine Metastasierung während der Nachsorge. 4 Patienten wurden aufgrund nicht durchgeführter Probeentnahmen ausgeschlossen. Von 11 Patienten wurde die DNA aus FFPE-Tumorproben der Metastasen gewonnen. KRAS Mutationen von Kodon 12, 13 und 61 wurden mittels des KRAS RGQ PCR Kit (therascreen® KRASest) analysiert.

Ergebnisse Das Median Alter liegt bei 64 Jahren. 5 von 11 Patienten mit einem Tumorrezidiv zeigten eine KRAS Mutation. Metastatische Absiedelungen beinhalteten die Leber (n = 2), die Lunge (n = 4), Leber + Lunge (n = 3), das Lokalrezidiv (n = 1), Lunge + Lokalrezidiv (n = 1). Eine KRAS Mutationstatus Übereinstimmung lag in 9 von 11 Patienten vor (81,18%, p = 0,03271). Nur 2 Patienten zeigten eine Heterogenität, in einem Patienten zeigte sich eine KRAS G12C Mutation im Primärtumor, jedoch eine G12V Mutation in der korrespondierenden Lungenmetastase, in einem anderen Patienten eine G12A Mutation im Primärtumor und ein WT Status in der Lungenmetastase.

Schlussfolgerung Wir konnten eine signifikante Konkordanz des KRAS Mutationsstatus zwischen den Tumorproben aus dem Primarius und dem Lokalrezidiv/Metastase in Patienten mit einem Rektumkarzinom nachweisen. Sowohl Tumorproben aus dem Primarius als auch aus der Metastase lassen eine zuverlässige und repräsentative Aussage über den KRAS Mutation Status für eine zielgerichtete Anti-EGFR Therapie zu.

KV 385 NanoString Genexpressionsanalyse von kolorektalen Karzinompatienten mit hepatischer oder peritonealer Metastasierung

Autoren Bösch F¹, Heublein S², Albertsmeier M¹, Pratschke S¹, Guba M¹, Bazhin A¹, Neumann J³, Werner J¹, Angele M¹

Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, München, Deutschland; 2 Allgemeine Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; 3 Pathologisches Institut, Universität München, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669023

Einleitung Nur eine geringe Anzahl von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom (KRK) und einer Peritonealkarzinose entwickelt eine synchrone oder metachrone Lebermetastasierung. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Primärtumore von peritoneal vs. hepatisch metastasierten KRK Unterschiede im Auftreten von Tumorstammzellen (höher bei hepatisch metastasierten) und im miRNA-Profil aufweisen. Daher stellt sich die Frage, ob diese Unterschiede des Phänotyps und auf RNA-Ebene auf genetischen Unterschieden beruhen.

Ziele Das Ziel dieser Arbeit war es, mittels einer NanoString-Analyse differentiell exprimierte Gene bei KRK-Patienten, die entweder hepatisch oder peritoneal metastasiert sind, zu identifizieren.

Methodik Primärtumorgewebe von KRKs, die hepatisch (n = 10) oder peritoneal (n = 10) metastasiert sind sowie Gewebe von fortgeschrittenen KRKs, die keine Fernmetastasen aufwiesen (n = 10), wurde analysiert. Die Patientenkollektive unterschieden sich hinsichtlich epidemiologischer Parameter sowie des T- und N-Status nicht. Mittels des nCounter® PanCancer Progression Panel von NanoString wurde eine Genexpressionsanalyse von 770 Genen durchgeführt. Differentiell exprimierte Gene wurden *in silico* analysiert, immunhistochemisch sowie mittels PCR validiert.

Ergebnisse Primärtumore, mit Lebermetastasen, hatten differentiell exprimierte Gene verglichen zu Tumoren, die keine Fernmetastasen hatten. Das Genexpressionsprofil von KRK mit Peritonealkarzinose war wiederum anders. Insgesamt konnten 26 (Leber) bzw. 18 (Peritoneum) Gene identifiziert werden, die signifikant differentiell exprimiert waren. Insbesondere Gene, die Angiogenese (Leber: 34,6% vs. Peritoneum: 38,9%), den Umbau der extrazellulären Matrix (Leber: 46,1% vs. Peritoneum: 27,8%) und die Epithelial-mesenchymale Transition (Leber: 11,5% vs. Peritoneum: 16,7%) beeinflussen, waren differentiell exprimiert.

Schlussfolgerung Diese Untersuchung zum Genexpressionsprofil von KRK untermauert unsere vorherigen Studien. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich KRK mit einem unterschiedlichen Metastasierungsverhalten hinsichtlich ihrer genetischen Signatur unterscheiden. In weiterführenden funktionellen Studien, muss geklärt werden, ob diese Gene die Metastasierung direkt beeinflussen.

KV 386 Perioperative Sicherheit der intraperitonealen Aerosolchemotherapie – Analyse unserer ersten 111 PIPAC (Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy)-Prozeduren

Autoren Jansen-Winkeln B¹, Thieme R¹, Haase L¹, Zimmer J², Lordick F³, Remane Y², Frontini R², Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Apotheke des Universitätsklinikums Leipzig, Leipzig, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Universitäres Krebszentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669024

Einleitung Die Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) ist ein neuer Baustein in der Behandlung von Patienten mit Peritonealkarzinose. Durch laparoskopische Applikation von einem Aerosol aus Chemotherapeutika im Abdomen kann eine lokale Wirkung erreicht werden. Dies kann zusammen mit einer Systemtherapie durchgeführt werden.

Ziele Wir zeigen, dass die PIPAC sowohl für Patientn als auch für das medizinische Personal sicher durchführbar ist.

Methodik Wir haben im Rahmen einer Registerstudie die Daten unserer ersten 111 PIPAC-Prozeduren prospektiv dokumentiert und ausgewertet. Die Betrachtung fokussiert die perioperative Patientensicherheit und die Sicherheit am Arbeitsplatz. Die perioperativen klinischen Patientendaten wurden analysiert und die Platinkonzentration im OP mittels Wischproben geprüft.

Ergebnis 62 Patienten konnten für eine PIPAC geplant und 121 Operationen durchgeführt werden. 9 mal konnte kein sicherer Zugang in das Abdomen erzielt werden. 54 Patienten erhielten 111 PIPAC-Behandlungen. Ein Patient verstarb infolge einer Darmperforation, 6 Zugangsläsionen am Darm konnten umgehend versorgt werden und heilten problemlos. Ein weiterer Patient entwickelte ein postoperatives Nierenversagen. Ansonsten zeigten sich keine Major-Komplikation und keine Toxizität.

Schlussfolgerung Die PIPAC kann gut als Ergänzung einer systemischen medikamentösen Behandlung bei Peritonealkarzinose appliziert werden. Wichtig ist die Selektion der geeigneten Patienten. Die PIPAC ist ein risikoarmes Ver-

fahren, wenn die Durchführung unter strengen Indikationskriterien und standardisierten Bedingungen stattfindet – für Patienten und für Ärzte.

KV 387 Druckinduzierte Aerosol-Chemotherapie (PIPAC) zur Behandlung von Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom

Autoren Thieme R¹, Haase L¹, Pommer C¹, Lyros O¹, Lange UG¹, Niebisch S¹, Lordick F², Jansen-Winkel B¹, Gockel I¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Leipzig, Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL), Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669025

Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom haben eine schlechte Prognose. Die druckinduzierte Aerosol-Chemotherapie (PIPAC) wird seit November 2015 in unserer Klinik angewendet und mit einer systemischen Chemotherapiebehandlung kombiniert. Bei der PIPAC werden die beiden Chemotherapeutika Cisplatin und Doxorubicin als Aerosol intraabdominell appliziert.

Im Rahmen der von uns durchgeführten prospektiven Datenerhebung (NCT03100708) wurden im Zeitraum von 11/2015 bis 12/2017 n = 20 (w 8/m 12) Patienten (medianes Alter 57) mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom behandelt. Bei diesen Patienten wurden n = 42 PIPACs durchgeführt, wobei jeder Patient im Median 2 Behandlungen erhalten hat. Der mediane ECOG der behandelten Patienten war 1.

Vor jeder PIPAC-Behandlung wurde der Peritonealkarzinomatoseindex (PCI) bestimmt, der bei 12,5 (Range 2 – 36) lag. Das mediane Aszitesvolumen vor der ersten PIPAC war 50mL (Range 0 – 6300mL). Nur 2 der 12 Patienten, die mehr als 2 PIPAC-Behandlungen erhalten hatten, haben einen Anstieg des Aszitesvolumens gezeigt, während die restlichen 10 Patienten eine Stabilisierung oder eine Verringerung des Aszitesvolumens zeigten. In den 20 behandelten Magenkarzinompatienten kam es zu einer Grad I Komplikation (Übelkeit/Erbrechen) nach Clavien-Dindo. Die mediane Krankenhausverweildauer war 6 (Range 3 – 9) Tage. Die Lebensqualität wurde vor jeder PIPAC-Behandlung mittels Quality of Life Questionnaire (QLQ) C30 der EORTC ermittelt. Dabei berichteten 25% der Patienten eine gute, 45% eine mittlere und 5% eine schlechte Gesamtbeurteilung der Lebensqualität (25% beantworteten den QLQ-C30 nicht). Patienten (n = 8), die 2 oder mehr PIPACs erhalten hatten, berichteten über eine stabile Lebensqualität. Das mediane Gesamtüberleben der 20 eingeschlossenen Patienten nach Erhalt der ersten PIPAC-Behandlung war 7 Monate.

PIPAC bietet eine neue Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittener und chirurgisch nicht resektabler Peritonealkarzinose. Unsere Daten zeigen, dass PIPAC eine sichere und vom Patienten gut tolerierte Methode ist. Die symptomatische Behandlung der Aszites konnte in Magenkarzinompatienten erreicht werden. Weitere Studien sind notwendig, um den Stellenwert der PIPAC in palliativen multimodalen Therapiekonzepten zu untersuchen.

KV 388 Evaluation der druckinduzierten intraperitonealen Aerosol-Chemotherapie (PIPAC) bei Patienten mit fortgeschrittener Peritonealkarzinose

Autoren Thieme R¹, Haase L¹, Niebisch S¹, Lyros O¹, Mehdorn M¹, Lange UG¹, Pommer C¹, Lordick F², Gockel I¹, Jansen-Winkel B¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland;

2 Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Universitäres Krebszentrum Leipzig, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669026

Einleitung Bei der druckinduzierten intraperitonealen Aerosol-Chemotherapie (PIPAC) handelt es sich um eine innovative operative Methode, bei der das Chemotherapeutikum (Cisplatin/Doxorubicin) mittels Druckpumpe als Aerosol

in das Abdomen appliziert (NCT03100708) wird. Die Intention dieser in Wiederholung durchführbaren palliativen Behandlung ist die Verringerung von Aszites sowie eine stabile Lebensqualität für diese Patienten.

Methodik Zwischen 11/2015 – 12/2017 wurden in einer prospektiven Datenerhebung 57 Patienten (w 27/m 30) mit einem medianen Alter von 59 (40 – 79) Jahren und einem medianen ECOG von 0 (0 – 3) in unserer Klinik behandelt. Es konnten 122 PIPAC-Behandlungen durchgeführt werden, wobei im Median jeder Patient 2 PIPAC's erhielt und die postoperative Komplikationsrate nach Clavien-Dindo im Median 0 betrug (0 – 5).

Ergebnis Die Operationszeit verlängerte sich bei einer wiederholt durchgeführten PIPAC nicht und betrug im Median 100 Minuten und die postoperative Verweildauer im Krankenhaus lag im Median bei 4 Tagen. Das Aszitesvolumen zeigte sich nach wiederholt durchgeführter PIPAC stabil und das Gesamtüberleben war von der Entität des Primärtumors abhängig. Bei Patienten mit Pseudomyxoma peritonei betrug dieses 100%, bei Patienten mit kolorektalem Karzinom 10 Monate, bei Magenkarzinompatienten 7 Monate und bei Patienten mit „Cancer of Unknown Primary“ (CUP) nur 3 Monate. Darüber hinaus überlebten Patienten mit 3 oder mehr durchgeführten PIPAC's signifikant länger (p = 0,0003), als solche, die nur 1 oder 2 PIPAC's erhalten hatten.

Schlussfolgerung Eine symptomatische Behandlung des Aszites ist mittels PIPAC möglich. Die Behandlung ist risikoarm und birgt ein geringes Nebenwirkungsspektrum. Die PIPAC wird fast immer mit einer Systemtherapie kombiniert. Eine Überprüfung des Stellenwerts der PIPAC muss in der Zukunft in prospektiv randomisierten Studien weiter evaluiert werden.

KV 389 Einfluss simultaner Leberresektionen auf Morbidität und postoperativen Verlauf im Rahmen von zytoreduktiven chirurgischen Eingriffen bei Peritonealkarzinose

Autoren Präg C¹, Proneth A¹, Glatz T¹, Neff HP¹, Fichtner-Feigl S¹, Lang SA¹

Institut 1 Uniklinik Freiburg, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669027

Einleitung Zytoreduktive Chirurgie (cytoreductive surgery – CRS) und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) haben in den letzten Jahren vor allem bei peritoneal metastasierten gastrointestinalen und gynäkologischen Tumoren stark an Bedeutung gewonnen. Beim kolorektalen Karzinom tritt eine Peritonealkarzinose in 20 – 30% der Fälle simultan mit weiteren Metastasen z.B. in der Leber auf. Die CRS mit gleichzeitiger Leberresektion wird jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert.

Ziele Analyse der allgemeinen und leberspezifischen Morbidität und Mortalität nach kombinierter CRS und Leberresektion.

Material und Methoden Eingeschlossen wurden Patienten, die sich zwischen Oktober 2016 und April 2018 einer CRS mit simultaner Leberresektion unterzogen. Je nach Tumorentität und intraoperativem Befund erfolgte eine HIPEC. Komplikationen wurden gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Bestimmt wurden die allgemeine, leberspezifische Morbidität sowie die 90-Tage-Mortalität.

Ergebnisse Im o.a. Zeitraum wurden 14 Frauen und 7 Männer behandelt. Das mediane Alter betrug 58,4 ± 11,36 Jahre. 13 Patienten (62%) wurden aufgrund eines metastasierten kolorektalen Karzinoms behandelt, 4 (19%) Patientinnen litten an einem Ovarialkarzinom, 2 Patienten an einem Pseudomyxoma peritonei und je eine Patientin an einem HCC bzw. einem Adenoidtumor. 17 Patienten (81%) hatten in der Vorgeschichte eine Chemotherapie erhalten. Der mediane PCI betrug 10,6. Bei 19 (90%) Patienten erfolgten eine oder mehrere atypische Leberresektionen, 2 mal in Kombination mit lokaler Ablation und einmal mit intraoperativer Strahlentherapie. Bei je einem Patienten wurde eine anatomische Bisegmentektomie bzw. eine Hemihepatektomie links mit zusätzlicher atypischer Leberresektion durchgeführt. Bei 16 Patienten (76%) konnte eine CCR0 Situation erreicht werden. Eine HIPEC wurde bei 16 Patienten (76%) angeschlossen. Im Mittel betrug die Aufenthaltsdauer

19,6 ± 15,4 Tage. Die Gesamtmorbiditätsrate (≥°IIIb) betrug 19%, die leber-assoziierte Morbidität lag bei 14%. Es traten keine °IV, °V Komplikationen sowie keine 90-Tage Mortalität auf.

Schlussfolgerung Simultane Leberresektionen können bei kurativem Therapieansatz im Rahmen von CRS unter tolerabler perioperativer Morbidität durchgeführt werden.

KV 390 Die Qualität der primären chirurgischen Resektion ist ein kritischer prognostischer Faktor bei Patienten mit cytoreduktiver Chirurgie und HIPEC bei Peritonealkarzinose des kolorektalen Karzinoms

Autoren Ströhlein M¹, Seefeldt S¹, Lange J¹, Thomaidis P¹, Heiss M¹
Institut 1 Klinikum Köln-Merheim, Universität Witten/Herdecke, Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Köln, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669028

Hintergrund Cytoreduktive Chirurgie (CRS) mit kompletter makroskopischer Resektion (CC-0) und Hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) ist die Standardbehandlung bei Kolonkarzinom mit resektabler Peritonealkarzinose (PC). Trotz erfolgreicher CC-0 Resektion durch CRS tritt bei einer relevanten Gruppe von Patienten ein frühes Rezidiv auf. Eine mögliche Erklärung kann im Krankheitsverlauf des Patienten liegen, da PC oftmals überraschend während einer Tumor-OP oder Notfall OP diagnostiziert wird, wenn HIPEC nicht verfügbar ist und keine komplette CRS durchgeführt wird. Der Einfluss der Qualität der primären Resektion ist bislang nicht geklärt. Ziel der Studie war, den Einfluss von den Faktoren CC-0 vs. einer inkompletten CC-2 Resektion, Notfallsituation, induktive Chemotherapie und second-look Laparotomie mit CRS und HIPEC zu untersuchen.

Methoden Es wurden 51 Patienten mit PC bei kolorektalem Karzinom untersucht, die alle eine CC-0 CRS und HIPEC entweder bei der Primäroperation (15) oder in einem second-look Konzept (36) erhielten. Gesamtüberleben, PCI, primärer Resektionsstatus, Notfalloperationen und systemische Chemotherapie wurden erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit log-rank, t-Test und multivariater Regression.

Ergebnisse Eine primäre R2 Resektion vs. eine komplette Resektion (18,6 vs. 49,6 Monate, $p = 0,001$), ein hoher PCI ($p = 0,03$) und eine Ileus-Situation (26,4 vs. 55,6 Monate, $p = 0,007$) waren mit einer schlechteren Prognose verbunden. Aszites, Notfall-Situation, primäre vs. sekundäre HIPEC und induktive Chemotherapie hatten keinen signifikanten Effekt. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine primäre R2 Resektion vs. eine komplette Resektion als unabhängiger Faktor.

Schlussfolgerung Die chirurgische Qualität der primären Resektion im Sinne einer kompletten Tumorresektion hat einen entscheidenden Einfluss bei Patienten mit PC bei kolorektalem Karzinom. Sekundäre CC-0 Cytoreduktion und HIPEC nach inkompletter Resektion können eine inadäquate primäre Resektion nicht kompensieren. Daher sollten Patienten mit der Erstdiagnose einer PC sowohl in der elektiven als auch in der Notfallsituation komplett reseziert werden oder an ein spezialisiertes Zentrum transferiert werden, falls eine komplette Resektion nicht machbar erscheint.

KV 391 Hypericin-Mediated Intraperitoneal Photodynamic Diagnostics and Therapy in Peritoneal Metastases of Gastric Cancer (Hypericin-PDT; EudraCT-Number 2015-005277-21; NCT-02840331)

Authors Yurttas C¹, Birk P¹, Löffler M², Königsrainer I³, Königsrainer A¹, Seitz G⁴, Beckert S¹
Institute 1 Uniklinik Tübingen, Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland; 2 Interfakultäres Institut für Zellbiologie (IFIZ), Immunologie, Tübingen, Deutschland;

3 Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich; 4 Universitätsklinikum Marburg, Kinderchirurgie, Marburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669029

Background In peritoneal metastases (PM), cytoreductive surgery and HIPEC may provide long-term survival. However, detection of PM by radiological diagnostics is demanding.

Moreover, even laparoscopy often fails in differentiation between tumor and scar tissue. Hypericin, St. John's Wort, has been shown to accumulate in tumor cells. Because of its autofluorescent und photocytotoxic properties, hypericin might be a good candidate for photodynamic diagnostics and therapy in peritoneal metastases.

Materials and methods Patients suffering from locally advanced gastric cancer receive a single oral dose of 900 mg Hypericin (Laif 900®) 2–4 h prior to routine staging-laparoscopy. In addition to standard-whitelight-laparoscopy (WL), fluorescence-laparoscopy (FL) is performed using Storz OPAL 1 technology with long-wave UV range. In case of macroscopic PM in WL, which is also positive in FL, photodynamic therapy is performed by exposing one representative nodule to ultraviolet light for 15 minutes.

Results Primary endpoint of the study is the detection of PM by FL with respect to size, number, and location compared with WL. The concentration of hypericin in peritoneum and serum as well as the histological proof of apoptosis as a result of photodynamic therapy serve as secondary endpoints. The study is performed in a two-step setting. In step 1, patients are enrolled irrespective of whether or not the staging-CT shows PM. Step 1 is completed, when either 8 CT-positive patients (CT showing PM) or a minimum of 20 patients are included in total. The study proceeds to step 2, if FL was feasible in at least 75% of all patients (meaning 15 feasible FL in 20 patients) and if in at least 4 of 8 CT-positive patients PM could be confirmed by FL. Within step 2, only CT-negative patients are enrolled up to a total amount of 50 patients.

Conclusion Study initiation as investigator-initiated trial (IIT) has been performed in May 2017. The study is supported by a AKF-Grant (341–1-0) of the University of Tübingen and a grant by Storz, Tuttlingen. Preliminary results show the feasibility of the system.

KV 392 Die laparoskopische Durchführung einer PIPAC ist für das medizinische Personal sicher

Autoren Sauer J¹
Institut 1 Klinikum Hochsauerland, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie, Arnsberg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669030

Einführung Die laparoskopische Chemotherapie-Applikation als Aerosol unter erhöhtem Druck ist mit vermehrten Arbeitssicherheitsauflagen verbunden, da die Möglichkeit besteht, dass das Aerosol aus dem unter erhöhtem Druck stehenden Abdomen entweicht und vom im Raum befindlichen Personal aufgenommen wird. Es sollte gemessen werden, ob eine Chemotherapie-Belastung des medizinischen Personals besteht.

Methode Allen Mitarbeitern, die sich bei der Durchführung einer Laparoskopie inklusive PIPAC während des Eingriffs im Raum befunden haben und die Mitarbeiter, die den Patienten bis zur Abgabe aus dem Operationsbereich begleitet haben, wurde am Morgen des Operationstages Urin abgenommen. Es wurden ein bis drei PIPACs mit dem gleichen Personal (1 Operateur, 1 Assistent, 1 Instrumentierende, 1 Springer, 1 Anästhesist, 1 Anästhesiepfleger) durchgeführt. Am nächsten Morgen wurde von den beteiligten Personen erneut Urin abgefordert. Dieses Vorgehen erfolgte während der ersten 10 „PIPAC-Tage“ mit insgesamt 19 laparoskopischen PIPAC-Behandlungen, bei denen eine zytostatische Platinverbindung verabreicht wurde. Der Urin wurde über das betreuende arbeitsmedizinische Institut des Klinikums auf Platinverbindungen untersucht. Insgesamt wurden je 60 Urinproben des medizinischen Personals vor und nach der Anwendung von zytostatischen Platinverbindungen als PIPAC am Patienten untersucht.

Ergebnis In keiner Urinprobe des medizinischen Personals wurden Spuren von Platin gefunden.

Diskussion Unter Beachtung der Sicherheitsbestimmungen (Dichtheit des Laparoskopie-Systems; laminarer Flow im Operationsaal; Absaugung des Kapno-peritoneums über ein Filtersystem nach außen; wasserdichte Schutzkleidung mit doppelten Handschuhen, Brille und Atemmaske Klasse III; Verlassen des Operationsaals während der Aerosol-Phase) werden im Urin der medizinischen Mitarbeiter, die an den Eingriffen beteiligt sind keine Spuren von Platinverbindungen nachgewiesen. Das entspricht den bisherigen Studien im Versuchsstadium der Behandlung, bei denen keine Zytostatika im Blut der beteiligten Mitarbeiter nachgewiesen wurden.

Neurogastroenterologie und Motilität

Neurogastroenterologie und Motilität

Freitag, 14. September 2018, 15:35 – 16:55, 21b

KV 393 Virtual Reality zur zeiteffizienten Lehre der Interpretation von Ösophagusmanometriebefunden – eine prospektiv, randomisierte, teilverblindete Studie

Autoren Hann A¹, Mehlhase N¹, Mayer B², Güthle M¹, Zizer E¹, Haenle M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 2 Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669031

Einleitung und Ziele Virtual reality (VR) erlaubt es durch eine hohe Immersion multimediale Inhalte in einer abgeschotteten Umgebung zu vermitteln. Bisher ist unklar, ob eine derartig durchgeführte Lehre einen zeitlichen Vorteil gegenüber einem klassischen, multimodalen Seminar bietet. In dieser Studie untersuchten wir anhand der Themen Dysphagie und Interpretation von Ösophagusmanometriedaten die Wirkung von VR-Lehre im Vergleich zu einem multimodalen Seminar auf den Wissenszuwachs von Medizinstudenten.

Methodik Zufällig ausgewählte Studenten aus dem 5. Fachsemester wurden in einer VR-Gruppe oder eine Seminargruppe randomisiert. Der inhaltlich nahezu identische Unterricht fand an zwei Terminen statt, wobei die VR-Gruppe mit insgesamt ca. 50 Minuten und die Seminargruppe mit insgesamt 200 Minuten unterrichtet wurde. Ein Testat nach der Intervention wurde durch verblindete Prüfer erstellt, welche die Lernziele, jedoch nicht die genauen Lerninhalte, kannten. Primäres Ziel war der Nachweis der Nichtunterlegenheit der VR-Gruppe, definiert durch einen maximal 20% schlechteren, mittleren Punktescore in dem 20-Punkte-Testat. Sekundäre Endpunkte beinhalteten quantitative Fragebögen zur Selbstwirksamkeit und die Benutzerfreundlichkeit der VR-Lehrumgebung mittels System Usability Scale (SUS).

Ergebnis Von 45 randomisierten Studenten konnten 21 erfolgreich den VR-Unterricht und 19 das multimodale Seminar absolvieren. Das Testatergebnis war mit durchschnittlich 13,8 [Standardabweichung (SA) 2,5] lediglich 9,8% schlechter in der VR-Gruppe im Vergleich zu durchschnittlich 15,3 (SA 1,8) Punkten in der Seminargruppe. Die Nichtunterlegenheit konnte somit signifikant ($p = 0,001$) nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Selbstwirksamkeit in beiden Gruppen im Vergleich vor und nach der Intervention. Die Benutzerfreundlichkeit mittels SUS zeigte sich mit 75 von maximal erreichbaren 100 Punkten überdurchschnittlich hoch. Die Studierenden äußerten den Wunsch nach mehr VR-Angeboten in der Lehre.

Schlussfolgerung Für VR aufgearbeitete Lehrinhalte können eine zeiteffiziente Ergänzung in der Gastroenterologischen Lehre darstellen. Eine weitere Verbreitung der Technik an den Medizinhochschulen erscheint sinnvoll und notwendig.

KV 394 Neurostimulation des Ösophagus: effektive und sichere chirurgische Therapie für den gastroösophagealen Reflux bei Kardiainsuffizienz

Autoren Menke V¹, Letsch M¹, Hansen O¹

Institut 1 Evangelisches Krankenhaus, Allgemeine, minimal invasive und onkologische Chirurgie, Wesel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669032

Einleitung Gastroösophagealer Reflux schränkt die Lebensqualität stark ein und ist ein Risikofaktor für das Adenokarzinom. Die leitliniengemäße Therapie umfasst eine PPI-Therapie zur zufriedenstellenden Symptomkontrolle. Circa 30% der Patienten behalten trotzdem Beschwerden (lost patients) und benötigen eine alternative chirurgische Therapie.

Ziele Die Neurostimulation soll eine chirurgisch sichere und signifikant lebensqualitätsverbessernde Therapie sein.

Methodik Die Patienten erhalten eine standardisierte Diagnostik in der Chirurgie (Gastroskopie, Histologie, Impedanz pH-Metrie, HR-Manometrie). Anschließend erfolgt die Auswertung im Refluxboard des Refluxzentrum Niederrhein. Die OP's erfolgen laparoskopisch. Dokumentiert wird das Alter, Geschlecht, PPI Therapie, OP Dauer, Morbidität, die Lebensqualität (GERD-HRQL Heartburn Fragebogen) vor und nach Neurostimulation.

Ergebnisse 157 Patienten wurden innerhalb von 15 Monaten im Refluxzentrum vorgestellt. Nach minimal 6 Monaten medikamentöser Dauertherapie bekamen 60 Patienten eine Fundoplicatio. 34 Patienten (23 Frauen, 11 Männer) wiesen die Indikation für Neurostimulation auf (pathologischer Reflux, k(l) eine Hiatushernie und Kardiainsuffizienz). Das mittlere Alter lag bei 56 Jahren (range 19 – 80). Die mediane OP Zeit verbesserte sich nach einer kurzen Lernkurve von wenigen Patienten auf 77,5 Minuten. Intraoperative Komplikationen traten nicht auf. Im Follow up entwickelten 3 Patienten eine paraösophageale Hiatushernie. Die Verbesserung der Lebensqualität nach GERD-HRQL (23 Punkte) zeigt sich nach 3 Monaten (15 Punkte) und erreicht nach 12 Monaten hochsignifikant 96% Zufriedenheit (6 Punkte). Die nächste Zwischenauswertung erfolgt im August 2018.

Schlussfolgerung Therapieresistenter Reflux sollte zur Verbesserung der Lebensqualität häufiger chirurgisch behandelt werden. Die Neurostimulation des Ösophagus ist eine effektive und morbiditätsarme minimalinvasive Therapie. Bei Vorliegen einer Hiatushernie sollte simultan eine funktionelle Rekonstruktion des Hiatus erfolgen. Entscheidend ist die standardisierte Diagnostik in einem Refluxzentrum zur Patientenselektion.

KV 395 Neuromodulation des unteren Ösophagussphinkters bei GERD: Für wen, wann und wie?

Autoren Labenz J¹, Nowak K², Madisch A³, Schilling D⁴, Schlosser H⁵,

Schoppmann S⁶, Stephan D⁷, Willeke F⁷

Institut 1 Diakonie Klinikum, Jung-Stilling-Krankenhaus, Innere Medizin, Siegen, Deutschland; 2 RoMed Klinikum, Rosenheim, Deutschland; 3 KRH Klinikum Siloah, Hannover, Deutschland; 4 Diakonissenkrankenhaus, Mannheim, Deutschland; 5 Klinikum Memmingen, Memmingen, Deutschland; 6 Medizinische Universität, Wien, Österreich; 7 St. Marien-Krankenhaus, Siegen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669033

Hintergrund Die Neuromodulation des unteren Ösophagussphinkters (Endo-Stim) ist eine neue, minimal-invasive Behandlungsoption für Patienten mit GERD und partiellem PPI-Response sowie Patienten, die eine Alternative zu einer medikamentösen Therapie suchen. Es besteht häufig noch Unklarheit, für wen dieses Verfahren geeignet ist und wie es durchgeführt werden soll.

Ziele Erarbeitung von Empfehlungen zu Indikationen und Kontraindikationen, zur Durchführung, zur postoperativen Betreuung und zum Management von Komplikationen und unzureichender Wirkung.

Methodik Fünf Refluxchirurgen mit Expertise in der Verwendung des Endo-Stim-Systems und drei Gastroenterologen aus Refluxzentren erarbeiteten die

Empfehlungen anhand der Literatur und persönlicher Erfahrungen unter Berücksichtigung der aktuellen deutschen Leitlinie und Empfehlungen des Herstellers.

Ergebnis Voraussetzung ist eine Operations-Indikation gemäß der S2k-Leitlinie. Für das EndoStim System sollte zudem der Ruhedruck des unteren Ösophagussphinkters zwischen 5 und 20 mmHg liegen, keine Hiatushernie > 3 cm, keine schwere Ösophagitis (Los Angeles D) und kein Barrett-Ösophagus > 2 cm Länge vorliegen. Hypotone Motilitätsstörungen des Ösophagus stellen dagegen keine Kontraindikation dar. Absolute Kontraindikationen sind Karzinome des oberen Verdauungstrakts, Ösophagusvarizen, Schwangerschaft und signifikante Herzrhythmusstörungen, die mit Schrittmacher oder ICD behandelt werden oder wahrscheinlich werden müssen. Das Device wird laparoskopisch implantiert. Postoperativ sollten Antirefluxmedikamente über Wochen ausgeschlichen werden, da aufgrund des Wirkungsmechanismus nicht sofort mit einer vollen Wirkung zu rechnen ist. Das Device sollte regelmäßig überprüft werden, um die korrekte Funktion zu dokumentieren. Bei unzureichender Wirkung nach 6 Monaten kann die Programmierung der Stimulation nach einem vorgegebenen Algorithmus angepasst werden.

Schlussfolgerung Das EndoStim Device hat das Ziel, eine gestörte Funktion des unteren Ösophagussphinkters zu verbessern. Dies erfordert eine sorgfältige Patientenauswahl. Interdisziplinäre Refluxzentren (Gastroenterologen, spezialisierte Viszeralchirurgen) bieten günstige Voraussetzungen, die richtigen Patienten für die geeignete Antirefluxtherapie auszuwählen.

KV 396 Neurostimulation des Ösophagus: eine alternative minimalinvasive Therapie für den gastroösophagealen Reflux

Autoren Menke V¹, Hansen O¹

Institut 1 Evangelisches Krankenhaus Wesel, Allgemeine, Minimal invasive und onkologische Chirurgie, Wesel, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669034

Gastroösophagealer Reflux ist eine Erkrankung mit einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität. Die aktuelle Therapieempfehlung umfasst eine PPI-Therapie mit Erreichung einer zufriedenstellenden Symptomkontrolle. Circa 30% der Patienten behalten trotzdem Beschwerden (lost patients) und benötigen zur Erhaltung einer adäquaten Lebensqualität eine alternative Therapie.

Ziele 1. Patientenselektion, um durch die Neurostimulation eine Verbesserung ihrer Lebensqualität zu erhalten. Die Implantation sollte eine zuverlässige und sichere Therapie für die Patienten sein.

Methodik Die Patienten erhalten eine standardisierte Diagnostik in unserem Zentrum (Gastroskopie, Histologie, Impedanz pH-Metrie und HR-Manometrie). Anschließend erfolgt die Auswertung im Refluxboard des Refluxzentrum Niederrhein. Die Implantation des Neurostimulators wird laparoskopisch durchgeführt. Dokumentiert wurden das Alter, Geschlecht, PPI-Therapie, Op-zeit, Morbidität, die Beurteilung der Lebensqualität für Sodbrennen (GERD-HRQL Heartburn Fragebogen) vor und nach der Operation.

Ergebnisse 157 Patienten wurden über einen Zeitraum von 15 Monaten im Refluxzentrum vorgestellt. 33 Patienten (12 Männer und 21 Frauen) wiesen eine Indikation für die Neurostimulation auf (path. De Meester score, k(l)eine Hiatushernie, Schwäche des unteren Ösophagussphinkters). Nach minimal 6 Monaten PPI-Therapie waren 28 Patienten therapieresistent. 6 Patienten wünschten eine Beendigung der medikamentösen Dauertherapie. Das Alter lag bei 51 ± 27 Jahre. Die mediane Op-zeit verbesserte sich nach einer kurzen Lernkurve auf 51 Minuten. Intraoperative oder postoperative Komplikationen traten nicht auf. Dysphagische Beschwerden vergleichbar der Fundoplikatio traten nicht auf. Die Verbesserung der Lebensqualität nach GERD-HRQL zeigte sich nach 3 Monaten und erreicht nach 12 Monate hochsignifikant eine Zufriedenheit von 96%. Die nächste Zwischenauswertung erfolgt im August 2018.

Schlussfolgerung Für Patienten mit einem therapieresistenten Reflux oder Ablehnung einer medikamentösen Dauertherapie ist die Neurostimulation des Ösophagus eine unkomplizierte und morbiditätsarme minimalinvasive Therapie. Entscheidend ist eine standardisierte Diagnostik in einem Refluxzentrum zur Selektion der in Frage kommenden Patienten.

KV 397 Elektrische Stimulation des unteren Ösophagussphinkters zur Therapie der GERD: Ergebnisse einer internationalen prospektiven Registerstudie (LESS-GERD Registry)

Autoren Labenz J¹, Schulz HG², Willeke F³, Stephan D³, Menke V⁴, Gutt C⁵, Kemen M⁶, Madisch A⁷, Weise R⁸, Schoppmann S⁹, Pace A¹⁰, Benedix F¹¹, Hesselbarth N¹², Nowak K¹³

Institut 1 Diakonie Klinikum, Jung-Stilling-Krankenhaus, Innere Medizin, Siegen, Deutschland; 2 Evangelisches Krankenhaus, Castrop-Rauxel, Deutschland; 3 St. Marien-Krankenhaus, Siegen, Deutschland;

4 Evangelisches Krankenhaus Wesel, Wesel, Deutschland; 5 Klinikum Memmingen, Memmingen, Deutschland; 6 Evangelisches Krankenhaus Herne, Herne, Deutschland; 7 Klinikum Siloah, Hannover, Deutschland; 8 St. Marien-Krankenhaus, Friesoythe, Deutschland; 9 Medizinische Universität, Wien, Österreich; 10 Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster, Deutschland; 11 Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; 12 Praxis für Innere Medizin, Schwalmstadt, Deutschland; 13 RoMed Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669035

Einleitung Die elektrische Stimulation des unteren Ösophagussphinkters (UÖS) erwies sich in kontrollierten klinischen Studien als wirksame und sichere Option zur Behandlung der GERD. Der Effekt hält über > 4 Jahre an. Daten aus der klinischen Routine liegen bisher nicht vor.

Ziele Primäres Ziel der Registerstudie ist die Evaluation der Sicherheit des neuen Verfahrens in der klinischen Routine. Sekundäres Ziel ist die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit.

Methodik Alle Patienten, die ein EndoStim-Device erhielten, wurden gebeten, an dieser Registerstudie mit Eingangsvisite vor Implantation und routinemäßigem Follow-up über 5 Jahre teilzunehmen. Eingang in die Registrierung fanden unerwünschte Ereignisse (UE), Lebensqualität (GERD-HRQL, SF-12, PSQI, gastrointestinale Symptome), der PPI-Konsum, die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und – sofern erhoben – Daten von Funktionsuntersuchungen.

Ergebnis Insgesamt wurden bis 3/2018 268 Patienten in 20 aktiven Zentren aus 7 Ländern (Europa, Südamerika) rekrutiert. Follow-up-Daten liegen bis zu 3 Jahren vor. Es ließen sich 17 schwerwiegende UE (SUE) bei 16 Patienten (6%) erfassen, die sicher (n = 5), wahrscheinlich (n = 4) oder möglicherweise (n = 7) mit dem Device bzw. der Implantation assoziiert waren. In 5 Fällen erfolgte die Explantation des Device und in 2 Fällen die Abschaltung. Alle SUEs konnten erfolgreich behandelt werden. Dysphagie wurde vor der Implantation häufiger angegeben als im postinterventionellen Verlauf. Der HRQL-Score für Sodbrennen und Regurgitation besserte sich hochsignifikant ohne erkennbaren Wirkungsverlust über die Zeit. Während des Follow-up konnten zwischen 60% und 70% der Patienten komplett auf PPI verzichten. Die extraösophagealen Symptome Husten und Kurzatmigkeit nahmen im Follow-up deutlich an Häufigkeit ab. Die Schlafqualität besserte sich.

Schlussfolgerungen Die Neuromodulation des unteren Ösophagussphinkters ist bei sorgfältig ausgewählten Patienten auch in der klinischen Routine ein sicheres und wirksames Behandlungsverfahren der GERD.

KV 398 Redo-Operation bei Dysphagie nach laparoskopischer Fundoplicatio: Auflösen der Fundoplicatio mit anschließender Neurostimulation des Ösophagus

Autoren [Hansen O¹](#), [Letsch M¹](#), [Menke V¹](#)

Institut 1 [Evangelisches Krankenhaus, Allgemeine, minimal invasive und onkologische Chirurgie, Wesel, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0038-1669036](#)

Einleitung Patienten mit Dysphagie +/- gastroösophagealem Reflux nach Fundoplicatio führen zu einem komplizierten Krankheitsverlauf und brauchen eine adäquate Therapie.

Ziele Verbesserung der Lebensqualität durch Verfahrenswechsel auf die Neurostimulation (off label use). Das Auflösen der Manschette in Kombination mit Neurostimulation sollte eine zuverlässige und sichere Therapie sein.

Methodik Die Patienten erhalten eine standardisierte stationäre Diagnostik in der Chirurgie (Gastroskopie, Histologie, Impedanz pH-Metrie, HR-Manometrie, Röntgendiagnostik). Anschließend erfolgt die Auswertung im Refluxboard des Refluxzentrum Niederrhein. Die Laparoskopie mit Implantation des Neurostimulators wurde off-label durchgeführt von einem Operateur. Dokumentiert ist das Alter, Geschlecht, PPI Therapie, OP Zeit, Morbidität, die Lebensqualität für Sodbrennen (GERD-HRQL Heartburn Fragebogen) vor und nach Neurostimulation.

Ergebnisse 157 Patienten wurden über einen Zeitraum von 15 Monaten im Refluxzentrum vorgestellt. 4 Patienten (3 Frauen, 1 Mann) wiesen die Indikation für Neurostimulation auf (pathologischer Reflux, k(l)eines Hiatushernienrezidiv und Kardiainsuffizienz). Das mittlere Alter lag bei 69 Jahre (range 53 – 80 J). Die mediane OP Zeit lag bei 102,5 Minuten. Intraoperative oder postoperative Komplikationen traten nicht auf: bei einem Patienten wurde ein Netzimplantat nach Hiatusplastik entfernt. Die PPI-Therapie konnte bei 3 von 4 Patienten abgesetzt werden. Die Verbesserung der Lebensqualität nach GERD-HRQL (30 Punkten) zeigt sich nach 3 Monaten (18 Punkten) und erreicht nach 12 Monaten hochsignifikant 75% Zufriedenheit (6 Punkten). Die nächste Zwischenauswertung erfolgt im August 2018.

Schlussfolgerung Die Kardiainsuffizienz könnte eine Ursache sein für die Dysphagie nach technisch korrekt durchgeführter Fundoplicatio. Die Neurostimulation des Ösophagus nach Fundoplicatio ist eine morbiditätsarme minimalinvasive Therapie für den erfahrenen Chirurgen. Entscheidend ist die standardisierte Diagnostik in einem Refluxzentrum zur Patientenselektion.

KV 399 Klinisches Ansprechen unter elektrischer Stimulationstherapie des Magens – eine retrospektive Single center Studie

Autoren [Rebay N von¹](#), [Tiller M²](#), [Müller T³](#), [Agha A³](#), [Schepp W¹](#), [Gundling F¹](#)

Institut 1 [Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland](#); 2 [Klinikum Neuperlach, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, München, Deutschland](#); 3 [Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Chirurgie, München, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0038-1669037](#)

Einleitung Die Gastroparese ist eine Störung der Magenentleerung, die zu ausgeprägten Symptomen führen kann. Eine Behandlungsoption bei therapie-refraktärer Gastroparese ist die elektrische Hochfrequenzstimulations-Therapie (gastric electric stimulation, GES). Aktuelle Studien zur Komplikationsrate sowie zur Effizienz dieses Verfahrens aus Deutschland liegen bislang nicht vor.

Methodik Zur Beurteilung der Effektivität wurde eine retrospektive Datenanalyse bei 27 Patienten mit GES-Device durchgeführt (Implantation zwischen 2011 und 2017). Dabei wurde vor und nach Implantation der *gastroparesis cardinal symptom index* (GCSI) angewandt, daneben wurde der Verlauf des Gewichts, der Diabetestherapie sowie die Latenz bis zur maximalen Wirkung des Aggregats eruiert. Außerdem wurden Operationsdauer und die postoperative Krankenhausverweildauer evaluiert.

Ergebnisse 59,3% der Patienten waren weiblich. Das Alter zum Zeitpunkt der Implantation betrug im Mittel 47,3 (25 – 75) Jahre. Die Ätiologie der Gastroparese war in 66,7% ein Diabetes mellitus, in 25,9% eine postoperative Nervenschädigung und in 7,4% idiopathisch. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 89,2 (Range 58 – 150) Minuten. Während des stationären Aufenthalts sowie in der Nachbeobachtung traten keine relevanten Komplikationen auf. Die Verweildauer betrug im Mittel 7,8 (Range 3 – 25) Tage. Bezüglich des langfristigen Ansprechens wurden bisher 7 Patienten evaluiert. Es zeigte sich bei 86% der Patienten eine Verbesserung des GCSI-Scores mit einer mittleren Abnahme des Punktwertes um 1,82 (ab Δ 0,73 Punkte). Auch in den Subscores I und II zeigte sich eine entsprechende Punktwertverbesserung (Δ 2,75; Δ 1,92; Werte jeweils oberhalb des Signifikanzniveaus). Die Punktwertveränderung im Subscore III (Δ 0,71) lag allerdings unterhalb des Signifikanzniveaus (Δ 0,86). Von den 6 Patienten mit subjektiver Symptombesserung berichteten 83% über eine Latenzzeit bis zum vollen Wirkungseintritt (Δ 4,3 Monate). 66,6% der Patienten mit diabetischer Gastroparese wiesen eine Zunahme des bestehenden Insulinbedarfs auf. 57% der Patienten berichteten über einen Gewichtsanstieg ($>$ 5 kg).

Schlussfolgerung Die gastrale Neurostimulation ist eine effektive und unkomplizierte Behandlungsmethode bei Therapierefraktärer Gastroparese.

KV 400 Die Bedeutung des Toll-like-Rezeptor-3 Signalweges in der Pathogenese des postoperativen Ileus

Autoren [Enderes J¹](#), [Hupa KJ¹](#), [Schneider R¹](#), [Stein K¹](#), [Schneiker B¹](#), [Lysson M¹](#), [Kalf J¹](#), [Wehner S¹](#)

Institut 1 [Universitätsklinikum Bonn, Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn, Deutschland](#)

DOI [10.1055/s-0038-1669038](#)

Einleitung Im Rahmen des postoperativen Ileus (POI) kommt es zu einer komplexen Entzündungsreaktion in der Muscularis externa (ME). Wir konnten bereits zeigen, dass weder Toll-like-Rezeptor (TLR)-2 noch TLR-4, die beide bakterielle Zellwandbestandteile detektieren, in der Genese des POI eine Rolle spielen.

Ziele Ziel war es, festzustellen, ob die Detektion einer anderen Art von Pathogenen, nämlich doppelsträngiger RNA, über den TLR-3/TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β (TRIF) Signalweg in die Genese des POI involviert ist.

Methodik Um einen POI zu induzieren wurden Wild-Typ (WT), TRIF^{-/-}, TLR-3^{-/-}, IFNAR^{-/-} und IFN-beta-luc Mäuse einer intestinalen Manipulation (IM) unterzogen. Das Ausmaß des POI wurde anhand der Genexpression proinflammatorischer Zytokine, des gastrointestinalen Transit (GIT) sowie der Leukozyteninfiltration in die ME via FACS-Analyse und Immunhistochemie quantifiziert. Die postoperative Expression von IFN-beta wurde mithilfe von IFN-beta-luc Mäusen und dem *In-Vivo-Imaging-System* detektiert. Die Bedeutung des TLR-3 in unterschiedlichen Zellpopulationen wurde mit CX3CR1^{+GFP} und CX3CR1^{+GFP}xTLR-3^{-/-} sowie knochenmarkstransplantierten Mäusen analysiert.

Ergebnis TLR-3^{-/-} und TRIF^{-/-} Mäuse zeigten im Vergleich zu WT Mäusen nach IM eine signifikante Herunterregulation von IL-6, IL-1-beta und IL-1-alpha sowie des Transkriptionsfaktors EGR1. TRIF^{-/-} und TLR-3^{-/-} Mäuse wiesen ebenso eine verminderte Anzahl infiltrierender Leukozyten in die ME sowie einen regelhaften GIT auf. IFN-beta-Protein konnte *in vivo* nicht detektiert werden. IM bewirkte in MHCII⁺ Zellen eine signifikante Aufregulation von IL-1-beta, in MHCII⁻ Zellen, die TLR-3 nicht exprimierten, wurde IL-1-beta signifikant geringer aufreguliert. WT Mäuse, die TLR-3^{-/-} Knochenmark (KM) transplantiert bekamen waren vor einem POI nicht geschützt im Vergleich zu TLR-3^{-/-} Mäuse, die WT KM transplantiert bekamen.

Schlussfolgerung Wir konnten einen singulären TLR identifizieren – nämlich den TLR-3 – der über TRIF und die Produktion proinflammatorischer Zytokine eine bedeutende Rolle im POI spielt. Diese TLR-3-vermittelte Zytokinexpres-

sion wird über strahlenresistente MHCII⁺ Zellen vermittelt. Die Identifikation des genauen MHCII⁺ Zelltyps steht noch aus.

KV 401 Chirurgische Therapie des Ogilvie-Syndroms: monozentrische Outcome-Analyse über 8 Jahre

Autoren Tzatzarakis E¹, Schöttler J², Centner FS², Krebs J², Wilhelm T¹, Kienle P³, Reißfelder C¹, Herrle F¹

Institut 1 Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland;

2 Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Institut für operative Anästhesie und Intensivmedizin, Mannheim, Deutschland; 3 Theresienkrankenhaus und St. Hedwig-Klinik GmbH, Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie, Mannheim, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669039

Einleitung Das Ogilvie-Syndrom ist eine multifaktoriell bedingte Kolonparalyse und tritt bevorzugt bei multimorbiden Intensivpatienten auf. Während das konservative Management etabliert ist, fehlen größere Serien zur chirurgischen Therapie.

Ziele Analyse der chirurgischen Ergebnisqualität bei operativer Therapie des Ogilvie-Syndroms.

Methodik Teils retrospektive, teils prospektive unizentrische Outcome-Analyse (01/2009 – 12/2016). Eingeschlossen wurden Patienten einer interdisziplinären IMC- und Intensivstation, bei welchen die Diagnose entweder präoperativ mittels Bildgebung oder intraoperativ gestellt wurde.

Ergebnis 83 Patienten (m: 59, w: 24; ASA-3: 18, ASA-4: 45, ASA-5: 10; mittl. Alter 62j. (23–87j.)), wurden operiert. Die mediane Zeitdauer von Diagnose zur OP (inklusive konservativem Therapieversuch) betrug 8 h (1–61 h). Der mediane Durchmesser des Zökum bei Diagnose war 10 cm (5–15 cm). OP-Verfahren waren Zökumfistel (6%), Hemikolektomie (49%) und subtotale Kolektomie (45%). Intra-operativ lag bei 17% der Patienten eine Kolonperforation vor, 30% hatten eine Peritonitis. Die post-operative Gesamtmorbidität betrug 72% (u.a. 3% Hartmannstumpf-Insuffizienzen, 19% Stoma-Komplikationen, 27% intra-abdominelle Sepsis/Abszess, 11% Nachblutungen). Die Klinik-Mortalität betrug 54%. Die Zeitdauer von OP bis zum Versterben betrug median 6 Tage (0,04–96 Tage). Die Mortalität war hochsignifikant assoziiert mit Lungen- bzw. Kreislaufversagen vor der OP ($p=0,003$ bzw. $p=0,0007$) sowie mit ASA-Score ($p=0,03$) zum Zeitpunkt der Operation. Post-operativ war eine Nachblutung signifikant mit Versterben assoziiert ($p=0,005$). Wir fanden keine signifikanten Assoziationen der Mortalität mit dem Geschlecht, der ECMO-Therapie, dem Zeitfenster zwischen Diagnose und Operation oder dem Ausmaß und Lokalisation der Kolondilatation, dem OP-Verfahren und weiteren Einflussvariablen.

Schlussfolgerung Die hohe Mortalität der operativen Therapie des Ogilvie Syndroms erklärt sich aus dem multimorbiden Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose. Es stellt sich daher die Frage, ob die Operation die ultima-ratio bei erfolgloser konservativer Therapie darstellt oder ob nicht bei diesen Risikopatienten eine frühzeitige Operation erfolgen sollte.

KV 402 Korrelation eines manometrischen Summenscores mit dem klinischen Schweregrad

Autoren Pehl C¹, Kaul J¹

Institut 1 Medizinische Klinik, Krankenhaus Vilsbiburg, LAKUMED, Vilsbiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669040

Die Richtlinien empfehlen die Durchführung einer anorektale Manometrie zur Abklärung einer Stuhlinkontinenz (Z Gastroenterol 2007; 45: 397–417). Wir haben mittels logistischer Regressionsanalyse aus den Einzelmessparametern (Ruhe- und Zwickdruck, Perzeptions- und Drangschwelle) einen manometrischen Summenscore entwickelt, der am besten zwischen Gesunden und Inkontinenten differenziert (Neurogastroenterol Motil 2015; 27 S2: 55). Wir unter-

suchten nun ob der Summen-Score auch mit dem klinischem Schweregrad der Inkontinenz korreliert.

Methodik Eine anorektale Manometrie mit Kalkulation des manometrischen Summenscores erfolgte in 133 Inkontinenten. Bei allen Pat. wurde der Schweregrad mittels etablierter Inkontinenz-Scores (Browning-Parks-, Wexner-, und St. Mark's-Score) bestimmt. Manometrischer Summen- und die Inkontinenz-Scores werden mittels Korrelationsanalyse verglichen.

$$\text{Score} = f = \frac{\text{EXP}(4,429 - 0,012 \cdot \text{MRP} - 0,013 \cdot \text{MSP} + 0,03 \cdot \text{BVP} - 0,014 \cdot \text{BVU})}{1 + \text{EXP}(4,429 - 0,012 \cdot \text{MRP} - 0,013 \cdot \text{MSP} + 0,03 \cdot \text{BVP} - 0,014 \cdot \text{BVU})}$$

► Abb. 1 Score

Ergebnisse Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem manometrischen Summenscore und dem klinischen Inkontinenz-Schweregrad, der sich von den Inkontinenz Scores ableiten lässt, festgestellt werden.

Tab. 1 Ergebnisse

	Browning-Parks Score	Wexner Score	St. Mark's Score
Korrelationskoeffizient	0,311600333	0,203513494	0,227349627
P Wert	0,000261263	0,018797549	0,008495115

Schlussfolgerung Eine signifikante Korrelation fand sich zwischen dem entwickelten manometrischen Summenscore und dem klinischen Inkontinenz-Schweregrad. Die stärkste Korrelation ergab sich mit dem einfachen Browning-Parks score.

Stoffwechsel und Endokrinologie

Viszeralmedizinische Behandlungsstrategien bei Adipositas

Donnerstag, 13. September 2018, 09:20 – 10:48, 22b

KV 403 Gene expression levels of Casein kinase 1 (CK1) isoforms are correlated to adiponectin levels in adipose tissue and site-specific phosphorylation mediated by CK1 influences multimerization of adiponectin

Autoren Xu P¹, Fischer-Posovszky P¹, Wabitsch M¹, Knappschild U¹

Institute 1 Uniklinik Ulm, Klinik für Allgemein und Viszeralchirurgie, Ulm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669041

Introduction Adiponectin, an adipocytokine with anti-inflammatory, antidiabetic, anti-atherogenic, and anti-cancer features, is mainly secreted by adipose tissue. Human adiponectin has an N-terminal collagenous domain and a C-terminal globular domain and builds characteristic homomers including trimers, hexamers and high molecular weight (HMW) 12–18-mers. The beneficial effects of adiponectin in humans are primarily mediated by its HMW isoform. Posttranslational modifications play an important role in regulating activity and complex formation of adiponectin. Phosphorylation is considered to be another most common posttranslational modification that may alter the activity, life span, or cellular localization of proteins.

Aim Since members of the CK1 family are involved in the regulation of various signaling pathways, we ask here whether they are able to modulate the functions of adiponectin.

Materials and methods Gene expression levels and their correlations in adipose tissue from morbid obese (MO) patients were analyzed by immunohistochemistry, RT-PCR and Immunoprecipitation. Next, adiponectin is phosphorylated in vitro was identified from kinase assays, phosphopeptide analysis and phosphoamino acid analysis. Site-specific phosphorylation influence on complex formation of adiponectin was investigated by Western blot analysis in cellular lysates of omental adipose tissue or serum with or without protein phosphatase 1 treatment and in cellular lysates of SGBS adipocytes cells treated with CK1 inhibitor IC261.

Results CK1 δ is expressed in adipose tissue and that the expression of CK1 δ correlates with adiponectin. Furthermore, adiponectin coimmunoprecipitates with CK1 δ and is phosphorylated by CK1 δ at serine 174 and threonine 235, thereby influencing the formation of adiponectin oligomeric complexes. Furthermore, inhibition of CK1 δ in human adipocytes by IC261 leads to an increase in basal and insulin-stimulated glucose uptake.

Conclusion Site-specific phosphorylation of adiponectin, especially at sites targeted by CK1 δ in vitro, provides an additional regulatory mechanism for modulating adiponectin complex formation and function.

KV 404 Muskulinflammation, ER-Stress und viszerale Adipositas und ihr Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen nach Laparotomie

Autoren Horn P^{1,2}, Metzinger B³, Stahr T¹, Rauchfuß F⁴, Bruns T¹, Loeffelholz C von^{2,3}

Institut 1 Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; **2** Center for Sepsis Control and Care, Jena, Deutschland; **3** Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; **4** Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669042

Einleitung Sarkopenie ist bei verschiedenen Erkrankungen mit einer schlechten Prognose assoziiert. Skelettmuskel (SM)-Inflammation und dysregulierter Endoplasmatisches-Retikulum-Stress (ERS) sind hieran beteiligt. Ein wesentlicher Schritt des ERS Signalweges ist das Splicing des X-box-binding protein 1 (XBP1), das sowohl zelluläre Homöostase als auch Apoptose und metabolische Dysregulation beeinflusst. Bislang wurde der Zusammenhang von SM-Inflammation, ERS und Sarkopenie mit der postoperativen Komplikationsrate nicht untersucht.

Ziele Untersuchung des Zusammenhangs zwischen viszeraler Adipositas, ERS und SM-Inflammation mit der postoperativen Komplikationsrate bei abdominal-chirurgischen Patienten.

Methodik Es wurden 48 konsekutive Patienten untersucht, die offen abdominal-chirurgisch operiert wurden. Aus Proben des M. rectus abdominis wurde die Expression von Transkripten des ERS und der SM-Inflammation mittels RTqPCR bestimmt. Die Masse von SM und viszeralem Fettgewebe (VAT) wurde anhand von CT-Daten quantifiziert und auf den BMI normalisiert. Die Patienten wurden über 28 Tage postoperativ bezüglich eines zusammengesetzten Endpunktes aus Tod, Infektion, Wundheilungsstörung, akuter Niereninsuffizienz und Blutung nachverfolgt.

Ergebnisse Es erlitten 15 Patienten o.g. postoperative Komplikationen. In der univariaten Cox Hazard Analyse korrelierten hiermit die Genexpression von XBP1 s, MPO und ELANE sowie die SM-Masse. Während die Transkripte XBP1 s, MPO und ELANE signifikant positiv mit der viszeralen VAT-Masse korrelierten, zeigte sich keine Assoziation mit der SM-Masse. In der supervidierten Cluster-Analyse der Genexpressionsdaten erwiesen sich XBP1 s, ATF6 (Marker ERS) sowie JNK, MPO und ELANE (Marker SM-Inflammation) als am besten prädiktive Transkripte. Die identifizierten Cluster unterschieden sich ausschließlich bezüglich VAT-Masse mit vermehrter viszeraler Adipositas in dem Risikocluster für Komplikationen.

Schlussfolgerung Wir konnten einen Zusammenhang von SM-Masse, viszeraler Adipositas, ERS und SM-Inflammation mit der postoperativen Komplikationsrate nach Laparotomie zeigen. Ob eine präoperative Konditionierung, z.B. mittels Sport- und Ernährungstherapie, auf Komplikationen und Genexpression einen Einfluss hat, sollte untersucht werden.

KV 405 Trokarhernien nach bariatrischer Chirurgie – ein unterschätztes Problem. Eine systematische Übersichtsarbeit

Autoren Lion E¹, Karampinis I¹, Grilli M², Vassilev G¹, Seyfried S¹, Otto M¹
Institut 1 Universitätsmedizin Mannheim, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland; **2** Bibliothek der Medizinischen Fakultät Mannheim, Mannheim, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669043

Einführung Die mit der bariatrischen Chirurgie verbundene Morbidität sollte so gering wie möglich gehalten werden. Es wurden Trokarhernieninzidenzen zwischen 0,5 – 3% nach bariatrischen Eingriffen berichtet. Die beste verfügbare Evidenz hierfür stammt von retrospektiven Analysen prospektiver Datenbanken, welche nur Patienten aufführen, die nach einem bariatrischen Eingriff aufgrund einer Trokarhernie operiert wurden, oder hochgradig symptomatisch waren. Wir haben eine systematische Literaturrecherche durchgeführt zur Ermittlung der Trokarhernieninzidenz nach minimalinvasiver multiportaler bariatrischer Chirurgie.

Material und Methoden Medline, Current Contents, The Cochrane Library, Embase, Cinahl, ClinicalTrial.gov, WHO ICTRP und der Web of Science Core Collection Index wurden bis September 2017 durchsucht. Die Suchstrategie beinhaltete Kombinationen der MeSH-Terms ‚laparoscopy‘, ‚bariatric surgery‘, ‚trocar/port‘ und ‚hernia‘ und wurde weder durch Publikationstyp, noch durch Sprache eingeschränkt. Der Review wurde in PROSPERO (ID 85102) registriert und gemäß den PRISMA Richtlinien durchgeführt.

Ergebnisse Die Primärsuche ergab 1669 Treffer, ‚Pearling‘ der Literaturverzeichnisse ergab 83 weitere Ergebnisse. 192 Artikel wurden untersucht und 68 eingeschlossen. Davon waren 61 retrospektive Analysen, 5 prospektive Kohortenstudien und 2 randomisiert kontrollierte Studien. Die Hernieninzidenz lag zwischen 0 – 39,3%. 17 Studien berichteten über systematischen Faszienschluss, 4 über keinen Faszienschluss. Die Daten erlaubten kein Pooling zur Berechnung des relativen Risikos. Zwei Studien untersuchten alle operierten Patienten mittels Sonografie bzw. CT auf Trokarhernien. Hier lag die Hernieninzidenz jeweils bei 39,3% und 15,4%. In letzteren Studien wurden Trokare größer als 10 mm systematisch verschlossen.

Schlussfolgerung Trokarhernien sind eine unterschätzte Komplikation nach minimalinvasiver bariatrischer Chirurgie. Hochqualitative Studien, die eine präzise Berechnung der Inzidenz zulassen, fehlen. Risikofaktoren, Trokarhernien nach bariatrischer Chirurgie zu entwickeln, wurden bisher nicht systematisch analysiert. Es besteht die Notwendigkeit prospektiver Studien auf dem Gebiet.

KV 406 Refluxsymptome und Behandlung mit PPIs nach bariatrischen Eingriffen

Autoren Meile T¹, Tanay E¹, Königer J¹, Hennig R¹

Institut 1 Klinikum Stuttgart – Krankenhaus Bad Cannstatt, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie, Stuttgart, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669044

Hintergrund Eingriffe der bariatrischen und metabolischen Chirurgie können sich unterschiedlich auf Refluxösophagitis und Refluxbeschwerden auswirken.

Methode Wir führten eine retrospektive Datenbankanalyse zwischen 1.1.2015 und 31.12.2017 durch. Eingeschlossen wurden alle Patienten die an der 1 Jahresnachsorge teilgenommen haben und entweder eine Sleeve Gastrektomie (LSG) oder ein Roux-Y Magenbypass (LRY) durchgeführt wurde. **Ergebnisse** Wir konnten insgesamt 601 Patienten identifizieren die die sowohl präoperative als auch ein Jahresergebnisse bezüglich Refluxsymptomen und einer PPI Einnahme bestanden. Hiervon hatten 348 (58%) Patienten einen LSG und 253 (42%) Patienten einen LRY erhalten. Vor dem Eingriff gaben 18% der Schlauchmagenpatienten und 23% der Patienten mit LRY an unter Refluxbeschwerden zu leiden und 8% der LSG Patienten bzw. 14% der LRY Patienten nahmen vor dem Eingriff bereits PPIs ein. Ein Jahr postoperativ litten 8,5% der

LGS Patienten bzw. 1,5% der LRY Patienten unter Refluxbeschwerden und 12% (LSG) bzw. 5% (LRY) nahmen PPIs ein.

Zusammenfassung Bei beiden untersuchten Operationstechniken nahmen die Beschwerden 1 Jahr postoperativ ab. Dies ist in der Gruppe der Schlauchmagenpatienten jedoch durch einen häufigeren Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren erkauf im Gegensatz zur Gruppe des LRY, in dem PPIs seltener verabreicht werden.

KV 407 Elektrostimulation des unteren Ösophagusphinkters (UÖS) nach Schlauchmagenoperation (LSG) – eine neue und effektive Methode bei postoperativ, therapieresistenter GERD

Autoren Golling M¹, Schnell N¹, Jonas J¹

Institut 1 Das DIAK, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Schwäbisch Hall, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669045

Einleitung Die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) tritt gehäuft nach der laparoskopischen Schlauchmagenoperation (LSG) auf. Wenngleich sich die Symptomatik auch zurückbilden kann, gilt die GERD derzeit als die typische, unerwünschte Komplikation der LSG in 6–60% der Fälle. Verschiedene Verfahren (Banding, Konversionsoperation etc.) finden ihren Einsatz.

Ziel der Untersuchung war es die Effektivität und Effizienz der elektrischen Stimulation des UÖS an diesem Patientenkollektiv mit postoperativ medikamentös therapierefraktärer GERD zu untersuchen (bisher lediglich 17 Fälle publiziert).

Methodik Patienten nach LSG und therapierefraktärem GERD wurde in den UÖS eine paarige Elektrode und subkutan ein Pacemaker (Stimulationsmodus: 20x/die für jeweils 16 min) implantiert, der noch während der OP programmiert wurde.

Ergebnisse Wir schlossen 6/165 Patienten, 18–30 Monate nach LSG und therapierefraktärem GERD in die Studie ein (5 weibl, 1 männl, 41–59J.) und führten eine UÖS-elektrische Sondenimplantation (Fa. Endostim) mit einer hinteren augmentierten Pfeilerplastik (BIO-A-Netz, 6 × 10 cm) durch. Es kam zu keinen intraoperativen Komplikationen. Präop PPIs wurden nach 6 Wo. halbiert, nach 3 Monaten abgesetzt. Nachuntersuchungen erfolgten nach 6 Wo., 3 und 6 Mo. Wir fanden keine GERD-relevanten Symptome, jedoch 3/6 Patienten mit intermittierenden Dysphagieepisodes, die durch den Sequenzmodus der Stimulationen erklärbar wäre. Die Nachuntersuchung aller 6 Patienten mit Impedanz/pH und pH-Metrie sowie Sphinktermanometrie steht gerätetechnisch erst für Mai 2018 an.

Schlussfolgerung Die elektrische Stimulation des UÖS scheint geeignet nach LSG die postoperative, mediakmentös therapieresistente GERD erfolgreich zu therapieren. Die ersten Ergebnisse ermutigen uns dieses Verfahren selektiv weiter einzusetzen (Modifikation des Sequenzmodus).

KV 408 Endoskopische Argon-Plasma-Coagulation (APC-Therapie) bei Anastomosendilatation nach Roux-Y-Magenbypass-Operation

Autoren Fedtke K¹, Schöttler A¹, Blüher M², Schön MR¹, Gärtner D¹

Institut 1 Städtisches Klinikum Karlsruhe, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Karlsruhe, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie; Medizinisches Forschungszentrum, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669046

Der Roux-Y-Magenbypass (LRYGB) ist ein sicheres und effektives OP-Verfahren in der Adipositaschirurgie. Dennoch werden im langfristigen postoperativen Verlauf Revisionsoperationen aufgrund von Gewichtsanstieg oder Dumping-Symptomen notwendig. Ein Grund hierfür ist u. a. eine Dilatation der Gastrojejunostomie. Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit der Argon-Plasma-

Coagulation (APC) auf die Verkleinerung des Anastomosendurchmessers und den Einfluss auf den Gewichtsverlauf und die Dumpingsymptome.

Die Daten wurden prospektiv seit Einführung der APC-Therapie mit der Datenbank des Adipositaszentrums Karlsruhe erfasst und retrospektiv ausgewertet. Von 12/2015 bis 03/2018 wurden insgesamt 31 Patienten mit APC-Therapie behandelt, die aufgrund einer Anastomosendilatation eine Gewichtszunahme und/oder Dumping-Symptomatik hatten. Die endoskopische Therapie erfolgte ambulant in Analgosedierung. Eine endoskopische Kontrolle erfolgte 4–8 Wochen nach Intervention.

Die Patienten waren im Mittel 46,5 Jahre alt, 27 Frauen und 4 Männer. Alle Patienten hatten zuvor einen LRYGB bei einem initial gemittelten BMI von 46,8 kg/m² erhalten.

Die Patienten hatten ihr durchschnittliches Ausgangsgewicht von 140 kg (BMI 47 kg/m²) auf 90 kg (BMI 30 kg/m²) senken können und wurden bei gemittelt 107 kg (BMI 37 kg/m²) endoskopisch therapiert.

Die APC-Therapie erfolgte im Durchschnitt 48 (12–120) Monate nach Primäreingriff. Bei 23 Patienten war die primäre Indikation eine Gewichtszunahme, bei 8 Patienten waren es Dumping-Symptome. Der Durchmesser der Gastrojejunostomie lag im Mittel bei 35 mm. Nach durchschnittlich 2,8 Behandlungen (1–5) wurde ein signifikant kleinerer Durchmesser von 16 mm ($p < 0,001$) erreicht. Postinterventionelle Komplikationen (Dehydratation mit Erbrechen (2), Ulcus (1)) gab es bei 3 Patienten. Das Gewicht konnte um durchschnittlich 7 kg (2,0 BMI Punkte) reduziert werden, die Dumping-Symptomatik besserte sich bei 80% der Patienten. Das Follow-up betrug durchschnittlich 9 Monate.

Die endoskopische APC-Therapie ist ein komplikationsarmes ambulantes Verfahren zur signifikanten Verkleinerung des Anastomosendurchmessers nach Anastomosendilatation.

Sie trägt zur Gewichtsreduktion und Besserung der Dumping-Symptomatik bei und ist eine gute Alternative zur Revisionsoperation.

KV 409 Ursodesoxycholsäure nach bariatrischer Operation beeinflusst die Cholezystektomie bei präoperativer asymptomatischer Cholezystolithiasis

Autoren Della Penna A¹, Lange J¹, Hilbert J¹, Archid R¹, Königsrainer A¹, Quante M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Allgemeine, Viszeral und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669047

Einleitung Adipositas ist ein prädisponierender Faktor für Gallensteine, deren Prävalenz bei über 10% der Patienten vor Magen-Bypass-Operation liegt. Während es in der aktuellen Leitlinie eine starke Empfehlung zur Durchführung einer simultanen Cholezystektomie (CHE) bei präoperativer symptomatischer Cholezystolithiasis gibt, ist bei asymptomatischer Cholezystolithiasis die Evidenzlage offen. Nach bariatrischer Operation werden laut Literatur bis zu 21% der zuvor asymptomatischen Patienten im Verlauf symptomatisch. Die Prophylaxe mit Ursodesoxycholsäure (UDCS), welche die Zusammensetzung und Exkretion der Gallensäuren verändert, war die Grundlage dieser Studie.

Ziele Analyse der CHE-Rate sowie des Auftretens von klinischen Symptomen unter UDCS in den ersten 6 Monaten nach bariatrischer Operation bei präoperativ asymptomatischer Cholezystolithiasis.

Methodik Retrospektive Auswertung der prospektiven Datenbank aller Patienten nach Roux-Y-Magenbypass (RYMB) oder Sleeve-Gastrektomie (SGx) am Zentrum zwischen 01/2007 und 10/2017.

Ergebnis Ausschluss aller Patienten nach stattgehabter CHE ($n = 134$). Bei 61 von 704 verbliebenen Patienten fand sich in der präoperativen Bildgebung eine asymptomatische Cholezystolithiasis. Alle 61 Patienten erhielten UDCS für 6 Monate postoperativ. Ein Patient hatte eine einmalige Gallenkolik im 3. Monat nach SGx, welche konservativ therapiert wurde. Ein weiterer Patient entwickelte eine chronische Cholezystitis und wurde im 6. Monat nach SGx

cholezystektomiert. Alle anderen Patienten (n = 59; 96,8%) blieben über 6 Monate asymptomatisch bei präexistenter Cholezystolithiasis.

Schlussfolgerung UDCS über 6 Monate nach bariatrischer Operation scheint im Vergleich zur Literatur die Inzidenz an Cholezystolithiasis-assoziierten Symptomen zu reduzieren. Der Stellenwert der prophylaktischen CHE muss in diesem Kontext neu diskutiert werden, wobei eine prospektiv-randomisierte Studie diese Fragestellung aufgreifen sollte.

KV 410 Sicherheit und Nutzen des endoskopisch implantierten Magenballons im Rahmen einer multimodalen Adipositas-therapie am Klinikum St. Georg Leipzig

Autoren Weidemann J¹, Weimann A², Wallstabe I¹, Schiefke I¹

Institut 1 Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetologie, Endokrinologie, Leipzig, Deutschland; 2 Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669048

Einleitung Die steigende weltweite Prävalenz der Adipositas und die damit verbundene Morbidität bedingen eine hohe gesundheitsökonomische Belastung. Ein Anstieg des BMI über 25 kg/m² ist mit einer Verkürzung der Lebenserwartung assoziiert.

Ziele Retrospektiv wurden die erreichte Gewichtsabnahme, die Senkung des BMI sowie peri- und postinterventionelle Komplikationen einer Magenballontherapie im Rahmen der konservativen multimodalen Adipositas-therapie am Klinikum St. Georg Leipzig untersucht.

Methodik Im Rahmen des multimodalen konservativen Adipositasprogramms wurde bei 285 Patienten mit einem medianen BMI von 50,1 (27,9 – 109,5) kg/m² ein Magenballon (ORBERA-System, Füllmenge 650 ml) implantiert. Das mediane Gewicht vor Implantation betrug 136,7 (80,8 – 294,5) kg. Die Im- und Explantation des Magenballons erfolgte endoskopisch im Rahmen des multimodalen Adipositasprogramms nachdem diätetische Maßnahmen keine adäquate Gewichtsreduktion erzielten. Die mediane Verweildauer des Magenballons betrug 6,5 (0,1 – 42) Monate.

Ergebnis Die Im- und Explantation des Magenballons verlief bei allen Patienten komplikationslos. 81,7% der Patienten tolerierten die Behandlung gut. Bei 5 Patienten (1,8%) traten Komplikationen auf. Davon war eine Magenperforation operationspflichtig, die restlichen Komplikationen (Nierenversagen, Pankreatitis, Taku-Tsubo Kardiomyopathie) konnten konservativ therapiert werden. Die durchschnittliche Gewichtsabnahme während der Liegedauer des Magenballons betrug 26,2 kg. Der BMI konnte um durchschnittlich 9,1 kg/m² gesenkt werden. Hierbei erreichten die „super-obese patients“ mit einem initialen BMI > 50 kg/m² die größte Gewichtsabnahme (Verminderung des BMI um 10,6 kg/m²). Im weiteren Beobachtungszeitraum über 24 Monate blieb das Körpergewicht mit einer Differenz von 24,7 kg zum Ausgangsgewicht konstant.

Schlussfolgerung Ein endoskopisch implantierter Magenballon ist eine sichere Methode zur Gewichtsreduktion. Im Rahmen des multimodalen Adipositasprogramms am Klinikum St. Georg Leipzig konnte eine signifikante und anhaltende Reduktion des Körpergewichtes von 18,4% erreicht werden.

KV 411 Frühergebnisse der Endosleeve-Operation (Endoscopic Sleeve Gastroplasty) – eine endoskopische bariatrische Therapieoption ohne Implantate

Autoren Tanay E¹, Hennig R¹, Köninger J¹, Meile T¹

Institut 1 Klinikum Stuttgart, Krankenhaus Bad Cannstatt, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie, Stuttgart, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669049

Einleitung Die Endosleeve-Operation (ESG) ist ein endoskopischer bariatrischer Eingriff. Sie ermöglicht anders als bei den bisherigen endoskopischen

Verfahren eine Therapie ohne fremdkörper-assoziierte Komplikationen. Durch Verkleinerung des Magenvolumens wird die Schlauchmagenoperation imitiert. **Ziele** Ziel dieser retrospektiven Analyse ist es die ersten 12 operierten Patienten unserer Klinik in Bezug auf Verfahrenssicherheit und Frühergebnisse zu untersuchen.

Methodik Es wurden die Daten von 12 Patienten retrospektiv analysiert. Alle Patienten waren übergewichtig oder adipös ohne bekannte Kontraindikationen für ESG. Alle Patienten wurden nach Patientenevaluation im Adipositasboard freigegeben.

Die ESG wurden mit dem Overstitch Instrumentarium (Apollo Endosurgery, Austin, Texas) bestehend aus dem Ösophagus Overtube, dem Overstitch Naht System, der Tissue Helix operiert. Hierbei wurde ein Zwei-Kanal Endoskop (Olympus, GIF-2TH180) eingesetzt. Die Technik wurde durch Lopez-Nava beschrieben. Zuvor wurden mit einer diagnostischen Gastroskopie Kontraindikationen ausgeschlossen.

Die Patientendaten mit Alter, Geschlecht, Medikamentenanamnese, adipositasassoziierten Begleit- und Folgeerkrankungen und BMI wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnis Die ersten zwölf Patienten unserer Klinik mit ESG wurden in dieser retrospektiven Studie untersucht. Der Ausgangs-BMI reichte von 29,1 kg/m² bis 49,8 kg/m² und der mediane BMI betrug 32,7 kg/m². Die durchschnittliche Gewichtsabnahme betrug 7 kg nach 4 Wochen. Der EBWL betrug 30,1% nach 4 Wochen. Die Änderung des BMIs betrug 2,4 kg/m² nach 4 Wochen.

Diskussion Unsere Untersuchung soll Frühergebnisse der Anwendung der ESG zeigen.

Das Hauptaugenmerk liegt neben der Verfahrenssicherheit und Durchführbarkeit auf den Frühergebnissen der Gewichtsabnahme.

Schlussfolgerung ESG ist eine neue endoskopische bariatrische Therapie, die in der Hand des endoskopisch erfahrenen bariatrischen Chirurgen eine sichere Möglichkeit bietet Patienten, die die Eingangskriterien der deutschen S3-Leitlinie für eine bariatrische Operation nicht erfüllen, interventionell in ihrer Gewichtsabnahme zu unterstützen. Die mittel- und langfristigen Ergebnisse bleiben abzuwarten.

KV 412 Ergebnisse der endoskopischen Sleeve Gastroplastie (Endosleeve) mit dem Apollo Overstitch-System für die endoluminale bariatrische Chirurgie bei Hochrisiko- und super-übergewichtigen Patienten

Autoren Adler A¹, Benzing C², Krenzien F², Dziodzio T², Denecke C², Veltke-Schlieker W¹, Wiedenmann B¹, Pratschke J², Zorron R²

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum, Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie, Klinik für Innere Medizin m.S. Hepatologie, Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Zentrum für Innovative Chirurgie (ZIC), Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669050

Einleitung Adipositas-Chirurgie für krankhafte Fettleibigkeit kann einen effektiven Übergewichts-Verlust (EWL) während der Jahre nach der Operation induzieren, sowie Komorbiditäten oft verbessern oder heilen. Da viele Patienten mit chirurgischen Kontraindikationen für die formale bariatrische Chirurgie keine Alternative zur konservativen Behandlung haben, können derzeit neue endoskopische Verfahren auf diese Fälle angewendet werden. Diese prospektive Studie beschreibt die vorläufige deutsche klinische Erfahrung mit dem endoskopischen Sleeve Gastroplastie-System (Endosleeve).

Methoden Die primäre endoskopische Sleeve Gastroplastie wurde für eine Serie von 21 Patienten mit dem Vollwand-Apollo Overstitch-Nahtsystem durchgeführt. Alle ausgewählten Patienten wurden aufgrund kardiopulmonaler Hochrisikoerkrankungen oder als Leber-/Nierentransplantationskandidaten als ASA III klassifiziert. Die technischen Schritte umfassten die Allgemein-

ästhesie, die Insertion eines Overtube und die Vollwandnähte des Corpus und des Fundus ventriculi mit unterbrochenen nicht resorbierbaren Nähten für die Dimensionierung des Magenschlauches. Die Patienten wurden hinsichtlich Komplikationen, Gewichtsverlust und Komorbiditäten beobachtet und dokumentiert.

Ergebnisse Alle Patienten wurden ohne intraoperative Komplikationen behandelt. Die mittlere Operationszeit betrug 87 Minuten. Der mittlere präoperative BMI betrug 54 kg/m². Die Nachuntersuchung zeigte einen zufriedenstellenden Gewichtsverlust (im Mittel 40% EWL) ohne Gewichtszunahme nach 6 Monaten. Komorbiditäten wurden bei allen Patienten mit einer Reduktion der Medikamente gebessert.

Schlussfolgerungen Die endoskopische primäre Sleeve-Gastroplastie mit dem Apollo Overstitch ist ein neues nichtinvasives Verfahren für morbid Adipositas mit zufriedenstellenden Frühresultaten und keinen Komplikationen für diese Gruppe von Hochrisikopatienten. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Technik als alternative bariatrische Therapie zu evaluieren.

KV 413 Akzeptanz der Stuhltransplantation als alternativer Therapieversuch bei Patienten mit Adipositas

Autoren Roggenbrod S¹, Schepp W¹, Gundling F¹

Institut 1 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669051

Einleitung Die fäkale Microbiota-Transfer (FMT) stellt eine mögliche Therapieoption für Erkrankungen wie z. B. die Clostridium difficile-assoziierten Colitis dar. Es gibt Hinweise, dass die FMT in der Behandlung der Adipositas erfolgreich eingesetzt werden könnte. Diese Pilotstudie untersuchte die Akzeptanz der FMT als alternative Therapie zu unterziehen in einem Kollektiv adipöser Patienten.

Methoden Ein standardisierter Fragebogen (aus 21 offenen als auch Entscheidungsfragen) wurde an 101 adipöse Patienten versendet. Thematisiert wurden Aspekte hinsichtlich der Durchführung der FMT, möglicher Spender sowie möglicher Bedenken. Ferner wurden Angaben zur Krankheitslast sowie zum sozioökonomischen Hintergrund der Betroffenen erhoben.

Ergebnisse Die Rücklaufquote betrug 30,1%. Im ausgewerteten Patientenkollektiv betrug der BMI durchschnittlich 40,5. Die große Mehrheit der Befragten hatte bereits zuvor andere Therapieoptionen zur Gewichtsabnahme wahrgenommen. 25,8% der Patienten war die FMT bekannt. 62,1% würden sich prinzipiell einer FMT unterziehen, vorausgesetzt der Spender sei gesund und anonym. Lediglich 6,9% lehnten die FMT ab. 60% bevorzugten einen anonymen oder einen vom Therapeuten ausgewählten Spender. Für 76,7% stellte die Koloskopie die Applikationsform der ersten Wahl dar. Das Fehlen relevanter Komplikationsrisiken (47,8%) bildete den Hauptmotivationsgrund, während die mögliche Dosisreduktion einer bereits bestehenden medikamentösen Therapie den schwächsten Motivationsfaktor darstellte (26,1%). Die möglicherweise nicht ausreichend sichere Testung des Spenderstuhls auf mögliche Infektionen hin wurde am häufigsten als bedenklich gewertet (61,6%).

Schlussfolgerung Für die Mehrheit der befragten adipösen Patienten stellt die FMT eine praktikable Therapieoption dar, in die bereits hohe Erwartungen gesetzt werden. Etwa zwei Drittel der Befragten würden eine FMT trotz eines gegenwärtig guten Behandlungserfolges durch die gegenwärtig verfügbaren Standardtherapien als eine alternative Behandlungsoption in Erwägung ziehen. Erwartungsgemäß bestanden Bedenken hinsichtlich der Übertragung möglicher Krankheitserreger sowie der hygienischen Durchführbarkeit der FMT an sich.

Mangelernährung, intestinales Versagen Donnerstag, 13. September 2018, 10:55 – 11:51, 22b

KV 414 Untersuchung perioperativer Fastenperioden und der Energiezufuhr während des stationären Aufenthalts bei viszeralchirurgischen Patienten

Autoren Wünsch T¹, Quint J¹, Müller V¹, Biebl M¹, Pratschke J¹, Aigner F¹

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669052

Einleitung Patienten mit elektiver Operation am Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) profitieren von der frühzeitigen Wiederaufnahme der oralen oder enteralen Nährstoffzufuhr post-OP. Bislang existierende klinische Untersuchungen dokumentieren die perioperativen Nüchternzeiten nur ungenau und vernachlässigen die tatsächlich täglich zugeführte Energiemenge.

Ziel dieser Pilotstudie ist die exakte und zeitlich hochaufgelöste Dokumentation der Energieaufnahme, um mögliche Zusammenhänge zwischen dem optimalen „Nährstoff-Timing“ und den Energiegehalt der zugeführten Nährstoffe mit dem klinischen Verlauf zu detektieren.

Methoden Prospektiv wurden bei 50 Patienten, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff am oberen (n = 23) oder unteren (n = 27) GI-Trakt unterzogen, die prä- und postoperativen Nüchternzeiten, sowie die post-OP-Energieversorgung mit fester und flüssiger Nahrung und parenteraler Ernährung (PE) erhoben. Weiterhin wurden anthropometrische und klinische Daten, sowie der Ernährungszustand mittels etablierten Screening-Fragebögen (MNA, NRS) ermittelt.

Ergebnisse Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme tragen etwa die Hälfte (NRS = 58%, MNA = 44%) der Patienten ein Risiko für Mangelernährung. Die postoperativen Nüchternzeiten schwanken je nach Operation zwischen 4,1 und 138,4 Stunden (Mittelwert = 50,1). Bei Patienten, die eine intensiviertere perioperative Ernährungsbetreuung erhielten, konnte eine signifikante Reduktion der post-OP-Nüchternzeit erreicht werden. Im Mittel hatten die Patienten bis zum 4. postoperativen Tag ein kumulatives Energiedefizit von 7573,68 kcal, wobei es einen Unterschied gab, ob die Patienten nur orale Nahrung aufnehmen oder PE erhielten. Die frühzeitige orale Nahrungsaufnahme war im Vergleich zu PE mit einer signifikant verringerten Krankenhausverweildauer (P = 0,03) assoziiert.

Schlussfolgerung Die perioperativen Nüchternzeiten unterliegen starken Schwankungen. Insbesondere postoperative Nüchternzeiten lassen sich durch eine intensiviertere Ernährungsbetreuung signifikant reduzieren und werden komplikationslos von den Patienten toleriert. Die bedarfsdeckende Energieaufnahme wird post-OP eher mit PE erreicht, wobei die Bedeutung der Energiebedarfsdeckung im postoperativen Verlauf noch untersucht werden muss.

KV 415 Identifizierung metabolischer Marker von prä- und postoperativen Nüchternperioden bei viszeralchirurgischen Patienten

Autoren Wünsch T¹, Quint J¹, Müller V¹, Stockmann M¹, Biebl M¹, Pratschke J¹, Aigner F¹

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669053

Einleitung Eine optimale Energie- und Nährstoffversorgung von Patienten, die sich einem viszeralchirurgischen Eingriff unterziehen, ist mit einem positiven klinischen Outcome assoziiert (u.a. reduzierte Komplikationsrate, verkürzte Krankenhausverweildauer). Insbesondere die Vermeidung langandauernder perioperativer Nüchternperioden sind bei Patienten mit Operation am Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) entscheidend. Bisher fehlen valide Blutparameter, um andauernde Nüchternperioden objektiv einzuschätzen und ggf. ernährungs-therapeutische Maßnahmen daran auszurichten.

Ziele Identifizierung nüchternzeitsensitiver metabolischer Marker bei Patienten mit OP am GI-Trakt.

Methodik In einer prospektiven Studie wurde der Ernährungszustand (mittels MNA-, NRS-Fragebögen) und die Nährstoffversorgung von Patienten, die sich einem elektiven Eingriff am oberen (n=23) oder unter GI-Trakt (n=27) unterzogen, untersucht. Weiterhin wurden perioperative Nüchternzeiten und Blutwerte (Aminosäuren, Ketonkörper, Elektrolyte, Entzündungsmarker) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, unmittelbar prä-OP, am 3. postoperativen Tag und am Entlassungstag bestimmt.

Ergebnisse Die präoperative Nüchternzeit korreliert signifikant ($P < 0,05$) mit den Plasmakonzentrationen der Aminosäuren Leucin, Valin, Glutaminsäure, Serin und alpha-Aminobuttersäure, sowie Albumin, freien Fettsäuren und 3-Hydroxybutyrat. Post-OP zeigen sich CRP, signifikant positiv und Albumin, HDL und Asparagin signifikant negativ korreliert mit der Nüchternzeit bis zur Wiederaufnahme der Energiezufuhr. Die Multivariate Regressionsanalyse identifizierte Glutaminsäure und Valin als unabhängige Prädiktoren für die präoperative Nüchternperiode und das resultierende Regressionsmodell detektiert >20 h-gefastete Patienten mit einer Sensitivität von 90,91% bei einer Spezifität von 92,31%.

Schlussfolgerungen Unsere Daten liefern verlässliche metabolische Parameter, die zukünftig zum Monitoring nüchternzeitsensitiver Blutwerte genutzt werden können, um Fastenzustände zu identifizieren und gezielt ernährungstherapeutisch zu intervenieren. Durch die strategische Optimierung von Nüchternzeiten kann gezielt eine bedarfsgerechte perioperative Nährstoffversorgung erreicht und somit die postoperative Regeneration positiv beeinflusst werden.

KV 416 Korrelation des dynamischen Leberfunktionstests LiMAX mit dem Hepatopathierisiko bei Kurzdarmpatienten mit totaler parenteraler Ernährung

Autoren Blüthner E¹, Bednarsch J², Pape UF¹, Karber M¹, Maasberg S¹, Pevny S¹, Pascher A³, Wiedenmann B¹, Pratschke J³, Stockmann M⁴

Institut 1 Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 2 Uniklinik RWTH Aachen, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland; 3 Charité Universitätsmedizin Berlin, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Deutschland; 4 Evangelisches Krankenhaus Paul Gerhardt Stift, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Wittenberg, Deutschland

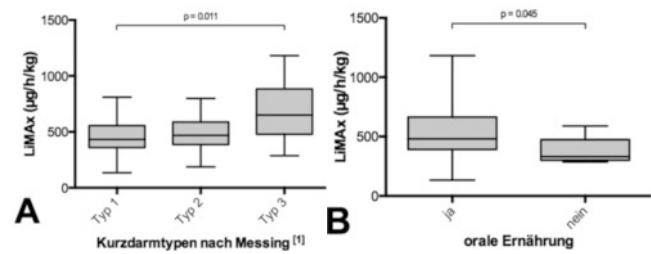
DOI 10.1055/s-0038-1669054

Hintergrund Die kurzdarmspezifische Hepatopathie (intestinal failure associated liver disease, IFALD) bei Patienten mit chronischem Darmversagen und der konsekutiven Notwendigkeit einer totalen parenteralen Ernährung ist mit signifikanter Morbidität und Mortalität behaftet. Klinische Arbeiten konnte bereits zeigen, dass frühzeitige Diagnosestellung und Therapie den Progress von IFALD verhindern kann. Ziel der Studie ist die Validierung nichtinvasiver Leberfunktionstests in diesem Patientenkollektiv.

Methodik In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden von 2014–2017 insgesamt 90 Patienten mit Kurzdarmsyndrom und totaler parenteraler Ernährung eingeschlossen. Bei Studieneinschluss erhielten alle Patienten ein dynamisches Leberfunktionsassessment (LiMAX, ICG Test), Elastografie (FibroScan), klinisches Labor und Ernährungsassessment. Prädiktoren der Leberfunktion wurden mittels uni- und multivariabler Analyse bestimmt.

Ergebnisse LiMAX, ICG Test und FibroScan zeigen eine signifikante Korrelation mit laborchemischen Leberwerten. Die multivariable Analyse identifizierte reseziiertes Ileum ($p = 0,010$), Kurzdarmtypen nach Messing ($p = 0,025$), Serum Citrullin ($p = 0,040$), parenterale Olivenölgabe ($p = 0,043$) und orale Ernährung ($p = 0,040$) als unabhängige Prädiktoren der Leberfunktion im LiMAX Test, wohingegen mittels ICG Test und FibroScan keine signifikante Korrelation

mit laborchemischen, gastrointestinalen und ernährungsassoziierten Parametern nachgewiesen werden konnte.



► **Abb. 1** Multivariabel signifikante Prädiktoren der dynamische Leberfunktion (LiMAX Test)

Schlussfolgerung Der LiMAX Test zeigte eine signifikante Korrelation mit etablierten Risikofaktoren für IFALD in der multivariablen Analyse, wohingegen der Nachweis mittels ICG Test und FibroScan nicht gelungen ist. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass mittels LiMAX Test eine frühzeitige Identifikation von Risikopatienten für IFALD möglich ist und zeigt daher das Potential für einen routinemäßigen Einsatz im Rahmen des individuellen Patientenmanagements.

KV 417 Teduglutide verstärkt die Adaptation im murinen Kurzdarmmodell durch Verbesserung der epithelialen Tight Junction-Selektivität

Autoren Reiner J¹, Berlin P¹, Wobar J¹, Steinig J¹, Bannert K¹, Jaster R¹, Klar E², Vollmar B³, Witte M², Lamprecht G¹

Institut 1 Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Innere Medizin – Gastroenterologie, Rostock, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Rostock, Allgemeine-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Rostock, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Rostock, Rudolf-Zenker-Institut für Experimentelle Chirurgie, Rostock, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669055

Einleitung Teduglutide wird beim chronischen Darmversagen eingesetzt, um die parenterale Ernährung zu reduzieren und infusionsfreie Tage zu gewinnen. Durch die GLP-2-Stimulation wird ein trophischer Effekt erreicht und die Aufnahme von Natrium und Wasser verbessert. Ob die im Jejunum durch Claudin-10 und -15 vermittelte Natriumselektivität der parazellulären Tight Junction beeinflusst wird, ist unklar.

Ziele Charakterisierung der Teduglutide-vermittelten Veränderungen im murinen Kurzdarmmodell.

Methodik Mittels 40% Ileozökalresektion wurde ein schweres murines Kurzdarmsyndrom simuliert. Ab 36 h postoperativ erfolgten subkutane Teduglutide- (0,1 mg/kg KG) oder Placebogaben. Analysiert wurden Überleben, Gewichtsverlauf, Stuhlkonsistenz, Plasma-Aldosteron, Tight-Junction-Proteinexpression, FITC-4kDa-Dextran-Flux und Verdünnungspotentiale in einer Usung-Kammer bis Tag 14 nach OP.

Ergebnis In der Placebo-Gruppe war das Überleben geringer (66,7% vs. 78,6%). Verglichen mit Placebo war der Gewichtsverlauf in den Teduglutide-behandelten Tieren günstiger (Gewichtsnadir Placebo: $83,8 \pm 1,4\%$ n=9 vs. Teduglutide $87,8 \pm 1,4\%$ n=10, $p < 0,05$). Niedrigere Aldosteronwerte in den Teduglutide-behandelten Tieren zeigten einen besseren Volumenstatus an (Placebo $775,5 \pm 144,1$ ng/l vs. Teduglutide: $373,6 \pm 34,0$, $p < 0,05$). Im Jejunum nahm die transkulosale Barriere für Makromoleküle in der Kurzdarmsituation unabhängig von Teduglutide zu (Permeabilitätsabnahme von 1063 ± 294 auf 173 ± 158 pmol/cm²/h für Teduglutide und von 1014 ± 181 auf 505 ± 225 pmol/cm²/h für Placebo, jeweils $p < 0,05$). Im Jejunum der Placebo-behandelten Tiere trat ein Verlust der epithelialen Permeabilität für kleine Kationen ein (Tag 0: $7,1 \pm 0,8 \cdot 10^{-6}$ cm/s, Teduglutide Tag 14: $6,4 \pm 1,3 \cdot 10^{-6}$ cm/s, Placebo Tag 14: $3,2 \pm 0,37 \cdot 10^{-6}$ cm/s, $p < 0,05$). Gleichzeitig war bei

Placebo-behandelten Tieren ein Verlust der villuspitzennahen Claudin-10 Expression auffällig, der bei Teduglutide-Behandlung nicht auftrat.

Schlussfolgerung Teduglutide vermittelt neben einem trophischen Effekt auch eine epitheliale Funktionsverbesserung durch erhaltene Claudin-10 Expression. Durch die verbesserte Selektivität der Tight Junction wird der Volumenstatus entweder direkt oder indirekt positiv beeinflusst.

KV 418 Adaptationsdynamik bei Kurzdarmpatienten mit substituionspflichtigen Darmversagen – Detailanalyse des Adaptationsmaßes anhand der Dynamik der parenteralen Substitution

Autoren Jacob T¹, Glass Ä², Witte M³, Reiner J⁴, Philipp M⁴, Lamprecht G⁴
Institut 1 Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Deutschland; 2 Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung, Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Rostock, Viszeralchirurgie, Rostock, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Rostock, Gastroenterologie, Rostock, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669056

Einleitung Darmversagen (DV) ist die Unfähigkeit des Darms die Protein-, Energie- und/oder Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz aufrecht zu erhalten mit resultierender Notwendigkeit zur parenteralen Substitution (PS). Darminsuffizienz (DI) ist der diätetisch kompensierte Zustand. Beim resektionsbedingten Kurzdarmsyndrom werden der PS-Bedarf und die Adaptationsfähigkeit wesentlich durch die funktionelle Anatomie bestimmt (Typ-I – Jejunostoma, Typ-II – jejunocolische Anastomose, Typ-III – jejunoleo-colonische Anastomose).

Ziel Welche quantitative Dynamik besteht in der PS?

Material und Methoden Monozentrische Verlaufsanalyse von 90 Patn. mit DV oder DI. Wir verglichen Volumen, Natrium- und Energiegehalt der PS zu Beginn der Therapie bei uns, zum Zeitpunkt der maximalen PS (nach 107 ± 238 Tagen) und zum Ende der Beobachtung (nach weiteren 434 ± 406 Tagen) und analysierten den BMI-Verlauf.

Ergebnisse 48/90 Patn. benötigten PS. Von diesen, beobachteten wir 43 über 827 ± 863 Tage mit durchschn. 8 Beobachtungen pro Patn.: 23 Typ-I-Patn., 16 Typ-II-Patn. und jeweils 2 Patn. mit funktionellem DV oder Typ-III-Anatomie (als eine Gruppe). Bei den Typ-I-Patn. intensivierten wir zunächst die Volumen- und Natriumsubstitution (313 ml/d, 80 mmol Na/d) und bei den Typ-II-Patn. zusätzlich Energiesubstitution (284 ml/d, 47 mmol Na/d, 2,7 kcal/kg*d). Nachfolgend wurde eine signifikante Reduktion bei allen drei Parametern möglich (Typ I: -1195 ml/d, -9 kcal/kg*d, -138 mmol Na/d; Typ II: -681,93 ml/d, -30,5 mmol Na/d -1,5 kcal/kg*d). Der BMI stieg im Zeitverlauf an (Typ I: 3,6; Typ II: 1,6). In der exploratorischen Analyse waren eine gesteigerte Volumen- und eine gesteigerte Natrium-Zufuhr mit einem steigenden BMI assoziiert. Wiederanschluss-OPs erlaubten das vollständige Ausschleichen der PS.

Diskussion Es besteht eine ausgeprägte Dynamik in der PS, die initial eine Intensivierung nötig und im Verlauf eine Reduktion möglich macht, die als Ausdruck der Adaptation gewertet werden kann. Neben einer ausreichenden Energie- und Volumen- ist auch eine ausreichende und sehr intensive Natrium-Substitution notwendig.

KV 419 Systematische Erfassung von Mangelernährung bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom und Einfluss auf das Langzeitüberleben

Autoren Knappe-Drzikova B¹, Vonderbeck D¹, Maasberg S¹, Pevny S¹, Pascher A², Wiedenmann B¹, Pape UF¹
Institut 1 Charité, Universitätsmedizin Berlin, Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 2 Charité, Universitätsmedizin Berlin, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669057

Mangelernährung (ME) stellt bei Patienten (Pt) mit Kurzdarmsyndrom (KDS) ein wesentliches Risiko bzgl. Komplikationen und Outcome dar. Bislang liegen nur wenige Daten zur systematischen Erfassung des Ernährungsstatus sowie des Einflusses auf das Langzeitüberleben (LZÜ) vor.

Das Ziel unserer Studie war die systematische Erfassung von ME-charakterisiert durch Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA), den angepassten Phasenwinkel (PhA) sowie Nutritional Risk Screening (NRS)-und den Einfluss der ME auf das LZÜ der KDS Pt zu untersuchen.

Bei 54 Pt mit KDS wurde der Ernährungsstatus erhoben. Die Patientenkohorte wurde durch Albumin, Nutritional Risk Index (NRI), NRS sowie BIA (PhA; ECM/BCM Index) charakterisiert und in einem Nachbeobachtungsraum von 63 Monaten (0 – 131) verfolgt.

Folgende Erkrankungen lagen dem KDS zugrunde: Mesenterialinfarkt (n = 18), Morbus Crohn (6), postop. Briden (5), sonstige nicht maligne Erkrankungen (11), maligne Neoplasien (14). 47% der Pt waren gut ernährt (NRS<3) und 53% mangelernährt (NRS>3). Die Prävalenz der ME bei Pt mit kürzerem Darm (<100 cm) war 60% vs. 40% (Darmlänge>100 cm). Die Überlebensrate der Gesamtkohorte betrug in Abhängigkeit von ME nach 1 Jahr 79% (NRS<3) bzw. 71% (NRS>3) und nach 10 Jahren 67% (NRS<3) bzw. 42% (NRS>3). Die ME Pt (NRS>3) hatten zum Zeitpunkt des ME-Screenings signifikant schlechtere Resultate bei Albumin (3,1 ± 0,6 vs. 4,1 ± 0,8; p<0,026), bei NRI (88,3 ± 16,7 vs. 101,9 ± 9,6; p<0,02) und ECM/BCM Index (1,2 ± 0,3 vs. 1,6 ± 0,6; p<0,014). In der Gruppe ohne ME war der PhA signifikant höher (5,1 ° ± 1,0 vs. 4,2 ° ± 1,1, p<0,04). Ein Cut-off des PhA von 4,2 ° (NRS>3) war nur zu 50% spezifisch und zu 89% sensitiv. Über die ROC-Kurve (0,83 ± 0,02; p<0,001) wurde ein an die Kohorte angepasster Cut-off des PhA von 4,5 ° (Sensitivität 89%; Spezifität 65,0%) ermittelt. Bei der univariaten Analyse wurde der PhA<4,5 (HR 2,43; p<0,03) als unabhängiger Risikofaktor (UR) für das LZÜ von KDS-Pt identifiziert. Maligne Grunderkrankung wurde darüber hinaus als UR (HR 3,54, p=0,033) in COX-Regression ermittelt.

ME ist bei Pt mit KDS hoch prävalent und mit erhöhter Morbidität sowie Mortalität verbunden. NRS sowie der standardisierte PhA können bei zeitgleicher Benutzung zu Monitoring und ggf. Optimierung der Therapie der ME bei KDS beitragen.

KV 420 Präoperative Mangelernährung ist kein Risikofaktor in der Leberchirurgie – Prospektive Evaluation von 12 klinischen Ernährungsscores (NURIMAS Liver: DRKS00010923)

Autoren Probst P^{1,2}, Fuchs J², Schoen MR³, Polychronidis G^{1,2}, Mehrabi A¹, Diener MK^{1,2}, Knebel P^{1,2}, Büchler MW¹, Hoffmann K¹
Institut 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg, Deutschland; 2 Studienzentrum der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Heidelberg, Deutschland; 3 Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Karlsruhe, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669058

Einleitung Der negative Einfluss von Mangelernährung auf den klinischen Verlauf von Patienten ist für viele medizinische Bereiche erwiesen. Die Definition der Mangelernährung variiert zwischen den gebräuchlichen klinischen Ernährungsscores. Für die Leberchirurgie gibt es nur spärliche Evidenz, inwie-

fern klinische Ernährungsscores in der Lage sind, eine relevante Mangelernährung zu evaluieren.

Ziele Das Ziel dieser Studie war es, den klinischen Ernährungsscore zu ermitteln, bei welchem eine präoperative Mangelernährung mit schwerwiegenden postoperativen Komplikationen einhergeht.

Methodik Alle Patienten, die sich einer elektiven Leberresektion unterzogen, wurden um Einwilligung gebeten. Präoperativ erfolgte eine Beurteilung des Ernährungsstatus mittels zwölf klinischen Ernährungsscores (NRI, NRS, NRS 2002, SGA, MUST, MNA, MNA-SF, SNAQ, INSYST I+II, NRC, und ESPEN malnutrition criteria). Anhand der Ernährungsscores wurden die Patienten als mangelernährt oder nicht mangelernährt eingeteilt. Postoperative Komplikationen wurden prospektiv bis zur Entlassung erhoben. Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Mangelernährung und dem Auftreten einer schwerwiegenden postoperativen Komplikation (Clavien-Dindo III-V) wurde für jeden Ernährungsscore als diagnostisches Odds Ratio (OR) erfasst und in einer univariablen und multivariablen Analyse auf einem Signifikanzniveau von 5% getestet.

Ergebnis Insgesamt 182 Patienten wurden untersucht, wovon bei 82 Patienten mehr als zwei Lebersegmente anatomisch reseziert wurden. Im Durchschnitt waren die Patienten 59,0 (\pm 12,6) Jahre alt und hatten einen BMI von 26,8 (\pm 5,5) kg/m². Eine schwerwiegende Komplikation trat bei 40 Patienten (22,0%) auf. Der Anteil an Patienten, welche mangelernährt waren, schwankte zwischen 2,2% (Mini Nutritional Assessment) und 52,2% (Nutritional Risk Classification). Die Assoziation zwischen Ernährungsscores und schwerwiegenden postoperativen Komplikationen war für keinen der Scores signifikant.

Schlussfolgerung Keiner der gebräuchlichen klinischen Ernährungsscores ist fähig eine Mangelernährung zu definieren, welche mit einer erhöhten Rate an schwerwiegenden postoperativen Komplikationen nach Leberresektion einhergeht.

Endoskopie und minimalinvasive Chirurgie

Endoskopische Befunde und Interventionen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt

Freitag, 14. September 2018, 13:35 – 15:03, 22a

KV 421 Symptomkontrolle bei Zenker-Divertikeln – Resultate der flexiblen endoskopischen Therapie mit dem stag beetle-knife

Autoren [Manzeneder J¹](#), [Gölder S¹](#), [Römmle CF¹](#), [Messmann H¹](#)

Institut 1 Klinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Augsburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669059

Einleitung/Ziele Zur Therapie von Zenker-Divertikeln ist eine Durchtrennung des muskulären Stlegs erforderlich. Hierbei kommen bislang unterschiedliche Instrumente zum Einsatz. In dieser Untersuchung soll gezeigt werden, dass mit dem stag beetle-knife (sb-knife) eine gute Symptomkontrolle möglich ist.

Methodik Zwischen August 2014 und Februar 2018 wurden 112 Interventionen an 96 Patienten im Klinikum Augsburg vorgenommen. Hiervon erfolgten 38 Interventionen in einer weiterentwickelten Technik mit doppelter Inzision in den Muskelsteg und Schlingenresektion des Mittelstücks (DISR), statt nur mit einer einfachen Inzision (EI).

Periinterventionell erhielten die Patienten eine Antibiose, Nahrungskarenz für einen Tag sowie eine Röntgendurchleuchtung am Folgetag.

Das Ausmaß der Beschwerden wurde vor der Intervention sowie 1 und 6 Monate nach Behandlung mit einem 9 Punkte umfassenden Fragebogen, der die Häufigkeit und Schwere der Symptomatik in Form von Scores abbildet, erhoben. Eine Wiedervorstellung der Patienten war bei erneuten Beschwerden jederzeit möglich.

Ergebnisse Der durchschnittliche Dysphagie-Score konnte von 2,3 auf 0,5 nach 1 und auf 0,8 nach 6 Monaten gesenkt werden. Auch die Häufigkeit

der Schluckbeschwerden (3,4/0,8/1,2) und Regurgitationen (2,9/0,4/0,6) wurde entscheidend reduziert.

Kleinere Blutungen während der Intervention wurden durch Koagulation oder mit Clips (bei 17 Interventionen, Range 1 – 5) versorgt, ein Abbruch der Untersuchung war in keinem Fall notwendig. Verzögerte Blutungen, die eine erneute endoskopische Versorgung nötig machten, traten nicht auf. Bei 2 Patienten wurde in der Durchleuchtung der V. a. einen Kontrastmittelaustritt geäußert, der klinische Verlauf ergab aber keinen Anhalt für eine Mediastinitis. Im Follow-up (Median 25 Monate, Range: 2 – 57 Mon.) kam es zu insgesamt 13 Rezidiven (11,9%). Durch die DISR-Technik konnte die Rate, bei bislang jedoch kürzerem Follow-up (Med.: 12 Mon.), weiter gesenkt werden (bei therapienativen Pat.: 3,8% vs. 12,9% bei EI, p = 0,28).

Schlussfolgerung Die Zenker-Divertikulotomie mit dem sb-knife bietet eine gute Symptomkontrolle, ist komplikationsarm und weist insgesamt eine niedrige Rezidivrate auf. Möglicherweise kann durch die modifizierte DISR-Technik die Rezidivrate weiter gesenkt werden.

KV 422 Ingestion von Säuren und Laugen in adulten Patienten

Autoren [Hollenbach M¹](#), [Tünnemann J¹](#), [Struck MF²](#), [Feisthammel J¹](#), [Schlosser T¹](#), [Schaumburg T¹](#), [Mössner J¹](#), [Hoffmeister A¹](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie; Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Leipzig, Department für Anästhesie und Intensivmedizin, Leipzig, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669060

Einleitung Die Ingestion korrosiver Substanzen in adulten Patienten stellt eine seltene aber lebensbedrohliche Notfallsituation da. Bisherige Untersuchungen belegen widersprüchliche Daten hinsichtlich endoskopischer Befunde und Mortalität zwischen Säuren- und Laugeningestion.

Ziele In dieser Arbeit wurden Säure- und Laugeningestion in adulten Patienten verglichen sowie Parameter zur Beurteilung von Mortalität und Entwicklung einer Ösophagusstenose evaluiert.

Methodik Adulte Patienten zwischen 2005 und 2016 mit Ingestion korrosiver Substanzen wurden analysiert. Die mukosale Verletzung von Ösophagus, Magen und Duodenum wurde nach dem Zargar Score beurteilt. Alter, Geschlecht, Grund der Ingestion, Art der Ingestion, Komorbiditäten, Management, Komplikations- und Mortalitätsrate wurden untersucht.

Ergebnisse 31 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in Säure- (n = 10) und Laugeingestion (n = 21) eingeteilt. Die Ingestion alkalischer Substanzen führten zu höheren Graden an Mukosa-Schäden (\geq III) des Ösophagus (56% vs. 24%, p = 0,014) und Magen (43% vs. 13%, p = 0,045) und wurde meist in suizidaler Absicht durchgeführt (76% vs. 30%, p = 0,003). Patienten mit Laugeingestion wurden häufiger operativ versorgt, invasiv beatmet und erhielten häufiger eine Tracheotomie. Die Rate an Gesamtkomplikationen (inkl. Zargar-Score \geq III, Mediastinitis und Aspirationspneumonie) war höher nach Ingestion von Laugen, zeigte aber keine statistische Signifikanz (p = 0,729). Mortalität (Säure: 1 (10%), Lauge: 4 (19%), p = 0,522), Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Intensivtherapie unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Die univariate aber nicht multivariate logistische Regressionsanalyse ergab das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz sowie Entwicklung einer Mediastinitis als Risikofaktor für Mortalität. Es konnten keine unabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Ösophagusstenose identifiziert werden.

Zusammenfassung Die Ingestion von Laugen resultiert in einem stärkeren mukosalen Schaden und wird häufiger in suizialer Absicht durchgeführt, verglichen mit Säureingestion. Mediastinitis und chronische Niereninsuffizienz stellen potentielle Risikofaktoren für Mortalität dar, müssen aber in größeren Studien weiter evaluiert werden.

KV 423 Die BougieCap: Eine neue Methode zur endoskopischen Behandlung von Ösophagusstenosen

Autoren [Walter B¹](#), [Schmidbauer S¹](#), [Rahman I²](#), [Hann A¹](#), [Duarte P²](#), [Meining A¹](#)

Institut 1 Klinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Ulm, Deutschland;

2 University Hospital Southampton, Gastroenterology, Southampton, Vereinigtes Königreich

DOI [10.1055/s-0038-1669061](#)

Einleitung Gutartige Stenosen im Bereich des Ösophagus werden in der Regel endoskopisch mit Savary-Bougies behandelt. Wesentliche Limitationen sind das Fehlen einer optischen Kontrolle des Bougierungsvorgangs und die notwendige Röntgendurchleuchtung. Eine neue Methode ist die Verwendung der BougieCap (Ovesco, Tübingen), die eine direkte optische Kontrolle der Bougierung erlaubt.

Methode & Ziele In einer bizenrischen Studie wurden Patienten mit gutartigen Ösophagusstenosen und klinisch apparenten Dysphagiesymptomen mit der BougieCap behandelt. Die BougieCap ist ein konisch zulaufendes, in verschiedenen Größen verfügbares Einmalprodukt, das an der Endoskopspitze befestigt wird. Die Stenose wird dann durch Verschieben des Endoskops durch die Engstelle bougiert. Primärer Endpunkt der Studie war die erfolgreiche Bougierung der Stenose. Sekundärer Endpunkt war der Vergleich der Dysphagiesymptome (Dysphagie Score, DS) vor der Untersuchung und 14 Tage danach.

Ergebnisse 23 Patienten (m11/w12) mit einem mittleren Alter von 69,9 Jahren ($\pm 18,7$) wurden therapiert. Die Genese der Stenosen war peptisch ($n = 9$), strahlenbedingt ($n = 8$), postoperativ ($n = 3$), Laugeningestion ($n = 2$) und unbekannt ($n = 1$). Eine erfolgreiche Bougierung gelang in 91% der Fälle. Die Dysphagiesymptome waren von einem mittleren DS-Wert von 3,0 ($\pm 0,6$) vor Bougierung auf 1,7 ($\pm 0,7$) danach regredient (Mann-Whitney, $p < 0,0001$). In 4 Fällen, bei Verwendung eines Pädiaterendoskops, wurde ein Führungsdraht zur Stabilisierung verwendet. In zwei Fällen mit hochgradigen Stenosen und ohne Verwendung eines Führungsdrahtes gelang keine Passage. Schwere Komplikationen waren nicht zu verzeichnen. In zwei Fällen wurde eine BougieCap im Magen verloren, woraus keine klinischen Beschwerden resultierten.

Schlussfolgerung Die endoskopische Behandlung von gutartigen Ösophagusstenosen mit der BougieCap ermöglicht eine direkte optische Kontrolle des Bougierungsvorgangs und der entstehenden Schleimhauteinrisse. Dies könnte eine noch präzisere, an die Stenose adaptierte, endoskopische Behandlung ermöglichen. Die klinischen Symptome der Dysphagie besserten sich im follow-up. Die Verwendung eines Führungsdrahtes scheint in speziellen Fällen (z. B. sehr hochgradige Stenosen, Verwendung eines Pädiaterendoskops) sinnvoll zu sein.

KV 424 Gastrische POEM (G-POEM): Effektivität und Sicherheit in einer deutschen Pilotserie

Autoren [Manner H¹](#), [Cornelius C¹](#), [Rey J²](#), [Masri-Zada R¹](#), [Kiesslich R²](#)

Institut 1 Klinikum Frankfurt Höchst, Innere Medizin 2, Frankfurt, Deutschland; **2** Helios HSK Wiesbaden, Innere Medizin II, Wiesbaden, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1669062](#)

Einleitung Zum neuen Verfahren der gastrischen POEM (G-POEM) existieren bisher nur wenige Daten. Es stellt sich die Frage, ob die G-POEM bei Magenentleerungsstörungen mit Pylorospasmus eine effektive und sichere Erweiterung des therapeutischen Armamentariums darstellen kann.

Methodik Patienten mit klinisch, endoskopisch und szintigraphisch nachgewiesener Magenentleerungsstörung bei Pylorospasmus und wiederh. endoskop. Therapie mittels Ballondilatation und BoTox-Injektion wurden mittels G-POEM therapiert. Technischer Erfolg, Komplikationen, klinischer Erfolg sowie die Notwendigkeit einer erneuten endoskopischen Th. wurden evaluiert.

Ergebnisse Von 11/2016 bis 02/2018 wurden insgesamt 8 Pt. mittels G-POEM behandelt (6 w, 2 m; HSK $n = 7$; F-Höchst $n = 1$). Die Ursache des Pylorospasmus waren Vagusläsionen nach Funduplicatio ($n = 3$), thoraxchirurgischer OP ($n = 1$) bzw. Ösophagusresektion ($n = 3$) sowie in einem Fall eine MS. Die Inzision und Tunnelung erfolgte bei 5–6 Uhr 3–5 cm präpylorisch mit einem ESD-Messer mit integrierter Unterspritzungsfunktion (Intubationsnarkose, CO₂, Endo Cut Q und Spray Coagulation, periinterventionelle Antibiose. Die Pyloromyotomie gelang in allen Fällen (Darstellung und Durchtrennung des Pylorusrings; technischer Erfolg 100%). Die Rate an Minor komplikationen betrug 2/8 (25%; 1 x Schüttelfrost ohne Fieber, 1 x abd. Schmerzen und Übelkeit mit Therapiebedarf am Tag der Therapie nach Pneumoperitoneum). Majorkomplikationen fanden sich keine. 6/8 Pt. erhielten mind. 1 FU-Untersuchung (mittlerer FU 5,5 \pm 4 Mo.; Spanne 3–12). Alle Patienten zeigten eine Beschwerdeverbesserung nach 3 Monaten. 1/8 Patienten (12,5%) berichtete eine erneute Beschwerdezunahme unterhalb des Niveaus vor G-POEM nach 5 Monaten. Die Patientin profitierte klinisch von einer erneuten endoskopischen Therapie (Ballondilatation, BoTox-Injektion).

Schlussfolgerungen Die G-POEM erwies sich in dieser Serie als effektive und sichere Therapieoption bei Magenentleerungsstörungen mit Pylorospasmus. Eine erneute Beschwerdezunahme, die endoskopisch therapiert werden konnte, wurde bei einer Patientin beobachtet. Ein längeres FU und größere Serien sind abzuwarten, um die Wertigkeit endgültig klären zu können.

KV 425 Pankreasheterotopie – Eine seltene Ursache des chronischen Magenulkus

Autoren [Herzberg J¹](#), [Strate T¹](#), [Honarpisheh H¹](#)

Institut 1 Krankenhaus Reinbek St. Adolf-Stift, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Reinbek, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1669063](#)

Einleitung Heterotopes Pankreasgewebe ist selten und meist klinisch stumm. Aufgrund des häufig klinisch inapparentem Verlauf variieren die Daten zur Inzidenz deutlich.

Wenn diese Heterotopien jedoch zu klinischen Auffälligkeiten führen, entstehen lageabhängige Symptome. Unter anderem wurden bereits Pankreatitiden, rezidivierende Blutungen oder Magenaustrittsstörungen durch dieses Gewebe beschrieben.

Methodik Der vorliegende Fall beschreibt einen 24-jährigen Patienten mit einer in der Muscularis propria des Magens unmittelbar präpylorisch gelegene Pankreasheterotopie, die zu einer Pylorusstenose und rezidivierenden Ulzera des Magens geführt hat.

Ergebnisse Die durch die Schwellung aufgetretene Magenaustrittsstörung und die rezidivierenden Schmerzen führten bei dem Patienten zu mehrfachen Gastroskopien und zahlreichen Biopsien ohne histologisch wegweisendes Ergebnis. Die Pylorusstenose wurde insgesamt fünf Mal mittels Ballon ohne bleibenden Behandlungserfolg dilatiert.

Im Rahmen einer der durchgeführten Biopsien zeigte sich eine chronische Entzündung mit spindelzellulären Anteilen, sodass in Zusammenschau der Befunde und bei Verdacht auf einen malignen Prozess nach Tumor-Board-Beschluss eine distale Gastrektomie mit Anlage einer Gastroenterostomie durchgeführt wurde.

In der Histologie zeigte sich unerwartet eine Pankreasheterotopie ohne Malignitätshinweis als ursächlich für den raumfordernden Prozess und die chronischen Ulzera.

Schlussfolgerung Dieser Fall zeigt erneut, dass die Präsentation von den meist klinisch inapparent verlaufenden Pankreasheterotopien sehr unterschiedlich sein kann. Sie sollte daher bei unklaren Befunden auch bei fehlender histologischer Sicherung stets als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

In der Fachliteratur sind bislang nur einzelne Fälle von chronischen Magenulzera auf Grundlage einer intragastralen Pankreasheterotopie beschrieben.

Ein solcher Befund bei einem Patienten unter 30 wird nach unseren Kenntnissen in diesem Case Report zum ersten Mal beschrieben.

KV 426 Obstacles facing gastrointestinal endoscopy in a resource-limited setting

Autoren Ebigbo A¹, Schlander M¹, Anigbo G², Ijoma U³, Messmann H¹
Institute 1 Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; 2 Enugu State University Teaching Hospital, Enugu, Nigeria; 3 University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu, Nigeria

DOI 10.1055/s-0038-1669064

Introduction Gastrointestinal endoscopy is becoming more available in resource-limited settings. A team of doctors and nurses from the endoscopy unit of the Department of Gastroenterology in Augsburg performed four endoscopy training workshops in Enugu, southeastern Nigeria. Highlights of the training workshops and challenges facing the proper implementation of endoscopy in a resource-limited setting are demonstrated.

Methods Four training workshops were held in two tertiary care institutions in Enugu: Enugu State University Teaching Hospital (ESUTH) and University of Nigeria Teaching Hospital (UNTH). Endoscopists and nurses were trained in a hands-on manner. Major obstacles facing the implementation and development of GI-endoscopy in a resource-limited setting in Africa were identified.

Results A total of 100 examinations were performed together with the endoscopists and nurses of the endoscopy units of both institutions. Endoscopists and nurses were trained in basic gastroscopy and colonoscopy as well as in manual cleaning and disinfection/sterilization of endoscopes with Natriumpercarbonat. Manual cleaning and sterilisation were based on recommendations of the „Robert Koch Institut“. The most common endoscopic findings were esophageal varices and peptic ulcer disease due to the high incidence of Hepatitis B and Helicobacter pylori infections respectively. Major obstacles facing endoscopy were scarcity of clean drinking water, erratic electric power supply, lack of equipment for cardiorespiratory patient monitoring and lack of equipment and expertise for therapeutic procedures. Finally, lack of immunohistochemistry led to insufficient work-up of biopsy samples.

Conclusion Gastrointestinal endoscopy is not just feasible but also necessary in resource-limited settings in African countries. However, economic factors, especially lack of equipment and infrastructure, are still limiting the further development of endoscopy in these countries.

KV 427 Ergebnisse der Koloskopie-Vorbereitung mit PEG-Ascorbat (Moviprep®) – „real world“-Daten einer prospektiven Studie

Autoren Schatke A¹, Schneider A^{1,2}, Gemeinhardt M^{1,3}, Gundling F¹, Schepp W¹

Institut 1 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland; 2 Gastro-Praxis Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland; 3 Gastroenterologische Facharztpraxis, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669065

Einleitung Eine optimale Darmvorbereitung ist für die Durchführung einer validen koloskopischen Untersuchung essenziell. 2 Liter-PEG + Ascorbat (Moviprep®) wird seit 2006 in Deutschland vertrieben und hat in kontrollierten Studien dem konventionellen 4-Liter-PEG-Regime vergleichbare Ergebnisse gezeigt.

Ziele Ziel unserer Studie war es, die Ergebnisse der Vorbereitung mit PEG-Ascorbat im klinischen Alltag zu dokumentieren. Das Präparat wurde im Split-dose-Regime mit der 1. Hälfte der Dosis am Vorabend und der 2. Hälfte am Morgen des Untersuchungstages verwendet.

Methodik 219 Patienten wurden prospektiv im Rahmen der Routine-Vorbereitung zur Koloskopie mit Moviprep untersucht. Zielvariablen waren die Sauberkeit des Kolons (Ottawa Bowel Preparation Scale, OBPS) und mögliche Elektrolytverschiebungen durch Messung der Serumwerte für Na, K, Cl und

die Osmolalität. Zudem wurde die Menge getrunkenen Moviprep® sowie zusätzlicher freier Flüssigkeit dokumentiert.

Ergebnis 191 Patienten gingen in die per-protocol-Analyse ein (Alter median 62 Jahre (22–89 Jahre), 92 w/99 m). Der OBPS war bei 110 (57,6%) der Patienten 0–3 (exzellent), bei 41 (21,5%) 4–6 (gut – ausreichend) und bei 40 (20,9%) ≥7 (unzureichend). Im Median wurden 4,6 Liter Flüssigkeit (Moviprep® + freie Flüssigkeit) von den Patienten getrunken. Bei 13 Patienten wurde ein Abfall der Natrium-Konzentration um ≥5 mmol/l nach Abschluss der Vorbereitung gegenüber den Ausgangswerten dokumentiert, der höchste mit 9 mmol/l auf 129 mmol/l. Alle diese Patienten hatten mehr als 4 Liter Gesamtmenge, maximal 8,2 Liter, getrunken. Es bestand eine positive Korrelation der Trinkmenge mit dem Δ (nach vs. vor der Vorbereitung) des Serum-Natriums und der Osmolalität. Die Trinkmenge korrelierte auch moderat mit dem OBPS.

Schlussfolgerung Zirka 80% aller Patienten erreichten in dieser Untersuchung eine suffiziente Sauberkeit des Kolons bei der Vorbereitung zur Koloskopie mit PEG-Ascorbat. Um relevanten Elektrolytverschiebungen vorzubeugen, sollte die empfohlene Trinkmenge eingehalten werden. Ein unbefriedigendes Reinigungsergebnis nach einem Teil der Vorbereitung könnte Patienten veranlassen, mehr zusätzliche Flüssigkeit als empfohlen zu trinken. Dies führt jedoch nicht zu besseren Sauberkeitsresultaten.

KV 428 Sind OTS-Clips am Kolon effektiv und sicher? Evidenz-Generierung von endoskopischen Innovationen durch GKV-Routinedaten

Autoren Horenkamp-Sonntag D¹, Liebentraut J¹, Engel S¹, Koop H²
Institut 1 WINEG, Hamburg, Deutschland; 2 ehem. Helios Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669066

Einleitung Seit Kurzem steht für endoskopische Therapien ein größerer Clip zur Verfügung, der auf das Endoskop aufmontiert ist (Over The Scope Clip; OTSC) und mehr Gewebe und tiefere Wandanteile greift. Gerade für einen Einsatz am Kolon gibt es bisher nur wenige Daten, die zudem aus hochspezialisierten Zentren stammen.

Ziele Es soll der Einsatz von OTSCs am Kolon bzgl. Indikation, Patientencharakteristika, Outcome und Komplikationen in der Versorgungswirklichkeit evaluiert werden.

Methodik Auf Basis von sektorenübergreifenden GKV-Routinedaten (>10 Mio. TK-Versicherte) wurden Patienten identifiziert, bei denen im Zeitraum 2015–2018 im Rahmen einer Koloskopie ein OTSC (OPS-Code 5469s3) platziert wurde. Anhand weiterer Codes aus den unterschiedlichen Leistungssektoren (u.a. ICD, EBM, OPS) wurden die mutmaßlichen Indikationen identifiziert: (iatrogene) Perforation [Gruppe-1], Polypektomie [2], Blutung [3] und Sonstige [4]. Anschließend wurde der postinterventionelle Verlauf datentechnisch analysiert.

Ergebnis OTSCs am Kolon kamen bei 348 Patienten (Ø Alter 67 Jahre, 60% Männer) zur Anwendung, wobei der Einsatz über die Jahre zunahm. Den postinterventionellen Verlauf gibt Tab. 1 wieder. Operationen jenseits von 30 Tagen nach Clip-Setzung erfolgten überwiegend zur Therapie der Grundkrankheit (Karzinom, Divertikulitis etc.). Postinterventionell sind 30 Patienten verstorben, der Zeitabstand zum Clip-Datum betrug im Mittel 336 (3–935) Tage.

Schlussfolgerung In der Versorgungsrealität wird der OTSC vor allem bei Polypektomien und iatrogenen Perforationen eingesetzt. Die hier vorgelegten Daten unterstützen erste Befunde, dass eine Anwendung des OTS-Clips am Kolon sicher ist und im Falle iatrogenen Komplikationen bei geeigneten Fällen Operationen („Goldstandard“) vermieden werden können. Hierbei sind aber die Limitationen von GKV-Routinedaten (u.a. unzureichende Detaillierungen von ICD-Diagnosen, nicht exakte zeitliche Abgrenzung) zu berücksichtigen.

Tab. 1 postinterventioneller Verlauf bei OTS-Clips am Kolon

Gruppen-Einteilung	Kollektiv-Größe		Tod (≤100 Tage)		erneute endoskopische Intervention (≤10 Tage)		erneute endoskopische Intervention (≤100 Tage)		abdominelle Operation (≤10 Tage)		abdominelle Operation (≤100 Tage)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gruppen-Nr.	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
(1) Perforation	58	16,7%	1	1,7%	3	5,2%	4	6,9%	4	6,9%	13	22,4%
(2) Polypektomie	210	60,3%	3	1,4%	8	3,8%	28	13,3%	4	1,9%	13	6,2%
(3) Blutung	34	9,8%	5	14,7%	4	11,8%	7	20,6%	2	5,9%	3	8,8%
(4) Sonstige	46	13,2%	0	0,0%	1	2,2%	4	8,7%	2	4,3%	12	26,1%
total	348	100%	9	2,6%	16	4,6%	43	12,4%	12	3,4%	41	11,8%
	Σ		Σ		Σ		Σ		Σ		Σ	

KV 429 Neue endoskopische Resektionstechnik zur en bloc Resektion für Läsionen bis 30 mm (EMR+)

Autoren Meier B¹, Caca K¹

Institut 1 Klinikum Ludwigsburg, Gastroenterologie, Ludwigsburg, Deutschland

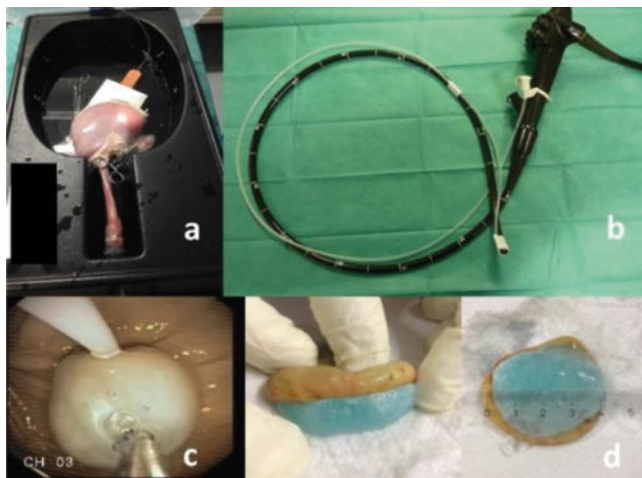
DOI 10.1055/s-0038-1669067

Einleitung Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) gilt als Standardverfahren für die endoskopische Resektion (ER) mukosaler intestinaler Neoplasien. Bei einer Läsionsgröße >20 mm liegt die en bloc Resektionsrate allerdings unter 40%. Für Läsionen >20 mm mit dringend erforderlicher en bloc/R0-Resektion steht die endoskopische Submukosadisektion (ESD) zur Verfügung, welche jedoch technisch sehr anspruchsvoll und zeitaufwändig ist und mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert ist. Eine submukosale Injektion ist wesentlicher Bestandteil beider Techniken, bei längerer Eingriffsdauer wird das so erzeugte Polster jedoch zunehmend absorbiert.

Ziele Entwicklung einer neuen, technisch einfachen und schnell durchführbaren endoskopischen en bloc Resektionstechnik für Läsionen bis 30 mm.

Methodik Die Technik wurde am explantierten Schweinemagen entwickelt. Der Schweinemagen wurde in ein Simulationsmodell integriert, so dass er der Endoskopie zugänglich war. Ein additiver Arbeitskanal wurde auf ein Standardgastroskop montiert und zur Führung der Resektionsschlinge verwendet. Der Arbeitskanal wurde für einen Greifanker verwendet. Zur Injektion wurde eine neue Substanz verwendet, dessen Viskosität temperaturabhängig ist. Nach Injektion geliert diese bei Körpertemperatur rasch aus und bildet ein über Stunden stabiles Resektionspolster. Die Sicherheit dieser Substanz wurde im Tierversuch bereits belegt. Für die Resektion wurden Greifanker und Resektionsschlinge simultan verwendet (Abb. 1). Es wurden zwei Versuchsreihen mit je 11 Resektionen angefertigt.

Ergebnis Die en bloc Resektate waren durchschnittlich ca. 30 × 26 × 11 mm groß (maximal 40 × 33 × 14 mm). Die gesamte Prozedurenzeit lag durchschnittlich zwischen 6–7 Minuten. Perforationen traten nicht auf.



▶ Abb. 1 a: Modell b: zusätzlicher Arbeitskanal c: 11 Uhr: Schlinge 17 Uhr: Anker d: Resektat

Schlussfolgerung EMR+ ist eine technisch einfache und schnell durchzuführende Technik zur en bloc Resektion für Läsionen bis 30 mm. Eine weitere Untersuchung der Technik in vivo ist erforderlich.

KV 430 Amyloidose – Diagnostik durch Full-Thickness Resection Device (FTRD)

Autoren Braun A¹, Dawson H²

Institut 1 SRO Langenthal, Gastroenterologie/Hepatology/Endoskopie, Langenthal, Schweiz; 2 Institut für Pathologie – Universität Bern, Bern, Schweiz

DOI 10.1055/s-0038-1669068

Einleitung Fibrilläre Amyloidproteine betreffen bei einer Amyloidose den Gastrointestinal Trakt. Für die histologische Diagnostik sind Gefäße in der Submukosa und Lamina muscularis propria notwendig. Das FTRD System (Ovesco) führt eine Vollwandexzision im Kolon und Rektum durch. Die Transsektion der Darmwand erfolgt erst, nachdem sie an der Zielstelle sicher verschlossen ist.

Ziel Diese Untersuchung beschreibt die endoskopische Gewebeentnahme zur Diagnose/Ausschluss einer Amyloidose mittels FTRD.

Methodik Innerhalb von zwei Jahren (2015 bis 2017) wurden bei 12 ambulanten Patienten (Median 73 Jahre; 29–81 Jahre; m = 7; w = 5) mit V.a. Amyloidose eine Rektum-Vollwandexzision mittels FTRD durchgeführt. Bei alle 12 Patienten erfolgte in leichter Sedierung eine Sigmoidoskopie. Die Rektum-Vollwandexzision erfolgte im oberen Rektumdrittel zwischen 14 und 18 cm ab ano. Alle FTRD-Anwendungen wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt.

Ergebnis Bei allen 12 Patienten konnte eine erfolgreiche FTRD-Anwendung mit Rektum-Vollwandexzision erreicht werden. Keine endoskopische Untersuchung dauerte länger als 20 Minuten. Alle 12 Patienten konnten unmittelbar nach der Intervention mit dem Kostenaufbau beginnen und zeigten einen komplikationslosen weiteren Verlauf. Bei allen 12 histologischen Untersuchungen konnte eine eindeutige Diagnose gestellt werden. Bei 7 der 12 Patienten (m = 5, w = 2) zeigten sich Amyloidablagerungen in kleinen Gefäßen innerhalb der Lamina muscularis propria und in der Submukosa.

Schlussfolgerung Die Anwendung des FTRD-System in der Diagnostik bei gastrointestinaler Amyloidose ist eine sichere und sehr effektive Methode, mit eindeutiger Diagnosestellung am entnommenen Rektum-Vollwand-Präparat. Die Anwendung des FTRD ist mit einer kurzen Untersuchungszeit verbunden.

KV 431 Insbesondere viszeralchirurgisch relevante Verletzungen bei kriegerischen Auseinandersetzungen der Gegenwart (syrischer Bürgerkrieg) und ihre adäquate Versorgung unter Notfallbedingungen sowie limitierten Ressourcen (ein repräsentativer fallbasierter Überblick)

Autoren Mhanna M¹, Meyer F², Hallou Z³

Institut 1 Zahi-Azrak Hospital, Dept. of Thoracic and Vascular Surgery, Lattakia, Syrien, Arabische Republik; 2 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Fachbereich Gefäßchirurgie, Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669069

Ziel Repräs. Fallserie kriegerisch bedingten Verletzg.-Musters, chir. Versorgg.-Profils & gewonnener klin. Managementerfahrng. aus Syrienkonflikt mit ak./aufgeschoben dringl./protrahiertem chir. Versorgg.-bedarf b. limitierten Ressourcen.

Fälle: 1) Schussverletzg. li-thorakal mit Lungenkollaps. Op: Thorakotomie, Pleurektomie z. besserer Lungenausdehnng. entspr. d. Atemexkursion. Patient tolerierte Op gut & genas zeitgerecht.

2) Schusswunde re Hals – CT-A: Kollaps li/Verletzg. re Lunge/Pneumothorax bds./Halsemphysem. Op: Thoraxdrainage li&re, Präparation von re Hals entl. d. Schusskanals durch Schilddrüse zu Tracheaverletzg. (2./3. Spange), li Schilddr.-Lappen nach prox. freipräpariert, Rekonstruktion d. subtotal durchtrennten Ösophagus & Tracheahinterwand (Muskel gerader Halsm'tur z. Prävention ös.-trach. Fistel dazwischen platziert). 4. postop. Tag: ARDS mit Fistel bronchial-re&li. Mittels forcierter Int.-Med. (teils fast ¼-stündl. Absaugen!) sukzessive Besserg. bis zu Entlassg.

3) Schussverletzg. v. Glutealregion re nach prox.-li bis zur Spina (vorherige Kolostomaanlage). MR-A: Ps.-Aneurysma d. A. glutealis sup. direkt nach Abgang in der Fossa. Notfall-Op wg. Blutg. mit Darstellg. d. Ps.-Aneurysmas unter Schong. d. N. ischiadicus, Art.-Umstechg. mittels 3×0 Prolene & Betaisodonasulg.

4) Schwer atmender Pat. mit V.a. Pneumonie, bestätigt durch CT (anamnestisch: Thoraxtrauma bejaht & Messerstich vor 6 Jahren/subjektiv: Hustenanfälle & Thoraxschmerzen sowie Dyspnoe & Obstipation/Appetitlosigkeit), sowie Zwerchfellruptur. Op: Reposition der Bauchorgane & Rekonstruktion d. Zwerchfells mittels fortl. Faden & Thoraxdrainage – regelrechtes Outcome.

5) Schussverletzg. im Brustkorb & manifester Hämatothorax li – Projektil interaortocaval nahe Ös.-Hinterwand. Op: Thoraxdrainage & Medianlaparotomie, Freipräparation d. ös.-gastr. Übergangs, unter Rö-Durchl.-Kontrolle Projektillokalisierung./-bergg. (Einkerbg. re Zw.-Fellschenkels), antisept. Spülung, Drainage, Rekonvaleszenz.

Der Anspruch einer suff. (viszeral-/thorax-)chir. Versorgg. v. kriegsbedingten Verletzten nach entspr. Triage ist etablierter Bestandteil eines Lazarett-basierenden Op-Profiles, weshalb adäqu. chir. Expertise vorzuhalten ist auch noch weit über ein mögl. Kriegsende hinaus.

Endoskopische Diagnostik und Therapie am biliären System

Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:28, 21b

KV 432 „ERC Clip With Line“ – Retrospektive Fallserienbetrachtung einer Technik zur Luxation und Erleichterung der Kanülierung der Papilla vaterie bei großen Duodenaldivertikel

Autoren Horn A¹, Meves V¹, Bartholomé B¹, Stiehr V¹, Hochberger J¹

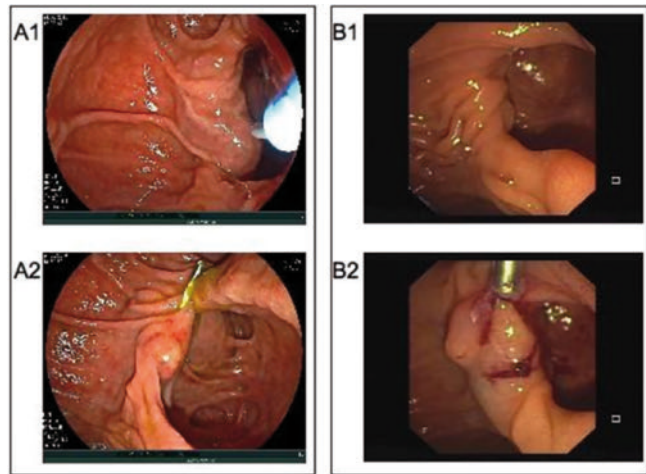
Institut 1 Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Lehrkrankenhaus der Charité, Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie, Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669070

Einleitung Duodenaldivertikel (DD) sind Duodenalektasien, die in bis 20% der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikografien (ERCP) beschrieben werden. Große DD mit intradivertikulär gelegener Papilla vateri (PV) haben eine deutlich geringere Inzidenz, können jedoch die Darstellung und Behandlung der Gallenwege (GW) erschweren und zeigen signifikant höhere Komplikationsraten. 2016 wurde durch unsere Gruppe i.R. eines Methodentransfers von der ESD, die ERC Clip With Line Technik (ECLT) entwickelt. Zur Visualisierung der PV bei großen DD wird über einen am Divertikelsteg applizierten Clip, Zahnseide befestigt und diese über den Mund ausgeführt. So kann durch Traktion auf den Divertikelsteg die PV leichter visualisiert und kanüliert werden (Abb. 1).

Ziele Therapieerfolg und Komplikationsrate der ECLT, als Machbarkeitsstudie.
Methodik Retrospektive Fallserienbetrachtung der zwischen 24.8.16 bis 27.4.18 durchgeführten ECLT.

Ergebnis Die ECLT wurde bei 4 Patienten angewandt (3 Frauen), wo die primäre Kanülierung der GW bei großem DD mittels Standard-Techniken frustan war. Mittleres Patientenalter 78,5 Jahre (Min. 64a; Max. 88a; SD 10,3). Mittlere Untersuchungszeit 149 min (Min. 40 min; Max. 235 min; SD 80,8). Mittlere Hospitalisierung nach ECLT 3,75 Tage (Min. 2 d; Max. 5 d; SD 1,5). Die Kanülierung der GW gelang in allen Fällen. Es traten keine Komplikationen auf. Sehr

erfahrene (mehr als 10000 ERCs), erfahrene (mehr als 5000 ERCs) und unerfahrenen Untersuchern (mehr als 200 ERCs) führte die ECLT durch.



► Abb. 1 Pat. A1 vor ECLT, A2 nach ECLT mit sichtbarer PV; Pat. B1 vor ECLT, B2 nach ECLT mit sichtbarer PV

Schlussfolgerung Die ECLT zeigt sich hier als sichere Methode. Die ECLT ist einfach durchzuführen/zu erlernen. Es ist eine kostengünstige Methode um die PV bei großen DD zu visualisieren/Interventionen durchzuführen. Trotz des positiven Trends ist bei der geringen Fallzahl eine größere Untersuchungszahl und Prozeduren nach standardisiertem Protokoll nötig um sichere Aussagen hinsichtlich Erfolgsrate, Komplikationen und ggf. verkürzter Prozedurzeit zu treffen.

KV 433 Technische Durchführbarkeit der direkten Cholangioskopie mit dem SpyGlass™ DS

Autoren Küchle M¹, Weigand K¹, Mehrl A¹, Zuber-Jerger I¹, Müller-Schilling M¹, Kandulski A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669071

Die Cholangioskopie bietet die Möglichkeit der direkten Visualisierung der Gallenwege für biliäre Diagnostik und therapeutische Intervention.

Im Folgenden werden unsere Erfahrungen bezüglich der technischen Durchführbarkeit einer Cholangioskopie nach 21 Monaten Einsatz des SpyGlass™ DS dargelegt.

Retrospektive monozentrische Analyse aller Cholangioskopien mittels SpyGlass™ DS im Zeitraum April 2016-Dezember 2017 am Universitätsklinikum Regensburg.

180 Untersuchungen wurden an 117 Patienten durchgeführt (Alter: 7 – 96 y). Die Untersuchungsindikation bestand in der Abklärung oder Therapie biliärer Stenosen, Konkrementen oder Blutung bzw. Kontrolle nach biliärer Intervention. In 4 Fällen wurden die Zielstrukturen über eine einliegende PTCD erreicht.

Als definierte Zielstrukturen wurden der mittlere und proximale Ductus choledochus (DHC), sowie die intrahepatischen Gallenwege in über 92% der Fälle erreicht. Der distale DHC war nur in 84% der Fälle visuell adäquat darstellbar, in nur 57% der Untersuchungen (8/14 Fällen) war eine gezielte Biopsie möglich. Im mittleren und proximalen DHC konnte in 83% (5/6), respektive 95% (20/21) der Fälle unter Sicht biopsiert werden.

In 125 Fällen (70%) erfolgte eine diagnostische Untersuchung, in 39 Fällen (22%) eine therapeutische Cholangioskopie und in 16 Fällen (9%) wurde sowohl aus diagnostischer als auch therapeutischer Indikation cholangioskopiert. Es wurden 24 Interventionen mit elektrohydraulischer Lithotrypsie durchgeführt, die in 20 (83%) Fällen zur vollständigen Entfernung der Konkrementen

fürten. In 31 Fällen erfolgte eine cholangioskopisch kontrollierte Einlage zur nachfolgenden Radiofrequenzablation (5 Fälle), Bougierung, Dilatation oder Stentanlage, welche in 27 Fällen (87%) gelang.

155 Untersuchungen (86%) gelangen komplikationslos. In 18 Fällen (10%) trat eine Cholangitis auf, in 5 Fällen (3%) eine postinterventionelle Blutung, in einem Fall eine Pankreatitis und in einem Fall eine duodenale Perforation. Die Cholangioskopie mittels SpyGlass™ DS bietet eine sichere technische Anwendbarkeit für direkte biliäre bildgebende Diagnostik und therapeutische Intervention. Im distalen DHC ist die visuelle und histopathologische Beurteilbarkeit eingeschränkt. Die häufigste Komplikation ist die Cholangitis.

KV 434 Sensitivität und Spezifität zur Detektion zentraler und distaler biliärer Malignome in der direkten Cholangioskopie mit dem SpyGlass™ DS – monozentrische Analyse

Autoren Kühle M¹, Kandulski A¹, Mehrl A¹, Zuber-Jerger I¹, Müller-Schilling M¹, Weigand K¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669072

Von der Cholangioskopie wird aufgrund der direkten Visualisierung großes Potential bezüglich der Diagnostik biliärer Malignome erwartet.

Im Folgenden werden unsere Erfahrungen nach 21 Monaten Einsatz des SpyGlass™ DS dargelegt.

Retrospektive monozentrische Analyse aller Cholangioskopien mittels SpyGlass™ DS im Zeitraum April 2016–Dezember 2017 am Universitätsklinikum Regensburg, bei V. a. biliäres Malignom Nachbeobachtung und Follow-up für mindestens 90 Tage.

Insgesamt wurden 180 Cholangioskopien an 117 Patienten (Alter 7 – 96 Jahre) durchgeführt. In 86 Untersuchungen (48%) wurden Biopsien entnommen (unter Sicht minimal 8 Biopsien). Davon wurden bei technisch nicht einstellbarer Pathologie im distalen Ductus choledochus in 8 Fällen ungezielte Biopsien entnommen, 9 mal wurde eine alleinige Bürstenzytologie durchgeführt. Bei 34 Patienten wurde cholangioskopisch der Verdacht auf ein Malignom geäußert, wobei bei 10 Patienten der Verdacht in Verlaufsuntersuchungen revidiert wurde. Es handelte sich jeweils um ausgeprägte Entzündung. Ein Patient entzog sich der geplanten Kontrolluntersuchung. Bei 13 Patienten konnte mittels cholangioskopischer Biopsieentnahme ein biliäres Malignom gesichert werden. Bei 11 Patienten wurde der cholangioskopisch hochgradige Verdacht auf ein biliäres Malignom bei negativen cholangioskopischen Biopsien durch eine chirurgische Exploration gesichert. In einem Fall wurde eine Highgrade-Neoplasie der Papille bei instabiler Position des SpyGlass™ DS cholangioskopisch als entzündliche Veränderung beschrieben und erst histologisch in der blind gewonnenen Biopsie diagnostiziert. Auf die Untersuchungszahlen bezogen ergibt sich so insgesamt eine Sensitivität und Spezifität der cholangioskopischen Einschätzung von jeweils 87%.

Die Cholangioskopie mittels SpyGlass™ DS bietet durch die direkte Visualisierung von biliären Pathologien eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Untersuchung auf biliäre Malignome. Um die diagnostische Güte der unter Sicht gewonnenen Biopsien zu verbessern, sowie allgemeingültige Standards entwickeln zu können sind prospektive Studien notwendig.

KV 435 Nutzen und Risiken der modularen digitalen Cholangioskopie für die Diagnostik und Therapie von Gallenwegserkrankungen

Autoren Bokemeyer A¹, Lenze F¹, Gross D¹, Nowacki T¹, Bettenworth D¹, Schmidt H¹, Ullerich H¹

Institut 1 Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669073

Einleitung Zur Diagnostik und Therapie von Gallenwegserkrankungen steht seit kurzer Zeit ein modulares digitales Cholangioskop zur Verfügung. Das Spyglass™ DS-Cholangioskop zeichnet sich durch eine deutlich höhere Bildauflösung im Vergleich zum bisherigen fiberoptischen Spyglass-Cholangioskop aus.

Ziel In dieser Studie sollen der Nutzen und die Risiken der neuen Spyglass-DS-Cholangioskopie untersucht werden.

Methodik Retrospektive monozentrische Auswertung aller Patienten (n = 50), die über 2 Jahre mittels Spyglass-DS-Cholangioskopie am Universitätsklinikum Münster untersucht wurden.

Ergebnisse Insgesamt wurden 50 DS-Cholangioskopien ausgewertet. Die häufigsten Indikationen waren ätiologisch unklare Gallengangsstenosen (62,0%) oder die komplexe Cholangiolithiasis (26,0%). Final wurde bei 36,0% der Patienten eine maligne und bei 64,0% der Patienten eine benigne Gallenwegserkrankung diagnostiziert.

In der cholangioskopischen Beurteilung der Gallengänge konnten bei 17 Patienten (34,0%) optische Malignitätszeichen beschrieben werden (Sensitivität 94,4%, Spezifität 100,0%, positiv-prädiktiver Wert [PPW] 100,0% und negativ-prädiktiver Wert [NPW] 97,0%). Bei 19 Patienten (38,0%) wurden Cholangioskopie-geführte Biopsien durchgeführt. Vergleichend zur cholangioskopischen Beurteilung konnten Malignome biopsisch mit einer niedrigeren Sensitivität von 63,6% und einer Spezifität von 80,0% bei einem PPW von 87,5% und einem NPW von 50,0% detektiert werden. Bei 7 Patienten wurde eine Lithotripsie (Erfolgsrate 100%) und bei 5 Patienten eine Cholangioskopie-gesteuerte Stenosesondierung mit Prothesenimplantation (Erfolgsrate 60%) durchgeführt. Untersuchungsbedingte Komplikationen wie eine Pankreatitis, eine Cholangitis oder eine transfusionspflichtige Blutung traten bei 6 Patienten (12,0%).

Schlussfolgerung Modulare Cholangioskope mit digitaler Bildtechnik sind sowohl in der Diagnostik als auch zur Therapie von Gallenwegserkrankungen effektiv. Aufgrund der relativ hohen Komplikationsrate sollte die Spyglass-Cholangioskopie jedoch nur bei ausgewählten Patienten eingesetzt werden.

KV 436 Retrospektiver Vergleich verschiedener Modalitäten zur transpapillären endoskopisch invasiven Diagnostik malignitätsverdächtiger Gallengangsstenosen

Autoren Pörner D¹, Kaczmarek DJ¹, Heling D¹, Hausen A¹, Mohr R¹, Hüneburg R¹, Nattermann J¹, Strassburg CP¹, Weismüller TJ¹

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669074

Einleitung Die definitive Diagnose malignitätssuspekter Gallengangsstenosen wird vor Tumorresektion oder Chemotherapie oft gewünscht. Für die endoskopische Diagnostik mittels Bürstenzytologie (BC) als auch transpapillärer Zangenbiopsie (FB) stellt dies aber nach wie vor eine Herausforderung dar.

Ziel Vergleich der verschiedenen Diagnosemodalitäten (BC vs. verschiedenen Zangentypen oder Kombination der Verfahren) hinsichtlich der Sensitivität (Sens.) und des negativen Vorhersagewertes (NPV).

Methodik Mittels standardisierter Datenbankrecherche wurden alle Patienten identifiziert, bei denen im Zeitraum 1.1.2010 bis 31.5.2017 eine endoskopisch retrograde Cholangiografie (ERC) mit BC und/oder FB bei malignitätssuspekter Gallengangsstenose erfolgte. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit end-

gültiger Diagnosesicherung oder einem follow-up von mindestens 6 Monaten. Der Einfluss von Tumorart und -lokalisation, endoskopischer Technik und Vortherapie wurde analysiert.

Ergebnis Es wurden 185 Patienten ausgewertet, bei denen insgesamt 310 ERC erfolgt waren. Bei 135 Patienten lag eine maligne Stenose vor (u.a. 81 Cholangiokarzinome (CCA) und 32 Pankreaskarzinome (PCA)). Die FB erbrachte eine signifikant höhere Sens. als die BC (41% vs. 15%, $p = 0,01$) bei einem NPV von jeweils 37%. Die Sens. beider Verfahren war beim CCA höher als beim PCA (BC 21% u. FB 49% vs. BC 13% u. FB 29%). Für Strikturen im Bereich der beiden Hepatici (proximal des Hilus) wies die FB eine Sens. von 83% und einen NPV von 89% auf vs. 20% und 38% im prox. DHC ($p = 0,035$). Durch Wiederholung der Eingriffe (2 ERC bei 57 Patienten, 3 ERC bei 31, 4 ERC bei 19) konnte insgesamt die Sensitivität der FB auf 51% und der NPV auf 44% gesteigert werden. Weder die Größe der verwendeten Zange noch eine Vortherapie mit bereits erfolgter Papillotomie oder einliegendem Stent hatten einen signifikanten Einfluss.

Schlussfolgerung In unserem Zentrum stellte sich die Zangenbiopsie als das diagnostisch aussagekräftigere Verfahren heraus, insbesondere bei intrahep. CCA. Nichtsdestrotz sollte bei negativem Ergebnis aber fortbestehendem Malignomverdacht die Diagnostik zeitnah wiederholt werden und bei insgesamt insuffizientem NPV im Zweifelsfall auch eine operative Diagnosesicherung angestrebt werden.

KV 437 Erleichtert die digitale modulare Cholangioskopie die Sondierung komplexer biliärer Stenosen?

Autoren Bokemeyer A¹, Gross D¹, Nowacki T¹, Bettenworth D¹, Schmidt H¹, Heinzow H¹, Kabar I¹, Ullerich H¹, Lenze F¹

Institut 1 Uniklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669075

Einleitung Die Sondierung komplexer, biliärer Strikturen kann eine Herausforderung sein. Die digitale modulare Cholangioskopie ist seit 2015 verfügbar und erlaubt, bei technischer Handhabung, eine direkte Visualisierung der Gallenwege in hoher Bildqualität.

Ziel Diese Studie analysiert die Effektivität einer gezielten Drahtsondierung komplexer biliärer Strikturen mittels digital modularer Cholangioskopie (Spyglass-DS).

Methodik Für diese monozentrische Analyse wurden 167 Spyglass-DS-Cholangioskopien, die zwischen 2015–2018 durchgeführt wurden, retrospektiv ausgewertet: von diesen wurden nur Untersuchungen eingeschlossen, bei denen der Versuch einer konventionellen Drahtsondierung der biliären Strikturen erfolglos war, sodass eine cholangioskopisch-assistierte Drahtsondierung versucht wurde.

Ergebnisse Insgesamt wurden 30 Spyglass-DS-geführte Drahtsondierungen biliärer Strikturen bei 23 Patienten durchgeführt. Bei 52,2% der Patienten war die Strikturen benigne (davon 75% Lebertransplantations-assoziierte Strikturen) und bei 47,8% maligne (davon 63,6% cholangiozelluläre Karzinome).

Eine Spyglass-DS-geführte Drahtsondierung der biliären Strikturen war in 70% der Untersuchungen erfolgreich. Dabei war die gezielte Drahtsondierung benigner Strikturen signifikant erfolgreicher als maligner Strikturen (88,2% vs. 46,2%; $p = 0,02$). Des Weiteren war die technische Erfolgsrate gezielter Drahtsondierungen bei Erstuntersuchungen tendenziell höher als bei Wiederholungsuntersuchungen (78,3% vs. 42,9%; $p = 0,15$). Komplikationen (Pankreatitis, Cholangitis und Blutung) traten bei 16,7% der Patienten auf.

Schlussfolgerung Bei erfolglosem Versuch einer konventionellen Drahtsondierung von biliären Strikturen, ermöglicht die digitale modulare Cholangioskopie (Spyglass-DS) in der Mehrzahl der Fälle und insbesondere bei benignen Strikturen eine erfolgreiche Sondierung. Dadurch reduziert die Spyglass-DS-Cholangioskopie die Notwendigkeit von invasiveren Verfahren wie perkutan-transhepatischen Eingriffen zur Sondierung komplexer biliärer Stenosen.

KV 438 Ergebnisqualität und ökonomische Analyse der digitalen Cholangioskopie

Autoren Anemüller J¹, Rathmayer M², Heinlein W², Rohrbach H³, Lerch M⁴, Schepp W¹, Gundling F¹

Institut 1 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland; 2 inspiring Health GmbH, München, Deutschland; 3 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Institut für Pathologie, München, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Greifswald, Innere Medizin A – Gastroenterologie, Greifswald, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669076

Einleitung Die digitale Cholangioskopie (DC) ist eine innovative endoskopische Untersuchungsmethode zur Abklärung z.B. unklarer Gallengangstenosen.

Ziele Die Korrelation makroskopisch auffälliger Befunde mit der entnommenen Histologie wurde bisher nur selten systematisch untersucht. Zusätzlich wurde untersucht, ob diese Ressourcen-intensive Diagnostik kostendeckend abgebildet ist.

Methodik Es wurden alle im Klinikum Bogenhausen im Zeitraum von 01.2016 bis 03.2018 durchgeführten digitalen Cholangioskopien (Spy Scope, Boston Scientific) bezüglich Indikation, Ergebnisqualität der Untersuchung, Ressourcenaufwand (für Personal und Verbrauchsmaterial) und prozeduraler Komplikationsrate analysiert. Zusätzlich erfolgte eine Interim-Analyse von §21 KHEntgG-Kostendatensätzen des Datenjahres 2016 von 52 Kalkulationskrankenhäusern, die am DRG Projekt der DGVS teilgenommen haben. Die durchschnittlichen Fallkosten von Fällen, in denen Cholangioskopien durchgeführt wurden, wurden mit den vom InEK veröffentlichten Durchschnittskosten in den relevanten DRGs verglichen. Die verwendete Geräteart (z.B. digital oder nicht) kann am OPS nicht unterschieden werden.

Ergebnis Insgesamt wurden 40 Untersuchungen (DC) bei 33 Patienten ausgewertet. 63,4% waren männlich, 34,4% weiblich (Alter: im Durchschnitt 68; 24–92 Jahre). In 61,4% konnte durch endoskopische und histologische Befunde eine definitive spezifische Diagnose gestellt werden. Mittels DC entnommene Biopsien wiesen in 66,7% Mängel auf (z.B. bezüglich Größe und Tiefe des Präparats) auf und deckte sich in 71% mit dem postoperativen histologischen Befund. In den §21 KHEntgG-Kostendatensätzen der 52 Krankenhäuser der DGVS-Kostenstudie fanden sich im Datenjahr 2016 insgesamt 384 vergleichbare Fälle mit Cholangioskopien (in 20 Kliniken erbracht). Davon fallen 341 Fälle in die Basis-DRG H41. Im InEK DRG-Report-Browser 2018 werden für die relevanten DRGs H41C bzw. H41D Gesamtkosten von 4.813,38 € bzw. 2.675,16 € ausgewiesen. Die Fallkosten der Kostenstudie liegen mit durchschnittlich 7.793,10 € bzw. 5.352,80 € deutlich über den InEK-Durchschnittskosten.

Schlussfolgerung Die Ergebnisqualität der DC weist Mängel auf. Es liegt eine signifikante Kostenunterdeckung der Cholangioskopie im deutschen DRG-System vor.

KV 439 Erfolgs- und Komplikationsraten der ERC im Vergleich mit der PTCd bei Patienten mit postoperativ veränderter oberer gastrointestinaler Anatomie in vier Münchner Zentren

Autoren Nennstiel S¹, Freivogel K², Faber A¹, Schlag C¹, Blöching M³, Dollhopf M³, Lewrenz B⁴, Schepp W⁴, Göke B⁵, Schirra J⁵, Schmid RM¹, Neu B⁶

Institut 1 Klinikum rechts der Isar der TU München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland; 2 Krankenhaus Barmherzige Brüder München, Innere Medizin I, München, Deutschland; 3 Städtisches Klinikum München Neuperlach, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, München, Deutschland; 4 Städtisches Klinikum München Bogenhausen, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland; 5 Klinikum der Universität München Standort

Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik 2, München, Deutschland;
6 Krankenhaus Landshut-Achdorf, Medizinische Klinik II, Landshut,
Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669077

Einleitung Bei Patienten mit operativ veränderter Anatomie des oberen Gastrointestinaltrakts ist die endoskopische Erreichbarkeit der Papille bzw. der biliodigestiven Anastomose erschwert. Somit ist die endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC) weniger erfolgreich und komplikationsträchtiger. Kenntnisse der Erfolgs- und Komplikationsraten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Voroperationen helfen bei der Wahl des besten Verfahrens.

Ziele Ziele dieser retrospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie ist die Erfassung der Erfolgs- und Komplikationsrate der ERC im Vergleich zur perkutan transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) bei Patienten mit postoperativ veränderter Anatomie.

Methodik Eingeschlossen wurden Patienten mit veränderter oberer gastrointestinaler Anatomie, die zwischen März 2006 und Juni 2014 an einem der vier teilnehmenden Zentren im Stadtgebiet München (Klinikum rechts der Isar der TU München, Städtische Kliniken München Neuperlach und Bogenhausen, Klinikum der Universität München Standort Großhadern) eine ERC oder PTCD erhielten. Die identifizierten Untersuchungen der wurden primär hinsichtlich Erfolg und Komplikationen bewertet.

Ergebnisse Es wurden 666 Patienten mit 1701 Interventionen eingeschlossen. 60% der Patienten waren männlich, 57% hatten eine malignen Grunderkrankung. Das mittlere Alter lag bei 65 Jahren (\pm 14,5 Jahre). Die häufigste Voroperation war eine Roux-Y Rekonstruktion in 45% der Fälle (B-II 20%, Whipple 16%, Traverso 13%, Gastroenterostomie mit Fußpunktanastomose 5%). Erfolgs- und Komplikationsraten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1 Erfolgs- und Komplikationsraten. ERC = endoskopische retrograde Cholangioskopie. PTCD = perkutan transhepatische Cholangiodrainage.

Anzahl Interventionen ERC/PTCD	ERC 871	PTCD 830
Erfolg der Untersuchungen, Anzahl (%)	537 (62)	776 (94)
- nach Anatomie in %: Roux-Y/BII/Whipple/Traverso/GE	58/72/62/55/70	93/97/92/93/97
Komplikationen der Untersuchungen, %	7	8,9
- Art in %: Blutung/Perforation/Cholangitis/Andere	2,8/2,1/0,5/1,7	6,4/0,5/0,7/1,3
- nach Anatomie in %: Roux-Y/BII/Whipple/Traverso/GE	6/9/9/4/5	9/6/12/5/13

Schlussfolgerung Daten dieser retrospektiven Beobachtungsstudie zeigen Erfolgs- und Komplikationsraten der ERC bei Patienten mit postoperativ veränderter oberer gastrointestinaler Anatomie für Patienten aus einem großen multizentrischen Kollektiv in Deutschland im Vergleich mit Ergebnissen der PTCD.

KV 440 Effektivität und Sicherheit von Rendezvous-Manövern im Vergleich zur perkutanen transhepatischen Cholangiografie

Autoren Bokemeyer A¹, Müller F¹, Niesert H¹, Beyna T², Bettenworth D¹, Nowacki T¹, Ullerich H¹, Lenze F¹

Institut 1 Uniklinikum Münster, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Münster, Deutschland; 2 Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Medizinische Klinik, Düsseldorf, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669078

Einleitung Bei erfolgloser endoskopischer retrograder Cholangiografie (ERC) werden alternative Verfahren, wie das perkutan-transhepatisch-endoskopische Rendezvousverfahren (PTE-RV) angewandt.

Ziel Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit als auch die Effektivität von PTE-RV im Vergleich zur alleinigen perkutanen Cholangiografie (PTC) zu untersuchen.

Methodik Perkutane Verfahren zur Gallenwegsdrainage wurden über einen Erfassungszeitraum von 10 Jahren retrospektiv als monozentrische Studie ausgewertet.

Ergebnis Insgesamt wurden 553 perkutane Verfahren durchgeführt, von denen 163 als PTE-RVs und 390 als PTCs erfolgten. Untersuchungsindikationen waren zu 50,8% ein postoperativ veränderter Gastrointestinaltrakt und zu

49,2% eine vorherige fehlgeschlagene ERC. Mehrheitlich hatten die Patienten eine Malignom-bedingte Cholestase (71,3%) und nur die Minderheit eine benigne Grunderkrankung (28,7%).

Obwohl die technische Erfolgsrate von PTCs signifikant höher als die von PTE-RVs war, konnten PTE-RVs mit hohen technischen Erfolgsraten durchgeführt werden (89,7% vs. 80,4%; $p < 0,003$).

Komplikationen traten bei 23,5% aller Eingriffe auf. In der detaillierten Analyse zeigte sich, dass nach PTE-RVs signifikant weniger Komplikationen als nach PTCs auftraten (16,6% vs. 26,4%; $p = 0,037$).

Schlussfolgerung Rendezvousverfahren haben eine hohe Erfolgsrate (80%), allerdings ist die Erfolgsrate signifikant geringer als bei einer alleinigen PTC (89%). Aufgrund signifikant geringerer Komplikationsraten als auch anderer endoskopisch-interventioneller Vorteile sollte das PTE-RV, falls technisch möglich, bevorzugt durchgeführt werden.

KV 441 Perkutane transgastrale biliodigestive Diversion zur Therapie der BRIC

Autoren Dold L¹, Tschada A¹, Strassburg CP¹, Weismüller TJ¹
Institut 1 Medizinische Klinik I, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669079

Eine 51-jährige Frau stellte sich wegen Oberbauchschmerzen, Pruritus und Übelkeit vor. Bei sonographischem Konkrementnachweis im Ductus choledochus erfolgte eine ERCP mit Papillotomie und Konkremententfernung. Nach 4 Wochen stellte sich die Patientin mit gleicher Symptomatik und Ikterus vor. Die ERCP zeigte nun unauffällige Gallenwege ohne Konkreme. Bei isolierter Hyperbilirubinämie von 15 mg/dl und normwertigen Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Gamma-GT sowie serologischem Ausschluss einer viralen Hepatitis oder autoimmunen Lebererkrankung erfolgte zur weiteren Abklärung eine Leberbiopsie. Die Histologie zeigte eine Pericholangiolitis und parenchymatöse Cholestase.

Bei Verdacht auf eine Gallensäuretransporter Störung platzierten wir eine nasobiliäre Sonde zur biliodigestiven Diversion. Obwohl bei weit offen stehender Papille dadurch nur ein Teil der Galle nach extern abgeleitet werden konnte, sank das Serum-Bilirubin zunächst deutlich. Allerdings tolerierte die Patientin bei ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen die nasobiliäre Sonde so schlecht, dass diese nach wenigen Tagen entfernt werden musste, woraufhin das Bilirubin wieder anstieg.

Als Alternative wurde daher als transkutaner Zugangsweg eine 20Ch perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) angelegt. Hierüber wurden zwei biliäre Sonden zur biliodigestiven Diversion (jeweils 7 F in rechten und linken Ductus hepaticus) platziert.

Im Verlauf konnte das Serum-Bilirubin unter Ableitung der Galle mittels der einliegenden Sonden langsam gesenkt werden. Die Sonden wurden gut toleriert und für 20 Tage belassen, bis die Patientin mit einem Bilirubinwert von 5,03 mg/dl entlassen werden konnte. Die PEG konnte an Tag 50 entfernt werden. Die Gastrostomie heilte folgenlos ab. Eine genetische Analyse erbrachte den Nachweis homozygoter Genmutationen im hepatokanalikulären Transporter für Gallensäure ABCB11 und im Phospholipidtransporter ABCB4, sodass vom Vorliegen einer benignen intrahepatischen Cholestase (BRIC) als Ursache der Hyperbilirubinämie ausgegangen werden kann.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit Intoleranz einer Nasobiliären Sonde, die perkutan-transgastrale biliodigestive Diversion erfolgreich zur Behandlung der Hyperbilirubinämie bei BRIC eingesetzt werden kann.

KV 442 Endoskopische, endosonographisch unterstützte Gallenblasendrainage mit einem Lumen-apposing metal stent (LAMS)/Hot-Axios-Stent zur Behandlung der symptomatischen Cholezystolithiasis

Autoren Braun A¹

Institut 1 SRO Langenthal, Gastroenterologie/Hepatologie/Endoskopie, Langenthal, Schweiz

DOI 10.1055/s-0038-1669080

Einleitung Die laparoskopische Cholezystektomie ist der Gold-Standard zur Behandlung der symptomatischen Cholezystolithiasis. Ein neu entwickelter „Lumen-apposing“ – Metallstent (LAMS) Hot-Axios/Boston Scientific kann für eine Cholezystoduodenostomie oder Cholezystogastrostomie angewendet werden.

Methodik Bei 4 Patienten (ASA >3) mit symptomatischer Cholezystolithiasis und ohne akute Cholezystitis erfolgte die endoskopische, endosonographisch gesteuerte Cholezystoduodenostomie (n = 2) und Cholezysto-gastrostomie (n = 2) mit der Anlage eines LAMS. Die ambulanten Untersuchungen wurden in leichter Sedierung durchgeführt. Nach 14 Tagen wurde der Stent wieder entfernt und über die bestehende Fistel erfolgte die Cholezystolithotomie. Anschließend wurden sonographische Verlaufskontrollen durchgeführt.

Ergebnis Bei allen 4 Patienten konnte erfolgreich und komplikationslos die Cholezystoduodenostomie und Cholezystogastrostomie durchgeführt werden. Nach Stententfernung zeigte sich bei allen 4 Patienten eine intakte Fistel zwischen Gallenblase und Magen bzw. Duodenum, so dass insgesamt 7 Gallensteine entfernt werden konnten. Keiner der Patienten entwickelte eine Cholangitis oder sonstige intraabdominelle Komplikationen. Die Verlaufs-Sonografien waren regelhaft, es wurden auch keine erneuten Gallensteine detektiert.

Schlussfolgerung Die endoskopische endosonographisch gesteuerte Cholezystoduodenostomie und Cholezystogastrostomie mittels eines LAMS/Hot-Axios-Stents ist eine sichere und ambulant durchführbare Behandlung bei symptomatischer Cholezystolithiasis. Der Stellenwert dieses Procedere muss in weiteren Untersuchungen noch evaluiert werden.

Endoskopische Therapie von Leckagen Freitag, 14. September 2018, 09:35 – 10:55, 21b

KV 443 Experimentelle Daten zur endoluminalen und intrakavitären Vakuumtherapie – Device-abhängige Druckentwicklung, Druckpersistenz und Fördermenge

Autoren Schulte C¹, Schweizer U¹, Stüker D¹, Königsrainer A¹, Grund KE¹, Wichmann D¹

Institut 1 Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669081

Einleitung Die Vakuumtherapie wird in der offenen Wundbehandlung seit 1990 klinisch angewendet, im endoskopischen Setting wird sie seit 2001 durchgeführt. Für die offene Wundbehandlung existieren experimentelle Daten für die Druckentwicklung im Zwischenbereich Schwamm/Gewebe. Für die endoskopische Vakuumtherapie (EVT) sind bei zunehmender Anwendung bisher keine experimentellen Daten bekannt.

Ziele Entwicklung eines geeigneten Modells zur Messung der Druckentwicklung, -Persistenz und mögliche Fördermenge durch die EVT am Tierkadaver und am Phantom.

Methodik Vorstellung des erarbeiteten Modells zur Druckmessung bei EVT. Die bisherigen Messungen erfolgten an Tierkadavern und am Phantom.

Ergebnisse Die Druckentwicklung im Grenzbereich Schamm/Gewebe ist adäquat zu den Messungen im Bereich der offenen Wundbehandlung. Device-

abhängige Schwankungen sind zum Teil hoch signifikant. Die Druckpersistenz ist abhängig von der Fördermenge und den angewendeten Materialien.

Schlussfolgerung Erstvorstellung der experimentellen Daten zur endoluminalen und intrakavitären Druckentwicklung bei der EVT. Nachweis einer erheblichen Schwankungsbreite der Druckentwicklung, -Persistenz und Fördermenge durch unterschiedliche Devices.

KV 444 „Anker“-Stent bei hochcervikaler Fistel

Autoren Kantowski M¹, Perez D², Jah F², Rösch T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie, Hamburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669082

Einleitung Vorgestellt wird ein 52 jähriger Patient mit pharyngo-tracheo-oesophago-cutaner Fistel bei 15 cm ab ZR nach collarem Magenhochzug.

Ziele Verschluss der Fistel.

Methodik Vorgegangen war eine Radiochemotherapie bei hochcervikalem PLECA des Oesophagus 2014 bei 18 cm ab ZR. Jetzt war ein Lokalrezidiv aufgetreten. Dies wurde durch eine Magenhochzug-OP mit FKJ-Anlage und Laryngektomie versorgt. Onkologisch war der Patient p. o. tumorfrei. Es kam zu einer Anastomosenleckage bei 14 cm ab ZR. Die Revision mit Pectoralis major-Lappen war ohne Erfolg. Endoskopisch fand sich initial ein 4 × 1 cm großer Defekt zwischen Oesophagus und Mesopharynx, ein 15 × 10 mm Defekt der Trachealhinterwand und eine 10 × 10 mm große Hautfistel. Die Kontinuität wurde durch einen proximal freigesetzten komplett gecoateten 10 × 1,6 cm Stent wiederhergestellt. Bei hohem Dislokationsrisiko wurde dieser vor Implantation modifiziert: im Außenrand der proximalen Stenttulpe wurden acht kleine Metallösen als „Anker“ angebracht und mit einem Faden im Stentinneren fixiert. Als zusätzliche Sicherung gegen eine Frühdislokation wurde ein zweiter Faden durch den Extraktionsfaden des Stents vorgelegt, nach Stentimplantation von oral nach nasal umgeleitet und dann am Ohr mit Pflaster fixiert.

Ergebnis Direkt nach Stentimplantation konnte der Patient wieder trinken. Die Trachealfistel war gut abgedeckt. Die Wundverhältnisse extern besserten sich schnell. Nach einer Woche waren die inneren „Anker“ eingewachsen und der Haltefaden vom Stent zum Ohr wurde unter Sicht entfernt. Der Stent wurde gut toleriert. Es folgte der Kostaufbau. Nach 10 Wochen war der Trachealdefekt verschlossen. Es folgte das Lösen der inneren Prolenenaht zwischen Stent und „Ankern“ mit APC und die atraumatische Stententfernung. Die Fisteln blieben komplett verschlossen bei guter Schluckfunktion.

Schlussfolgerung Der Verschluss hochcervikaler oesophagotrachealer Fisteln mit komplett gecoatetem Stents hat eine hohe Dislokationsrate. Der Einsatz eines temporären Haltefadens zwischen Stentoberrand und Ohr konnte in unserem Fall eine Frühdislokation verhindern während ein wieder lösbarer Mechanismus aus externen „Gewebeankern“ und Stent in der Abheilungsphase eine Spätdislokation verhindern konnte.

KV 445 Endoskopische Vakuum Therapie (EVT) einer pharyngokutanen Fistel nach Laryngektomie – Erstbeschreibung eines neuen einfachen Therapieverfahrens zum Fistelverschluss

Autoren Loeck J¹, Lücken H von¹, Kehrl W¹, Loske G²

Institut 1 Kath. Marienkrankenhaus Hamburg gGmbH, Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf-, Hals- und plastische Gesichtschirurgie, Hamburg, Deutschland; 2 Katholisches Marienkrankenhaus Hamburg gGmbH, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669083

Einführung Die pharyngokutane Fistel stellt in der HNO-Heilkunde die häufigste postoperative Komplikation nach totaler Laryngektomie dar, welche die Behandlungsdauer und den Krankenhausaufenthalt deutlich prolongiert. Die

Endoskopische Vakuum Therapie (EVT) wurde bislang zur Behandlung von transmuralen Defekten im Rektum und Ösophagus eingesetzt. Unser Beispiel stellt die Erstbeschreibung einer Anwendung der EVT als neues Therapieverfahren zum Verschluss einer pharyngokutanen Fistel nach Laryngektomie dar. **Ziele** Nach frustrierender Anwendung konservativer Maßnahmen mittels Druckverbänden und Scopolamin-Pflastern sowie erfolgloser operativer Wundrevision wird die Möglichkeit des Verschlusses einer Speichelfistel mittels EVT vorgestellt.

Methodik Eine offenporige Polyurethanschaum-Drainage (OPD) wurde in Durchzugstechnik endoskopisch kontrolliert über den Neopharynx des Patienten in die Speichelfistel eingebracht und transnasal ausgeleitet. Nach Konnektieren an einer elektronischen Saugpumpe wurde ein kontinuierlicher Unterdruck angelegt. Das System wurde in Fadendurchzugstechnik regelmäßig gewechselt und der Wundheilungsverlauf endoskopisch dokumentiert. Im zweiten Behandlungszyklus wurde die OPD mit einer offenporigen doppellagigen Drainagefolie ummantelt.

Ergebnis Nach Anlage des kontinuierlichen Unterdrucks sistierte die Speichelfluss nach außen sofort. Das System wurde nach 3 Tagen gewechselt und die EVT nach einer Woche der Anwendung beendet, woraufhin wenig später erneuter geringer Speichelfluss aus der äußeren Wunde auftrat. Die Therapie wurde problemlos wieder aufgenommen und nach sieben weiteren Tagen beendet. Nach einer Behandlungsdauer von insgesamt 14 Tagen zeigte sich die Wunde reizlos granulierend, die Speichelfistel war fortan verschlossen.

Schlussfolgerung Mittels EVT konnte eine pharyngokutane Fistel nach totaler Laryngektomie erfolgreich verschlossen werden. Möglicherweise ist die EVT eine schonende und effektive Behandlungsalternative zum operativen Fistelverschluss. Unsere Einzelbeobachtung muss noch in weiteren Studien geprüft werden.

KV 446 Multimodale endoskopische Behandlung von Ösophagusperforationen und postoperativen Anastomoseninsuffizienzen nach onkologischen Resektionen. Was ist die richtige Strategie?

Autoren Jung C¹, Kunsch S¹, Müller-Dornieden A², Gaedcke J², Schüler P², Seif Amir Hosseini A³, Ghadimi M², Ellenrieder V¹, Wedi E^{1,4}

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 2 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; 3 Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; 4 Endoverein Erlangen, Baiersdorf, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669084

Einleitung Patienten mit iatrogenen Ösophagusperforationen (IÖ) oder postoperativen Anastomoseninsuffizienzen (PA) nach Tumorresektionen benötigen komplexe und interdisziplinär abgestimmte Therapien. Es gibt bis dato keine vergleichenden prospektiven Studien zu den bisher verfügbaren endoskopischen Verschluss-Methoden von Insuffizienzen wie z.B. full-covered stents, EndoVac, Hemoclips oder over-the-scope-clips (OTSC).

Methodik Eingeschlossen wurden retrospektive alle Patienten, die an der Universitätsmedizin Göttingen seit 2014 die aufgrund einer IÖ oder einer PA mit dem EndoVac System, mit Ösophagusstents und OTSCs behandelt wurden. Wir untersuchten Morbidität, Mortalität, Effektivität der endoskopischen Therapie, Wechselintervalle des EndoVac, sowie demographische Daten.

Ergebnis Insgesamt wurden 21 Patienten erfasst, davon n=4 mit IÖ und n=17 mit PA (f=11; m=10), das mittlere Alter betrug 64,4 Jahre (48–80 Jahre). 12/17 Patienten (70,6%) mit PA erhielten eine präoperative Radio-/Chemotherapie (n=5 CROSS; n=1: ICF; n=1 FLOT + RCT; n=2 FLOT; n=1: RCT, n=1 GASTRIPEC; n=1 unbekannt). Insgesamt wurden 8 (38,1%) Patienten primär mit einem full-covered Ösophagusstent und 13 (61,9%) primär mit einem EndoVac behandelt. Bei insgesamt 6 (28,6%) Patienten war eine komplementäre Therapie notwendig (n=2 Stent + Endovac, n=1 Endovac + Stent,

n=1 Endovac + Stent + Fibrin, n=1 Stent + Endovac + OTSC, n=1 Stent + OTSC). Der EndoVac wurde im Mittel 5,1 mal (2–13x/Patient) im Intervall von 3–5 Tagen gewechselt, bis eine Ausheilung erreicht wurde. In einem Fall kam es zu einer Stentdislokation, sodass eine erneute Stent-Anlage erfolgte. Bei insgesamt 16/21 (76,2%) Patienten konnte eine Kontinuitätswiederherstellung erreicht werden. In 5 Fällen konnte die Kontinuität nicht hergestellt werden, davon starben zwei Patienten, drei Patienten erhielten eine zervikale Ausleitung.

Schlussfolgerung Wir präsentieren hier ein sehr heterogenes Patientengut mit komplexen Krankheitsverläufen. Unsere Erfahrung zeigt, dass das Konzept einer Kombinationstherapie mit EndoVac, Stent-Platzierung, OTSC Applikation und endoskopischem Debridement erfolgsversprechend ist. Weitere Fallzahlstarke Studien sind notwendig, um die Effektivität besser zu beschreiben.

KV 447 Endoskopische Vakuumtherapie (EVT) bei benignen Ösophagusleckagen

Autoren Herrmann L¹, Schweizer U¹, Stüker D¹, Königsrainer A¹, Wichmann D¹

Institut 1 Universitätsklinik Tübingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669085

Einleitung Benigne Ösophagusleckagen sind transmurale Defekte durch iatrogene Verletzungen, durch fremdkörperbedingte oder spontane Perforationen und durch emetogene Rupturen. Bis zum Ende des letzten Jahrtausend gingen diese Krankheitsentitäten mit einer sehr hohen Letalität einher. Durch die Fortschritte insbesondere im Bereich der endoskopischen Therapie konnte die Letalität drastisch gesenkt werden.

Ziele Darstellung der intrathorakalen, endoskopischen Vakuumtherapie und Präsentation der eigenen, Single-Center Daten.

Methodik Retrospektive Datenauswertung 2005–2017 aller Patienten mit benignen Ösophagusleckagen bzgl. Genese, Verlauf, Therapiewahl und -Intervalle.

Ergebnisse 18 Patienten mit benignen Ösophagusperforationen wurden im genannten Zeitraum mittels EVT therapiert. Im akut-stationären Verlauf überlebten alle Patienten. Der klinische Verlauf wurde insbesondere von der Latenz zur Erstdiagnose und Therapiebeginn mittels EVT bestimmt.

Schlussfolgerung Die intrathorakale EVT stellt eine effektive Therapieoption für Patienten mit benignen Ösophagusverletzungen dar. Die klinischen Daten weisen auf einen Material-unabhängigen Effekt des Unterdrucks hin.

KV 448 Endoskopische Therapie von Leckagen nach bariatrischer Operation mittels SEMS – Serie von 18 Patienten

Autoren Klimant M¹, Seelhoff A¹, Pschowski R¹, Stumpf O², Köckerling F³, Krüger K⁴, Lange V²

Institut 1 Vivantes Klinikum Spandau, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie und Hepatologie, Berlin, Deutschland; 2 Vivantes Klinikum Spandau, Zentrum für Adipositas und metabolische Chirurgie, Berlin, Deutschland; 3 Vivantes Klinikum Spandau, Klinik für Chirurgie – Viszeral- und Gefäßchirurgie, Berlin, Deutschland; 4 Vivantes Klinikum Spandau, Institut für Radiologie und interventionelle Therapie, Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669086

Einleitung Leckagen nach bariatrischen Operationen führen zu einem signifikanten Anstieg der Morbidität und Mortalität. Die endoskopische Behandlung mit selbstexpandierenden Metall-Stents (SEMS) stellt eine minimal invasive Therapieoption dar.

Ziele Evaluation der Effektivität der endoskopischen Behandlung von Leckagen nach bariatrischen Operationen – Roux-en-Y-Magenbypass (RYMB) und Schlauchmagen-Operation (SG) mittels SEMS im Zeitraum 4/2011–10/2017 an einem high-volume Adipositaszentrum.

Methodik Retrospektive Analyse der prospektiv erhobenen Daten bei Patienten mit einer Leckage nach bariatrischer Operation. Als erfolgreiche endoskopische Therapie wurde die radiologisch nachgewiesene Abdichtung nach SEMs-Extraktion definiert. Die Komplikation der endoskopischen Therapie war jede Veränderung des klinischen Zustandes des Patienten, die eine endoskopische oder chirurgische Behandlung erforderte.

Ergebnis Die Studiengruppe besteht aus 18 Patienten (Durchschnittsalter \pm SD: $44,5 \pm 7,78$ Jahre, Frauen 66,67%) mit Leckage nach bariatrischer Operation (RYMB: 10, SG: 8), die in einem Zeitraum von 6,5 Jahren bei insgesamt 4147 operierten Patienten (0,43%) endoskopisch mittels SEMs behandelt wurden. Insgesamt wurden 22 komplett beschichtete SEMs angelegt. Der technische Erfolg der SEMs-Anlage war 100%. Der mittlere Zeitraum (\pm SD) zwischen der bariatrischen Operation und SEMs-Anlage war 12,6 (\pm 6,5) Tage. Das mittlere Intervall (\pm SD) der SEMs-Therapie betrug 35,3 (\pm 11,5) Tage. Insgesamt bei 16 (88,9%) Patienten wurde auch eine Drainage eingelegt (chirurgisch: 11, perkutan: 5). Zusätzlich zur SEMs-Therapie wurde bei sechs (33,3%) Patienten auch eine andere endoskopische Therapie durchgeführt (Ballon-Dilatation von Stenose: 3, Fibrinkleber-Instillation: 2, Clips: 1, Einlage von Doppel-Pigtail-Stent: 2). Die endoskopische Therapie war erfolgreich bei 17 (94,4%) Patienten. Die Komplikationen traten bei 14 (77,8%) Patienten auf, wobei die SEMs-Dislokation eine häufigste Komplikation darstellte (61,1%).

Schlussfolgerung Die endoskopische Behandlung von Leckagen nach bariatrischer Operation an einem high-volume Adipositaszentrum mit SEMs stellt eine hocheffektive Therapie dar. Bei hoher Dislokationsrate der SEMs besteht der Bedarf an weitere Entwicklung von Leckage-SEMs.

KV 449 Erfolgreicher endoskopischer Verschluss von chronischen gastrokutanen Fisteln mit dem Apollo Overstitch Vollwand-Nahtsystem

Autoren Adler A¹, Chopra S², Veltzke-Schliker W¹, Wiedenmann B¹, Pratschke J², Zorron R²

Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum, Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie, Klinik für Innere Medizin m.S. Hepatologie, Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Zentrum für Innovative Chirurgie (ZIC), Berlin, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669087

Einleitung Eine chronische gastrokutane Fistel ist eine seltene klinische Erkrankung, die normalerweise durch offene oder laparoskopische Chirurgie behandelt wird. Ein innovatives endoskopisches Nahtsystem (Apollo Overstitch[®]) ermöglicht eine vollständige Nahtführung der Magenwand. Wir zeigen die ersten Fälle einer erfolgreichen Schließung von chronischen gastrokutanen Fisteln.

Methodik Ein 49-jähriger Patient litt an einer komplizierten chronisch-äthylischen Pankreatitis und entwickelte eine chronische gastrokutane Fistel nach interner Drainage von Pankreaspseudozysten und vielen Reoperationen bei Blutungen und intraabdominellen Abszessen. Eine externe Wundkontrolle mit Vakuumtherapie und sekundärem Wundverschluss blieb aussichtslos. Nach 5 Monaten hatte der Patient noch eine hochvolumige Austrittsfistel mit totaler parenteraler Ernährung. Die neuartige endoskopische Nahtvorrichtung wurde über ein Doppelkanalendoskop appliziert. Die Nähte (Polypropylen 2–0) wurden endoskopisch unter direkter Sicht durch das 2-Kanal-Gastroskop platziert. Nach demselben Verfahren wurden chronisch enterokutane Magenfisteln bei einer 54- und einer 48-jährigen Patientin nach Sleeve-Gastrektomie und bei einer 36-jährigen Patientin nach HIPEC-Therapie bei Ovarialkarzinom verschlossen.

Ergebnisse Nach Applikation endoskopischen Nahtmaterials mit dem Apollo Overstitch[®] System wurde der Magenwanddefekt bei allen 4 Patientinnen dauerhaft verschlossen. Alle wurden spätestens 3 Tage nach der Intervention

entlassen. Regelmäßige ambulante Kontrollen nach 6 Monaten zeigten keine Anzeichen eines erneuten Auftretens.

Schlussfolgerung Das Konzept der endoskopischen Vollwandnähte wurde erfolgreich bei chronischen gastrokutanen Fisteln angewendet. Diese neuartige Technik muss weiter evaluiert werden und kann die Operationsraten bei dieser komplexen Erkrankung deutlich reduzieren.

KV 450 Anastomoseninsuffizienz nach Billroth 1 Resektion – Endoskopische Unterdruck Therapie mit offenporigen Schaum- und Foliendrainagen

Autoren Rucktäschel F¹, Liedke M², Schlöricke E², Hermann T¹, Loske G³

Institut 1 Westküstenklinikum Heide, Klinik für innere Medizin, Gastroenterologie, Hämatonkologie, Nephrologie und Endokrinologie, Heide, Deutschland; 2 Westküstenklinikum Heide, Klinik für Abdominal-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Heide, Deutschland; 3 Kath. Marienkrankenhaus Hamburg gGmbH, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669088

Einleitung Berichte über die Anwendung der Endoskopischen Unterdruck Therapie am Magen und Duodenum sind selten.

Ziel Wir berichten über die Behandlung bei einer Anastomoseninsuffizienz nach Billroth 1-Resektion unter der Nutzung von verschiedenen offenporigen Drainagen zur Sogapplikation.

Material und Methode Als offenporige Drainagen verwenden wir mit offenporigen Polyurethanschäume (OPD) und mit einer dünnen offenporigen Drainagefolie (OFD) (Suprasorb[®] CNP Drainagefolie, Lohmann & Rauscher GmbH) ausgerüstete Drainageschläuche. Der offenporige Polyurethanschäum bzw. die Drainagefolie werden als Drainageelement entweder um das distale Ende oder um einen mittleren Abschnitt eines Drainageschlauches gewickelt und mit einer Naht befestigt. Der Vorteil der Foliendrainage ist der kleinere Durchmesser. Die Drainagen werden mit einem endoskopischen Greifer in das Duodenum eingeführt (Push-Methode) oder beim Vorliegen einer duodeno-kutanen Fistel in der Durchzugsmethode platziert. Mit einer elektronischen Pumpe wird ein Unterdruck von 125 mm Hg angelegt.

Ergebnis Bei einem 61-jährigen Patienten wurde aufgrund eines perforierten Ulcus duodeni mit Peritonitis eine Billroth 1-Resektion erforderlich. Der postoperative Verlauf war durch eine Anastomoseninsuffizienz sowie Quercolonschämie, Ileostomie sehr kompliziert. Zweimal wurde eine Revisionslaparotomie erforderlich, der operative Verschluss des Anastomosendefektes war frustan. Ab 12. postoperativen Tag wurde bei massivem persistierendem Gallenfluss aus der Zieldrainage des Operationsgebiets die endoskopische Unterdrucktherapie begonnen. Nach insgesamt 5x Wechsel verschiedener offenporiger Drainagesysteme, davon 4 in Pullthrough-technik über die entero-kutane Fistelung, konnte die Therapie nach insgesamt 24 Tagen erfolgreich beendet werden. Der Anastomosendefekt war verschlossen.

Fazit Bei gastro-duodenalen Anastomoseninsuffizienzen kann die endoskopische Unterdrucktherapie eine sehr effektive Therapie darstellen. Sie sollte frühzeitig in das chirurgische Komplikationsmanagement eingebunden werden. Neue Drainagentypen und die Pullthrough-technik sind wichtige Weiterentwicklungen in der Therapie. Chirurgen und Gastroenterologen müssen eng und interdisziplinär kollegial zusammenarbeiten.

KV 451 Endoskopischer Verschluss von drei intestino-kutanen Fisteln mit VAC-Plug

Autoren Kantowski M¹, Bellon E², Rösch T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Interdisziplinäre Endoskopie, Hamburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669089

Einleitung Vorgestellt werden drei Patienten mit je einer high output Fistel im Dünndarm nach multiplen frustrierten Voroperationen. Dabei handelte es sich um eine gastro-pleuro-kutane Fistel nach Magenhochzug und zwei duodeno-kutane Fistel nach multiviszeraler Resektion. Die Öffnung der enterokutanen Fisteln bei vorhandener Bauchdecke lag jeweils bei circa 5 × 5 mm.

Ziele Verbesserung der Wundversorgung und Verschluss der Fistel.

Methodik Zunächst wurde eine endoskopische Evaluation der Fisteln von intestinal und perkutan mit dem Standardgastroskop und im Anschluss mit dem Feinkaliberendoskop unternommen. Da durch etablierte Methoden (chirurgische Revision, Langzeit-Lokaldrainage, Stent oder endoluminal endoskopische VAC-Therapie) kein Fistelverschluss zu erzielen war entschieden wir uns zu einer Kombination aus Plug Implantation und perkutaner VAC-Therapie.

Hierbei wurde ein herkömmlicher Anal fistular plug (COOK) modifiziert: Der innere Anteil des Plugkonus wurde mit Knochenwachs wasserdicht abgedichtet, um eine längere Haltbarkeit des Plugs gegenüber den Sekreten des oberen Gastrointestinaltrakts zu erzielen die sich im Vorfeld bei uns bei anderen Implantationen im oberen GIT immer als enttäuschend zeigten. Der Plug wurde analog zu einer PEG via Fadendurchzug in der Fistel platziert. Ein kleiner Drainageschlauch mit VAC-Pumpe wurde knapp hinter dem Plug noch von perkutan im Fistelkanal platziert, um Restsekretion neben dem Plug zu erfassen.

Ergebnis Bei allen drei Patienten kam es innerhalb von 1–2 Wochen nach VAC-Plug Implantation zu einem kompletten Sistieren der im Vorfeld therapierefraktäre enterokutanen Fistel. Kein Patient entwickelte im Verlauf ein Fistelrezidiv.

Schlussfolgerung Die Kombination aus modifiziertem Plug zum Fistelverschluss mit dahinter von perkutan angelegter VAC-Drainage führte hier in allen drei Fällen zu einem kompletten Abheilen der im Vorfeld therapierefraktären high output Dünndarmfisteln.

KV 452 Fallbericht einer Endoskopische Unterdrucktherapie bei rektokutanen Fistel ohne Anlage eines protektiven Stomas – Nutzung der Durchzugtechnik mit offenporigem Polyurethanschwamm und Folien-Drainagen

Autoren Goerdts AM¹, Schorsch T¹, Schulze W¹, Müller CT¹, Loske G¹

Institut 1 Kath. Marienkrankenhaus Hamburg, Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669090

Einleitung Pararektale Fisteln, besonders mit suprasphinkterer Öffnung ins Darmlumen, haben oft einen langwierigen Heilungsverlauf, der oft nicht ohne die Anlage eines protektiven Anus praeter auskommt. Ein 63-jähriger Patient litt unter einem großen Perinealabszess. Nach der notfallmäßigen extraspinkter Abszessentlastung fiel man bei der digitalen Austastung wenige Zentimeter oral des Sphinkters mit dem Finger ins rektale Lumen. Die seit Tagen bestehende Abszessformation hatte zu einer hauchdünnen, breitflächigen Nekrose der Rektumwand geführt. Die Fistel wurde durch eine kutan und rektal ausgeleitete Easyflow-Lasche erstversorgt.

Ziele Wir zeigen, wie mit der endoskopischen Unterdrucktherapie unter Nutzung der Durchzugtechnik und verschiedenen offenporigen Drainagen eine große Rektumfistel ohne Stomaanlage zur endgültigen Abheilung gebracht werden konnte.

Material und Methodik Die Unterdrucktherapie führten wir mit offenporigen Polyurethanschwamm-Drainagen (OPD) und Folien-Drainagen (OFD) durch. Zur Fertigung der Drainagen werden die distalen (lateral-perforierten) Enden einer 12 und einer 18 Char Magensonde mit einer Naht verbunden. Diese Verbindungsstelle wird entweder mit einem Polyurethanschwamm (OPD) oder einer dünnen, doppellagigen Drainagefolie (OFD) ummantelt. Das Drainageelement (DE) liegt im mittleren Abschnitt der Drainage. Neben den verschiedenen offenporigen Materialien des DE unterscheiden sich die Drainagen insbesondere im Durchmesser (OPD 1,5 cm; OFD 4 mm).

Die Platzierung der Drainagen erfolgte in Durchzugtechnik, endoskopisch kontrolliert, entlang der Fistel. Das DE kam komplett in der pararektalen Wundhöhle zu liegen. Ein Unterdruck von 125 mmHg wurde angelegt und die Drainagen alle 3–5 Tage gewechselt, der Durchmesser dabei kontinuierlich verkleinert.

Ergebnisse Nach Anlage des Unterdruckes kollabierte die pararektale Wundhöhle um das DE. Nach 3 Wochen Behandlung konnte die Therapie bei Verschluss der Fistelöffnung beendet werden.

Schlussfolgerung Die Unterdrucktherapie kann eine neue Therapiemöglichkeit zum Verschluss von Rektumfisteln bieten.

Erweiterte Diagnostik in der Endoskopie Donnerstag, 13. September 2018, 13:50 – 15:26, 21b

KV 453 Mucosale Intervallläsionen in Koloninterponaten nach Ösophagektomie: eine Fallserie und ein Review der aktuellen Literatur

Autoren Trum S¹, Sohn M¹, Agha A¹, Schepp W², Gundling F²

Institut 1 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Endokrine- und minimalinvasive Chirurgie, München, Deutschland; 2 Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669091

Einleitung Eine Coloninterposition stellt neben der Verwendung des Magens und Anteilen des Dünndarms die häufigste Rekonstruktionstechnik nach Ösophagektomie dar. Die Verfügbarkeit strukturierter Daten zu metachronen Läsionen im Bereich der Interponatschleimhaut ist in der Literatur sehr begrenzt. **Ziele** Im Rahmen der aktuellen Untersuchung sollen Intervall-Läsionen im Bereich der Interponatmucosa detektiert und beschrieben werden.

Methoden Daten aller Patienten, bei denen zwischen 1/2007 und 9/2017 nach Ösophagektomie eine Rekonstruktion durch Colon- (C-IP), ileocolische (IC-IP)- oder Dünndarm (DD-IP)- Interposition erfolgte, wurden analysiert. Die Nachsorge erfolgte anhand vorhandener Patienteninformationen, eines strukturierten telefonischen Interviews und Ergebnissen ambulanter endoskopischer Nachsorgeuntersuchungen. Ergänzend wurde ein systematisches Review der Literatur der vergangenen 10 Jahre durchgeführt.

Ergebnisse 11 Patienten wurden eingeschlossen (w: f = 2: 9). *Baseline-Charakteristika*: medianes Alter: 66 Jahre (52–78). Mortalität 18%. Lost to Follow up: n = 4. *Operationsindikation*: Malignom: n = 10 (AEG 1: n = 9; SCC: n = 1). Benigne Ursache: n = 1 (Boerhaave-Syndrom). *OP-Technik*: Interponat-Art: Colon: n = 9, ileocolisch: n = 1, Jejunum: n = 1. Präoperative Koloskopie bei C-IP bekannt: n = 4. Davon Nachweis von Colonpolypen: n = 0. *Nachsorge*: Informationen verfügbar: 54%. medianes Nachsorgeintervall: 26 Monaten (7–78). Befunde der Nachsorge: C-IP: unauffällig: n = 4; Divertikulose im Interponat: n = 1; pseudomembranöse Colitis: n = 1; DD-IP: rezidivierende LGIN-Adenome: n = 1. *Review*: Casereports zu Intervallläsionen nach 1. CIP: n = 14; 2. DD-IP: n = 0; Pseudomembranöse Interponatkolitis: n = 1. Im Untersuchungszeitraum wurden keine Kohortenstudien mit der spezifischen Fragestellung publiziert.

Schlussfolgerung Bei der Nutzung des Dick- und Dünndarms als Ersatzorgan kann es zu organspezifischen Intervallläsionen kommen. Anhand der eigenen Serie sowie der aktuellen Literatur kann derzeit keine Angabe zur Häufigkeit gemacht werden. Insgesamt zeigt sich ein signifikanter Mangel spezifischer Literatur. Entsprechend der Publikationszahl scheinen Läsionen in C-IP häufiger aufzutreten als in DD-IP. Es besteht ein dringender Bedarf an strukturierten Kohortenanalysen.

KV 454 Blue Light Imaging (BLI) hat einen zusätzlichen Nutzen zur Weißlichtendoskopie (WLE) bei der Visualisierung von frühen Barrett-Neoplasien – Eine prospektive, randomisierte internationale Multicenter-Kohortenstudie

Autoren Pech O¹, De Groof J², Pouw R², Weusten B³, Schoon E⁴, Bisschops R⁵, Meining A⁶, Neuhaus H⁷, Curvers W⁴, Bergman J²
Institut 1 Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Regensburg, Deutschland; 2 AMC, Amsterdam, Niederlande; 3 Universität Utrecht, Utrecht, Niederlande; 4 Universität Eindhoven, Eindhoven, Niederlande; 5 Universität Leuven, Leuven, Belgien; 6 Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; 7 Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669092

Hintergrund Die Detektion und Delineation von frühen Barrett-Neoplasien ist häufig schwierig. BLI ist eine neue optische Chromendoskopie-Technik, die eine Verbesserung der Visualisierung im Vergleich zur WLE erreichen kann.

Ziel Evaluation, ob BLI eine Verbesserung der Visualisierung von frühen Barrett-Neoplasien im Vergleich zur WLE mit sich bringt.

Methoden In dieser internationalen prospektiven multizentrischen Kohortenstudie wurden korrespondierende WLE und BLI Bilder von 40 konsekutiven frühen Barrett-Neoplasien gesammelt. Die Bilder wurden in einem eigens für die Studie entwickeltem Online-Programm von 6 internationalen Barrett-Experten in 3 Evaluationsrunden, die jeweils durch eine 2-wöchige „wash-out“ Phase getrennt waren, begutachtet. Runde 1: Nur WLE Bilder; Runde 2: Nur BLI Bilder; Runde 3: Korrespondierende WLE und BLI Bilder nebeneinander. Die Reihenfolge der Bilder in jeder Runde wurde randomisiert. In jeder Evaluationsrunde bewerteten die Experten die makroskopische Visualisierung und das Oberflächenrelief anhand einer visuellen Analogskala. Anschließend erfolgte die Delineation der Läsion in dem Software-Programm.

Ergebnisse Im Vergleich von Runde 1 und 2 beurteilten die Experten die Visualisierung mit BLI signifikant besser als die durch WLE (Paris-Klassifikation; Median 8,0 vs. 7,0, $P < 0,001$), Oberflächenrelief (8,0 vs. 6,0, $P < 0,001$) und die Möglichkeit der Delineation der Läsion (8,0 vs. 6,0, $P < 0,001$). In Evaluationsrunde 3 bevorzugten die Experten BLI im Gegensatz zu WLE für die Delineation in 84%. Es existierte kein signifikanter Unterschied bei den UND/ODER Scores von BLI+WLE im Vergleich zu WLE (0,46 vs. 0,51 resp., $P = 0,81$) wobei sich die Übereinstimmung in der Delineation mit WLE+BLI für Fälle mit einem niedrigen Baseline-UND/ODER Score bei WLE verbesserte (Mittel 0,45 vs. 0,30, $P = 0,015$).

Schlussfolgerung Diese Studie belegt den zusätzlichen Nutzen von BLI bei der Visualisierung von frühen Barrett-Neoplasien. Experten bevorzugten BLI für die unterschiedlichen Aspekte der Visualisierung und bei der Delineation in dem Delineations-Programm. Die quantitative Übereinstimmung bei der Delineation verbesserte sich signifikant bei der Hinzunahme von BLI zusätzlich zur WLE bei Läsionen, die mit WLE alleine schwierig abzugrenzen waren.

KV 455 Blue Light Imaging und Linked Color Imaging ermöglichen eine exakte Charakterisierung der gastralen Mucosa

Autoren Weigt J¹, Link A¹, Malfetheriner P¹, Canbay A¹
Institut 1 Uniklinik Magdeburg, Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669093

Einleitung Blue Light Imaging (BLI) bietet ein kontinuierliches Lichtspektrum mit Maxima bei 410 und 450 nm. Linked Color Imaging (LCI) benutzt BLI Licht zusammen mit post processing. Farben werden neu zugeordnet um eine Kontrasterhöhung zu erzielen. Nur wenige Daten über BLI und LCI zur Charakterisierung der gastralen Mucosa sind verfügbar.

Ziel Analyse der endoskopischen Charakterisierung der gastralen Mucosa mit BLI und LCI.

Methodik Konsekutive Patienten Symptomen einer chronischer Gastritis wurden mit einem Zoomendoskop (Fujifilm EG-760Z) untersucht. Folgende endoskopischen Kriterien wurden verwendet. a) Normale Mucosa: Erkennbare Sammelnerven (SCN) ohne fokale Läsionen. b) Atrophie (AG): Weißliche Farbe mit sichtbaren tieferen Gefäßen in BLI, LCI und Weißlicht. c) Intestinale Metaplasie (IM): Villöse oder tubuläre Oberfläche mit weißlicher Verfärbung in LCI, Weißlicht und BL, light blue crest in BLI d) Chronische Gastritis (CG): kein SCN ohne Nachweis von fokalen Läsionen (IM, AG). Die Biopsien erfolgten nach dem updated Sydney Protokoll und aus fokalen Läsionen. Die endoskopischen und histologischen Diagnosen wurden miteinander verglichen.

Ergebnisse Es wurden 29 Patienten untersucht (15 w, 14 m; Alter 65 Jahre; 25 – 87 Jahre). 6 Patienten hatten endoskopisch unauffällige Mucosa, was sich in 5 Fällen bestätigte. Endoskopisch hatten, 15 Patienten IM im Antrum, was in 11 Fällen korrekt war (73%). Im Corpus war die endoskopische Diagnose einer IM in 11/14 Fällen (78%) korrekt. Eine Atrophie wurde bei 9/11 Patienten (82%) im Antrum und bei 10/14 Patienten im Corpus (71%) korrekt vorhergesagt. Die Übereinstimmung von endoskopischer Klassifikation und Histologie betrug im Antrum 93% und im Corpus 88%. Der positiv prädiktive- und negative prädiktive Wert für IM waren 0,74 und 0,83 und für Atrophie entsprechend 0,63 und 0,97. Trotz der fehlenden Übereinstimmung wären die Nachsorgeempfehlungen für alle Patienten alleine auf dem Boden der endoskopischen Diagnose korrekt gewesen.

Schlussfolgerung LCI und BLI können zur Charakterisierung der chronischen Gastritis verwendet werden. Der klinische Nutzen besteht vor allem darin, prä-maligne Veränderungen endoskopisch sicher ausschließen zu können.

KV 456 Durch zusätzliche Immunhistochemie (IC) und Molekularpathologie (MP) erlauben EUS gesteuerte Fein-Nadel-Biopsien (FNB) gegenüber der Fein-Nadel-Aspiration (FNA) eine verbesserte Diagnostik und Individualisierung der Therapiestrategie

Autoren Sivanathan V¹, Schad A², Thomaidis T¹, Rahman KF¹, Thieringer F¹, Nguyen-Tat M¹, Marquardt JU¹, Roth W², Galle PR¹, Neumann H¹, Möhler M¹
Institut 1 Uniklinik Mainz, I. Med. Klinik, Mainz, Deutschland; 2 Uniklinik Mainz, Pathologie, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669094

Einleitung Im GI-Trakt ist für die Diagnostik von unklaren Läsionen die Charakterisierung mit IC und MP sinnvoll. Die Ergebnisqualität der FNB versus (vs.) der FNA für die IC und MP-Aufarbeitung war bisher unklar.

Methode Von 06/2017 – 04/2018 sammelten wir prospektiv, die an unserem Zentrum durchgeführten FNB (Acquire™ FNB Device, 22 G) und FNA (Echo-Tip® Ultra, 22 & 19 G) zur Abklärung von unklaren Läsionen im oberen GI-Trakt und werteten sie mit der Pathologie retrospektiv aus. Die Proben wurden sofort vor Ort in Formalin fixiert.

Ergebnisse 51 Patienten (Pat.) (23 Frauen, 28 Männer; median 63 Jahre) wurden eingeschlossen. Die mit FNA und FNB erhobenen Befunde waren: *Unspezifisch* (n = 11/22% – untersuchte Organe (u.O.): 2xLymphknoten (LK), 3xMagen/Ösophagus, 6xPankreas), Pankreatitis (7/14%), Pankreaskarzinom (7/14%), unauffälliges Lymphgewebe (6/12%), dysplastische Zellen ohne sicheren Karzinomnachweis (3/6% – u.O.: 1xGallengang, 1xLK, 1xPankreas), normales Pankreasgewebe (3/6%), NET des Pankreas (2/4%) und Magen-GIST (2/4%). Einen wegweisenden Befund ergab der histopathologische Befund mit 32 FNB in 18 (56%) und mit 25 FNA in 14 (56%) Pat.. Die zielführende Differenzierung (Diff.) gelang bei 15 (29%) erst durch zusätzliche IC. 67% dieser Proben wurden mit FNB gewonnen. Nur so gelang die Unterscheidung von Pankreas- vs. Bronchial-Karzinom (Ca.), Pankreas-Ca. ohne Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) zum Ausschluss eines HNPCC, Pankreas- vs. Kolo-rectales-Ca., Urothel- vs. Gallengangs-Ca., Klärung eines NET (G1), eine Meta-

stase (LK-Met.) eines GI-Ca., LK-Met. eines Kleinzelligen-Bronchial-Ca., Nebennieren-Met. von Ösophagus-Ca., Pankreatitis ohne IgG4-AIP, Pankreaszyste: Met. eines Ovarial-Ca., Pankreatitis nach Ausschluss NET und GIST. Nur bei 3 FNB, aber nicht FNA-Proben, konnte durch Genpanel-Analysen die Diff. eines GIST und bei einem Pankreas-Ca. die für die HNPCC typischen MSI-Loci bestimmt werden. Einzige Komplikation nach EUS-Punktionen waren 2 (4%) leichte und konservativ behandelte Blutungen.

Schlussfolgerung Die FNB verbesserte in 2/3 der Fälle im Vergleich zur FNA (1/3) die Diagnostik durch zusätzliche IC und MP. Erst diese Charakterisierung der Läsionen/Tumoren mit unbekanntem Primarius ermöglichte eine individuell angepasste Therapieplanung.

KV 457 EUS Punktion: Prospektive Evaluation der Effizienz einer histologischen Punktionsnadel (22 G Acquire®) bei Tumoren des Pankreas. Erste Ergebnisse

Autoren Denzer U¹, Bauer C¹, Grote T¹, Moll R², Gress T¹, Pehl A²

Institut 1 Uniklinik Marburg, Interdisziplinäre Endoskopie, Klinik für Gastroenterologie, Marburg, Deutschland; 2 Uniklinik Marburg, Institut für Pathologie, Marburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669095

Einleitung EUS-Biopsienadeln mit speziellem Schliff (Franseen Schliff, Acquire® FNB Nadel) zielen auf histologisch auswertbare Gewebezylinder ab. Diese prospektive Studie untersucht als primären Zielparameter die histologische Qualität der gewonnenen Proben und sekundär die diagnostische Genauigkeit.

Patienten und Methodik Eingeschlossen werden seit 5–17 Patienten mit Raumforderungen des Pankreas und Indikation zur EUS-FNB. Punktiert wird nach Protokoll 3 x mit der 22 G Nadel (Acquire®). Proben 1 und 2 werden unbesehen in Formalin zur histologischen Weiterverarbeitung gegeben, Probe 3 in eine Zytologielösung (Cytorich).

Histologische Qualität: Proben 1/2 werden nach dem Payne score (PS) klassifiziert: 0 = nicht repräsentativ, 1 = fraglich repräsentativ (Gewebestruktur schlecht erhalten, Artefakte, überlappende Gewebe/Zellen), 2 = limitiert repräsentativ (geringe diagnostische Materialausbeute) und 3 = repräsentativ.

Fallzahlplanung: Histologische Qualität = PS 3 > 70%; Power 90%, N = 30. Power 95%: N = 40.

Goldstandard für die diagnostische Genauigkeit: Eindeutige histologische Diagnose bzw. chirurgisch pathologisches Resektat o. klinischer Follow-up von 1 Jahr.

Ergebnisse Eingeschlossen wurden bisher 31 Patienten (68,7; 15 m). Die Raumforderung war bei 65% im Pankreaskopf lokalisiert (Caput 20, Corpus 6, Cauda 5).

Histologische Qualität: Bei 28/31 Patienten (90,3%) wurde eine repräsentativ auswertbare Histologie (PS 3) aus den Proben 1/2 gewonnen. Limitiert bzw. nicht auswertbare Histologien: n = 3 (jeweils PS 0, 1 und 2). Immunhistochemie erfolgte bei 7 Patienten.

Diagnostische Genauigkeit: Ein Goldstandard liegt bisher bei 29/31 Patienten vor.

Eine *korrekte Diagnose* wurde in 26/29 Fällen (89,6%) erzielt. EUS-FNB Histologie: n = 25 [Adenokarzinom: 16, intrapankr. Folia 2; SCN 2; MCN 1; intrapancreat. Milz 1, Solid pseudopapilläre Neoplasie 1, B-NHL 1, Pseudotumor bei CP: 1). Nur EUS-FNB Zytologie: 1 (NET).

Falsch negative Diagnosen (Goldstandard Adenokarzinom) lagen in 3/29 Fällen vor (Gewebe n. repräsentativ (PS 1): 1; Diagnose unspezifisch (PS 3): 2).

Zusammenfassung Die EUS-FNB Nadel mit Franseen Schliff (Acquire®) erzielt in 90% adäquate histologische Proben nach einem fixen Biopsieprotokoll mit 2 Punktionsgängen in Formalin.

KV 458 Diagnostischer Nutzen der Kappen-assistierten Ösophago-Gastro-Duodenoskopie vs. des Standard-Seitblick-Duodenoskops zur Beurteilung der Papilla duodeni major (KAPPA II-Studie)

Autoren Abdelhafez M¹, Phillip V¹, Hapfelmeier A², Strum V¹, Elnegouly M¹, Dollhopf A³, Klare P¹, Nennstiel S¹, Schmid RM¹, Von Delius S⁴, Eckel F⁵

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Interdisziplinäre Endoskopie – II. Medizinische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; 2 Klinikum rechts der Isar, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, München, Deutschland; 3 Klinikum Neuperlach, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, München, Deutschland; 4 Klinikum Rosenheim, Medizinische Klinik II, Rosenheim, Deutschland; 5 Klinik Bad Aibling, Internal Medicine Department, Bad Aibling, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669096

Einleitung Bisher wird zur kompletten Darstellung der Papille, als die Goldstandard-Methode, die Verwendung eines Duodenoskops mit Seitblickoptik empfohlen. Ziel der Studie sollte der diagnostische Nutzen der Kappen-assistierten ÖGD (KAE) im Vergleich zu einer konventionellen Seitblick-Duodenoskopie (SBD) zur Darstellung und Beurteilung der Papilla duodeni major evaluiert werden.

Methoden Prospektive, randomisierte, non-inferiority Crossover-Studie. Jeder Patient bekommt zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen durch den gleichen Untersucher. Es erfolgt eine Randomisierung, um entweder zuerst eine KAE oder zuerst eine konventionelle SBD durchzuführen. Fotos der Papillen wurden (nach „image post processing“) von drei externen geblendeten Experten ausgewertet. Primärer Endpunkt der Studie ist Komplette Darstellung der Papille. Sekundäre Endpunkte sind die Qualitäten des Schleimhautmusters und der Übersicht, die gesamte Zufriedenheit und die Untersuchungsdauer.

Ergebnisse 62 Patienten wurden eingeschlossen. Komplette Beurteilung der Papille konnte in 59 Patienten mittels KAE erreicht werden im Vergleich zu 60 Patienten mittels SBD, (95% vs. 97%). Der Unterschied zwischen die Untersuchungen war 1,3%, welcher die Unterlegenheitsschranke von 8% nicht überschritten hat. KAE gesammelte bessere Ergebnisse bzgl. der Schleimhautmusterqualität und der gesamten Zufriedenheit im Vergleich zur SBD, wobei SBD gesammelte bessere Punkte bzgl. der Übersicht. Es gab kein relevanter Unterschied zwischen die Dauer ab Intubation des Ösophagus bis Lokalisierung der Papille.

Zusammenfassung KAE ist so gut wie SBD bzgl. der kompletten Beurteilung der Papilla. KAE ist des SBD überlegen bzgl. der Schleimhautmusterqualität und der gesamten Zufriedenheit. SBD hat eine bessere Übersicht.

KV 459 Diagnostic ability of Blue Light Imaging for predicting deep submucosal invasion in colorectal lesions

Authors Neumann H¹, Grimminger P², Kneist W², Zimmermann T¹, Thieringer F¹, Rahman F¹, Galle PR¹, Kreft A³

Institute 1 Universitätsmedizin Mainz, Interdisziplinäre Endoskopie, Mainz, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Mainz, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669097

Introduction Blue Light Imaging (BLI) was recently introduced as a novel imaging technology allowing for enhanced visualization of the mucosal surface and vascular pattern morphology. Data regarding the applicability of BLI for prediction of deep submucosal invasion of colorectal lesions is missing.

Aims and Methods Main study objective was to assess the potential of BLI for prediction of deep submucosal invasion of colorectal lesions.

Consecutive patients undergoing screening or surveillance colonoscopy were prospectively evaluated using a high-definition endoscope with BLI capability.

Circumscribed lesions were examined with BLI before taking biopsy specimens or performing endoscopic resection. BLI images were graded according to surface and vascular pattern morphology and correlated with conventional histopathology in a prospective and blinded fashion.

Results 120 cases were included. BLI yielded high-quality images in all cases. Based on pit pattern and vascular alterations BLI could predict the presence of deep submucosal invasion with high sensitivity (95%), specificity (91%) and accuracy (93%). Positive and negative predictive values of BLI for in vivo diagnosis of deep submucosal invasion were 88% and 95%, respectively.

Conclusion BLI is a novel diagnostic tool allowing for real-time prediction of deep submucosal invasion of colorectal lesions with high accuracy. This becomes of crucial importance in clinical practice and could lead to an optimized and rapid diagnosis of neoplastic changes during ongoing endoscopy and an individualized management approach.

KV 460 Motorisierte Spiraleroskopie: Endergebnisse der ersten klinischen Studie

Autoren [Schneider M¹](#), [Beyna T¹](#), [Arvanitaki M²](#), [van Gossum A²](#), [Deviere J²](#), [Neuhaus H¹](#)

Institut 1 Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Medizinische Klinik, Düsseldorf, Deutschland; 2 Université Libre des Bruxelles, Departement of Gastroenterology and Hepato-Pancreatology, Brussels, Belgien

DOI 10.1055/s-0038-1669098

Einleitung Aktuelle Standardverfahren zur Endoskopie des Dünndarms sind komplex und zeitintensiv. Die neue Technologie der motorisierten Spiraleroskopie (Novel Motorized Spiral Enteroscopy, NMSE) offeriert alle Vorteile der klassischen Spiraleroskopie und verspricht gegenüber bisherigen Enteroskopieverfahren eine kürzere Behandlungsdauer bei größerer Eindringtiefe.

Ziele Untersucht wurden prospektiv die Effektivität und Sicherheit der peroralen NMSE an zwei Zentren. Primärer Endpunkt: Diagnostische Ausbeute der NMSE. Sekundäre Endpunkte: Technische Erfolgsrate, Untersuchungszeiten, maximale Eindringtiefe, therapeutische Effektivität, Rate an unerwünschten Ereignissen.

Methodik Eingeschlossen wurden 132 nicht voroperierte Patienten in 140 Untersuchungen mit okkulten gastrointestinalen Blutungen, unklare Eisenmangelanämie und/oder anderer Dünndarmerkrankung mit positiver Videokapselendoskopie. NMSE erfolgte mit einem neuartigen aktiven Prototypenendoskop mit integriertem Motor, mit dem ein aufgesetzter kurzer Spiralüber-tubus angetrieben wird. Je nach Rotationsrichtung des Spiralteils wird der Dünndarm auf das Endoskop auf- oder abgefädelt.

Ergebnis Bei 132 Patienten (mittleres Alter: 65,2 [20–100] Jahre) wurden 140 Prozeduren durchgeführt. Anterograde NMSE bis hinter das Treitz'sche Band (technischer Erfolg) konnte in 137 von 140 Fällen in im Mittel 4,7 [1–25] Minuten erfolgreich durchgeführt werden. Die maximale Eindringtiefe lag im Mittel bei 425 [0–600] cm post Treitz und wurde durchschnittlich von dort in 28,4 [3–122] Minuten erreicht. In 14 Fällen (10%) gelang die perorale Panenteroskopie mit Erreichen des Coecums. Die diagnostische Ausbeute der NMSE lag bei 76% (Angiektasien 80, Polypen 12, andere 28). 167 Interventionen wurden bei 116 Patienten durchgeführt (APC 69, Biopsien 39, Tusche-Markierung 33, Clip 17, EMR 9). Die mittlere Rückzugszeit lag bei 14,6 [4–45] Minuten. Neben einer Perforation (folgenlos ausgeheilt nach laparoskopischer Übernähung) traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf (0,7%).

Schlussfolgerung NMSE ist effektiv und sicher zur Durchführung diagnostischer und therapeutischer anterograder Enteroskopien. Untersuchungsdauer und Eindringtiefe scheinen den Standardverfahren zumindest vergleichbar.

KV 461 NBI plus Essigsäure zur optischen Charakterisierung von Kolonpolypen – Ergebnisse einer Pilotstudie (ATOMIC)

Autoren [Brown H¹](#), [Haller B²](#), [Adelhafez M¹](#), [Poszler A¹](#), [Schmid RM¹](#), [Delius S von³](#), [Klare P¹](#)

Institut 1 Klinikum Rechts der Isar der TU München, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, München, Deutschland; 2 Technische Universität München, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, München, Deutschland; 3 RoMed Klinikum Rosenheim, Rosenheim, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669099

Einleitung und Ziele Die NICE Klassifikation dient der optischen Unterscheidung von Polypen und deren Einteilung in die Klassen (i) Adenome und (ii) Hyperplasten. NICE basiert auf der Verwendung von virtueller Chromoendoskopie (NBI). Trotz des Einsatzes der Klassifikation konnte gezeigt werden, dass die Treffergenauigkeit (Accuracy) der optischen Diagnosen bei manchen Anwendern gering ist. Essigsäure wird seit langem als zur Chromoendoskopie im oberen GI-Trakt verwendet. Ob der Einsatz von Essigsäure zur besseren Polypencharakterisierung im Kolon genutzt werden kann ist bislang nicht bekannt. Ziel dieser Pilotstudie war es den Einsatz von Essigsäure zur optischen Polypencharakterisierung von Kolonpolypen zu erproben.

Methodik Dies war eine prospektive einarmige Pilotstudie an 55 Patienten. Bei Detektion von Polypen wurden diese zunächst im HD-Weißlichtmodus (HDWL) charakterisiert. Anschließend erfolgte das Auftragen von Essigsäure auf die Polypen und eine erneute Charakterisierung im NBI-Modus (NBI+ES). Alle Polypen wurden reseziert und zur pathologischen Beurteilung eingesendet, wobei die pathologische Diagnose als Goldstandard diente. Als primärer Endpunkt wurde die Accuracy bei der optischen Charakterisierung im NBI+ES Modus gewählt. Sekundärer Endpunkt war u. a. die Abgrenzbarkeit der Polypenränder durch NBI+ES.

Ergebnis Insgesamt wurden 62 Polypen detektiert (40 Adenome, 22 Hyperplasten). Die Accuracy unter NBI+ES lag bei 85,5% gegenüber 80,6% im HDWL Modus ($p=0,45$). Bei „high-confidence“ Vorhersagen betrug die Accuracy im NBI+ES Modus 90,2%. Mehr Polypen wurden unter NBI+ES mit „high confidence“ bewertet, als im HDWL Modus (82,3% vs. 66,1%; $p=0,006$). Die Abgrenzbarkeit der Polypengrenzen gelang unter NBI+ES in 98,4% aller Polypen, gegenüber 75,8% im HDWL Modus ($p<0,001$).

Schlussfolgerung Die korrekte Charakterisierung von Kolonpolypen gelang unter Verwendung von Essigsäure in einem sehr hohen Prozentsatz. Essigsäure und NBI scheinen hierbei insbesondere die Zuversicht der optischen Charakterisierung zu erhöhen. Ein weiterer Vorteil ist die bessere Abgrenzbarkeit der Polypenränder durch NBI+ES. Weitere prospektiv randomisierte Studien müssen zur Verifizierung der Ergebnisse dieser Pilotstudie folgen.

KV 462 Assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease (IBD) using Narrow Band Imaging (NBI) without optical magnification – A multicenter study

Authors [Wedi E¹](#), [Grimminger P²](#), [Thieringer F³](#), [Rahman F³](#), [Zimmermann T³](#), [Galle PR³](#), [Neumann H³](#)

Institute 1 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und GI Onkologie, Göttingen, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Mainz, Deutschland; 3 Universitätsmedizin Mainz, Interdisziplinäre Endoskopie, Mainz, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669100

Introduction NBI is based on optical filters narrowing the red light therefore highlighting the vascular pattern morphology of the luminal gastrointestinal tract. Assessment of vascular changes in IBD is of pivotal importance for prediction of disease severity and extent and for guidance of pharmaceutical therapies. To date, no data is available on the use of NBI for assessment of mucosal healing in IBD.

Aims Study objective was to develop a classification system allowing for *in vivo* assessment of mucosal healing in IBD by using NBI without optical magnification.

Material and methods Consecutive patients with IBD underwent colonoscopy with high-definition endoscopes and NBI without optical magnification. The mucosal vascular and surface pattern morphology was recorded followed by targeted biopsies for subsequent histopathological diagnosis. Based on these findings a simplified classification was developed allowing for histologic prediction of the disease.

Results A simple classification system for assessment of mucosal healing by using NBI was developed. The classification system consists of 2 different parameters for the surface pattern morphology and 2 different parameters for the vascular pattern morphology. Sensitivity and specificity of the new classification for prediction of mucosal healing were calculated as 90% and 93%, respectively. Accuracy was calculated as 93% with positive and negative predictive values of 93% and 90%, respectively.

Conclusion To the best of our knowledge this is the first study proposing a unique classification system for *in vivo* assessment of mucosal healing in IBD with the NBI technology. The classification system allowed for adequate *in vivo* assessment of mucosal healing and might therefore be used to guide disease specific outcomes.

KV 463 I-scan Optical Enhancement in Kombination mit Magnifikationsendoskopie für die *in vivo* Beurteilung der histologischen Entzündung bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren Klenske E¹, Atreya R¹, Hartmann A², Tontini C³, Neurath MF¹, Rath T¹

Institut 1 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 1, Erlangen, Deutschland; 2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; 3 IRCCS Policlinico San Donato, Gastroenterology & Digestive Endoscopy Unit, Mailand, Italien

DOI 10.1055/s-0038-1669101

Einleitung und Zielsetzung Neben der mukosalen Heilung als etabliertem Ziel in der Behandlung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), zeigen neuere Daten, dass auch die histologischen Heilung mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist und damit als neues Therapieziel bei CED Patienten fungiert. I-scan Optical Enhancement (OE) ist ein neues optisches Chromoendoskopieverfahren, welches durch Reduktion des emittierten Wellenlängenspektrums eine verbesserte Visualisierung des mukosalen und vaskulären Patterns ermöglicht. In der vorliegenden Studie haben wir überprüft, ob i-scan OE in Kombination mit hochauflösender optischer Magnifikationsendoskopie eine zuverlässige Beurteilung der histologischen Entzündung bei Patienten mit CED ermöglicht.

Methodik Eine *in vivo* Beurteilung der histologischen Entzündung mittels optischer Magnifikation in Kombination mit i-scan OE wurde durch vier Endoskopiker durchgeführt. Die gezielt aus den betrachteten Arealen entnommenen Biopsien wurden anhand etablierter Scores von einem erfahrenen verblindeten gastroenterologischen Pathologen hinsichtlich des Schweregrades der Entzündung begutachtet. Zusätzlich wurde die Interobserver-Variabilität bestimmt.

Ergebnisse 82 CED Patienten (29 CU, 53 MC) wurden konsekutiv eingeschlossen (40 Männer, mittleres Alter 43, Altersspanne 19 – 72). Ein neu entwickelter i-scan OE Magnifikationsendoskopiescore zeigte hohe Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung der histologischen Entzündung und korrelierte stark mit den histopathologischen Scores ($r \geq 0,7$, $p \leq 0,05$). Darüber hinaus zeigte ein maßgeblicher Anteil an Patienten mit mukosaler Heilung unter Weißlichtendoskopie Zeichen von Mikroentzündungen unter Magnifikationsendoskopie in Kombination mit i-scan OE. Die Interobserver-Variabilität zur Beurteilung von mikroskopischer Entzündung mit optischer

Magnifikation und i-scan OE gemessen mittels Cohens Kappa war erheblich ($\geq 0,7$).

Schlussfolgerung Die optische Magnifikationsendoskopie in Kombination mit i-scan OE ermöglicht eine präzise Beurteilung der histologischen Entzündung *in vivo* in real time bei CED Patienten. Damit kann dieser Ansatz möglicherweise dazu beitragen, die Anzahl der notwendigen physischen Zangenbiopsien bei CED Patienten einzusparen.

KV 464 Chromoendoskopie versus konventionelle Endoskopie im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (ChroPol-I)

Autoren Hüneburg R^{1,2}, Heling D^{1,2}, Kaczmarek DJ¹, van Heteren P^{1,2}, Fimmers R³, Coch C⁴, Kristiansen G^{2,5}, Weismüller T^{1,2}, Spier I^{2,6}, Aretz S^{2,6}, Strassburg CP^{1,2}, Nattermann J^{1,2}

Institut 1 Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bonn, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für erbliche Tumorsyndrome, Bonn, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), Bonn, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Bonn, Studienzentrum Bonn (SZB), Bonn, Deutschland; 5 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Pathologie, Bonn, Deutschland; 6 Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik, Bonn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669102

Einleitung Eine duodenale Polyposis tritt bei ca. 90% aller Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) auf. Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Duodenalkarzinoms beträgt bis zu 12%. Die klinische Einteilung der duodenalen Polyposis erfolgt mittels Spigelman-Klassifikation, in die Größe, Anzahl und Histologie einfließen.

Ziele Untersuchung der Detektion an Adenomen und Karzinomen durch die Chromoendoskopie im Vergleich zur konventionellen Endoskopie im oberen Gastrointestinaltrakt bei FAP-Patienten.

Methodik 52 Patienten mit pathogener APC-Keimbahn-Mutation wurden untersucht (26 Frauen, 26 Männer; Durchschnittsalter von 40,1 +/- 13 Jahre). Zuerst erfolgte eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Dokumentation der Größe (mit geöffneter Biopsie-Zange) und Anzahl der detektierten Polypen. Anschließend führte ein zum Vorbefund verblindeter Untersucher eine ÖGD mit vorheriger Applikation von 0,4% Indigokarmin durch. Erneut wurden alle detektierten Polypen dokumentiert und anschließend biopsiert oder abgetragen. Anschließend erfolgte ein Vergleich der Anzahl der gesehene Polypen als auch ein Vergleich der Spigelman-Klassifikation vor und nach Applikation von Indigokarmin.

Ergebnis Nach Applikation des Indigokarmins konnten im Mittel 24 Polypen mehr detektiert werden im Vergleich zur Standarduntersuchung ($p < 0,0001$). Bei 13/52 Patienten wurde die Polypengröße nach Chromoendoskopie signifikant größer gemessen (25%; $p = 0,0213$). Chromoendoskopie führte zu einer Erhöhung der Spigelman-Klassifikation bei 17/52 Patienten (33%; $p = 0,0007$). Bei zwei Patienten erfolgte aufgrund des endoskopischen Befundes eine Operation mit Nachweis eines Duodenalkarzinoms (T2N0M0) sowie eines Papillenkarzinoms (T2N0M0).

Schlussfolgerung Der Gebrauch der Chromoendoskopie führt zu einer deutlichen Steigerung der Detektion als auch beschriebenen Größe an Polypen im Duodenum. Dies führt zu einer Steigerung der Spigelman-Klassifikation, was somit Auswirkungen auf das klinische Management hat. In Zusammenschau sollte eine routinemäßige Anwendung bei diesem Patientenkollektiv erwogen werden.

(EudraCT Nr. 2014 – 003546 – 27).

Neue Aspekte bei gastrointestinaler Blutung Donnerstag, 13. September 2018, 09:45 – 10:49, 21a

KV 465 Akute gastrointestinale Blutungen im Zeitalter vermehrter Thrombozytenaggregations-hemmung und Antikoagulation. Erste Analyse der ALGK-Registerstudie

Autoren Fischbach W¹, Klassert C¹, Frieling T²

Institut 1 Klinikum Aschaffenburg-Alzenau, Medizinische Klinik III, Aschaffenburg, Deutschland; 2 Helios Klinikum Krefeld, Medizinische Klinik II, Krefeld, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669103

Einleitung Gastrointestinale Blutungen sind ein nicht seltenes und im Einzelfall bedrohliches Ereignis. Epidemiologische Daten neueren Datums aus Deutschland liegen nicht vor, ältere umfassten nur kleine Kollektive. Mit der ALGK-Registerstudie und der dahinterstehenden Methodik werden wir große Patientenzahlen und ein repräsentatives Bild der akuten GI-Blutung hinsichtlich Häufigkeit, Blutungsquellen und -intensität, Medikation und Prognose erhalten.

Methode Im Rahmen dieser oligozentrischen Studie erfolgt die Erfassung der Daten über ein elektronisches Dokumentationssystem der Firma E&L durch den behandelnden Arzt. Dazu wurde in Analogie zur ALGK-Sedierungsstudie eine Eingabemaske entwickelt. Sie muss als Voraussetzung für einen Befundabschluss der Endoskopie vollständig ausgefüllt sein, wodurch eine hundertprozentige Datenerfassung ermöglicht wird. Wir stellen hier die ersten Erfahrungen aus dem Zentrum Aschaffenburg vor.

Ergebnisse In der Zeit von 6/2017 bis 3/2018 wurden 3.357 Endoskopien dokumentiert. Eine gastrointestinale Blutung fand sich in 215 Fällen (6,4%), davon Majorblutungen in 33% und Minorblutungen in 63,3% (keine Angaben in 3,7%). Die häufigsten Blutungsquellen waren prozentual: Ulkus ventrikuli/duodeni 14%; Divertikelblutungen (12%); Ösophagusvarizen (10%); Angiodysplasien (9%); Erosionen in Magen/Duodenum (5%); Refluxösophagitis (5%); kolorektale Neoplasien (5%); nach Polypektomie (5%). Anastomosen (5%). 100 der 215 Patienten mit GI-Blutung nahmen eine blutungsrelevante Medikation ein. Gegenwärtig werden die Daten der anderen Zentren hinzugefügt sowie weitere Charakteristika und das Outcome der Patienten mit Blutung ausgewertet.

Schlussfolgerung Ähnlich wie bei der Sedierungsstudie wird auch diese Registerstudie umfassende und repräsentative Daten zu gastrointestinalen Blutungen liefern.

KV 466 Erfassung des leitliniengemäßen Umgangs von Thrombozytenaggregationshemmern und oralen Antikoagulantien bei Patienten mit nichtvariköser oberer gastrointestinaler Blutung

Autoren Vogt C¹, Allo G¹, Bürger M¹, Kasper P¹, Chon S², Töx U¹, Goeser T¹, Steffen HM¹, Schramm C¹

Institut 1 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Köln, Köln, Deutschland; 2 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumor Chirurgie Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669104

Einleitung Die europäische Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie (ESGE) gibt in ihrer Leitlinie zur nichtvarikösen oberen gastrointestinalen Blutung (NVOGIB) Empfehlungen zum Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) und oralen Antikoagulantien (OAK).

Ziele Erfassung eines leitliniengemäßen Umgangs mit TAH und OAK.

Methodik Retrospektive Analyse von Patienten mit einer endoskopisch diagnostizierten NVOGIB und vorheriger TAH- oder OAK-Exposition an einem deutschen Universitätsklinikum zwischen 01.01.2016 und 31.12.2017. Leitli-

nienentsprechendes Vorgehen wurde vereinfacht wie folgt definiert: 1. TAH in Primärprophylaxe sollte abgesetzt werden. 2. TAH in Sekundärprophylaxe sollte bei Hochrisikostigmata temporär pausiert und bei Niedrigrisikostigmata unverändert fortgeführt werden. 3. Duale TAH sollte bei Hochrisikostigmata und niedrigem Thromboserisiko pausiert und nur niedrig dosiertes ASS fortgeführt, bei hohem Thromboserisiko (akutes Koronarsyndrom < 12 Monate, elektiver BMS < 4 Wochen, DES < 6 Monate) und bei Niedrigrisikostigmata unverändert fortgeführt werden. 4. OAK sollte nach Unterbrechung innerhalb von 15 Tagen wieder begonnen werden. Forrest Ia, Ib, IIa und IIb wurden als Hochrisikostigmata, Forrest IIc und III als Niedrigrisikostigmata definiert.

Ergebnis 316 Patienten (68,4% männlich, medianes Alter 70,5 Jahre, Interquartilen Rangen 62 – 78) erfüllten die Einschlusskriterien. Der Umgang mit TAH in Primär- und Sekundärprophylaxe wurde in 37/83 Patienten (45%) als nicht leitlinienentsprechend klassifiziert. Alter, Geschlecht, behandelnde Fachrichtung, Majorblutung (Hb ≤ 8 g/dl, Hb-Abfall ≥ 2 g/dl, Transfusionsbedarf), Gabe von Blutprodukten, Charlson-Comorbidity-Index, Behandlung auf Intensivstation, Reendoskopie, Reblutung und endoskopische Stigmata waren hiermit nicht signifikant assoziiert. Bei 68/127 Patienten (53,5%) mit OAK und bei 61/127 Patienten (48%) nach zusätzlichem Einschluss von Heparin in therapeutischer Dosierung wurde der Umgang als nicht leitlinienentsprechend klassifiziert. Alter und behandelnde Fachdisziplin waren hiermit signifikant assoziiert.

Schlussfolgerung In einer signifikanten Anzahl der Patienten mit NVOGIB erfolgte der Umgang mit TAH und OAK nicht entsprechend den aktuellen ESGE-Empfehlungen.

KV 467 OTSC Therapie der nicht varikösen oberen gastrointestinalen Blutung im Klinikalltag – eine retrospektive Analyse

Autoren Lerner C¹, Waldthaler A¹, Wiśniowski TT¹, Bauer C¹, Grote T¹, Gallmeier E¹, Gress TM¹, Denzer U¹

Institut 1 Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechsel, Klinische Infektiologie und Gastrointestinale Onkologie, Marburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669105

Einleitung Over-the-scope-clips (OTSC) sind eine neuere Alternative zu konventionellen Clipverfahren bei der endoskopischen Therapie der nicht varikösen oberen gastrointestinalen Blutung (NV-OGIB).

Ziele Retrospektive Analyse des Outcomes von verschiedenen endoskopischen Therapiemodalitäten der NV-OGIB.

Methodik Analysiert wurden Patienten, die im Zeitraum zwischen 09/2016 und 01/2018 am Universitätsklinikum Marburg aufgrund einer NV-OGIB behandelt wurden.

Ergebnis Bei 131 Patienten traten lokalisierte NV-OGIB auf (mittleres Alter 68,54 (20 – 94) Jahre, 77 m). Frauen waren zum Zeitpunkt der NV-OGIB signifikant älter (76,4 ± 13,5 Jahre vs. 63 ± 17,4). Die Ursachen der NV-OGIB verteilten sich auf 101 Ulcusblutungen, 10 Mallory Weiss Syndrome, 10 Tumorblutungen, 6 Angiodysplasien und 4 andere. Bei 68 Patienten (52%) lag zum Untersuchungszeitpunkt eine interventionsbedürftige Blutung vor, in 47 Fällen aufgrund von peptischen Ulcera (U.).

Die endoskopische Primärtherapie der Ulcera bestand aus einer Kombination von Injektion und Hämoclipping (15), Injektion (10), Hämoclipping (9) und thermischer Koagulation (1). Die primäre OTSC Anwendung erfolgte bei 12 Patienten mit Ulcusblutung, davon 8 U. duodeni, alle ohne Blutungsrezidiv.

Ein Blutungsrezidiv trat bei insgesamt 9 von 68 behandelten Patienten auf (U. duodeni: 6, Anastomosenblutung: 2, Mallory Weiss Syndrom: 1).

Das 1. Blutungsrezidiv wurde bei 4 der 6 Patienten mit U. duodeni durch OTSC Applikation therapiert. Bei 2 Patienten erfolgte eine kombinierte Injektion und Hämoclipping, beide mit 2. Blutungsrezidiv im Verlauf, welches jeweils mit OTSC behandelt wurde.

U. duodeni erhielten mehr EKs (4,0+5 vs. 1,8+2,8; $p=0,008$) und zeigten häufiger Rezidive als U. ventriculi (0% vs. 14%, $p=0,007$). Die Rezidivrate bei OTSC Anwendung war signifikant niedriger als nach anderen endoskopischen Therapieverfahren (0 vs. 8% $p=0,001$).

Schlussfolgerung Nach Anwendung eines OTSC kam es in unserem Kollektiv zu keinerlei Rezidiven. Speziell bei U. duodeni scheint der OTSC nicht nur in der Rezidivtherapie sondern auch zur Primärtherapie vorteilhaft. Zur ursächlichen Klärung des Gender Unterschiedes hinsichtlich des Alters bei Erstmanifestation einer Ulkusblutung in unserem Kollektiv sind weitere Analysen notwendig.

KV 468 Endoskopische Behandlung von akuten Blutungen mit einem Over-The-Scope Clip (OTSC)

Autoren Braun A¹

Institut 1 SRO Langenthal, Gastroenterologie/Hepatologie/Endoskopie, Langenthal, Schweiz

DOI 10.1055/s-0038-1669106

Einleitung Der OTSC (Fa. Ovesco) ist ein endoskopisches Clip-System, das zur Behandlung von Blutungen, Fisteln, Hohlorganperforationen und postoperativen Komplikationen verwendet wird.

Ziel Diese Untersuchung beschreibt das endoskopische Vorgehen zur Behandlung von akuten Blutungen im Gastrointestinal Trakt (GIT) mittels eines OTSC. **Methodik** Innerhalb von sechs Jahren (2011 bis 2017) wurden 48 Patienten (Median 75,5 Jahre; 61–92 Jahre; $m=29$; $w=18$) bei akuter Blutung notfallmässig mit einem OTSC behandelt. Es erfolgten jeweils 34 Behandlungen im oberen – und 14 Behandlungen im unteren GIT. 18 Patienten hatten eine Forrest Ia-Blutung, 22 Patienten hatten eine Forrest Ib-Blutung und 8 Patienten zeigten eine Forrest IIa-Blutung. Für die OTSC-Platzierung wurde eine endoskopische PE-Zange (Boston Scientific) verwendet. Es erfolgten keine weiteren lokalen Therapien. Alle OTSC-Applikationen wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt.

Ergebnis Bei allen 48 Patienten konnte eine erfolgreiche OTSC-Applikation und somit auch eine primäre Hämostase erreicht werden. Keine endoskopische Notfalluntersuchung mit OTSC-Versorgung dauerte länger als 20 Minuten. 26 Patienten (15 Fla, 9 Fib) erhielten eine Follow-up-Endoskopie nach 2 Tagen, wobei sich der Clip in situ zeigte und keine Blutungsstigmata gesehen wurden. Die restlichen 22 Patienten wurden bei klinisch unauffälligem Verlauf nicht unmittelbar nachuntersucht.

Schlussfolgerung Die Anwendung des OTSC-System in der Notfall-Endoskopie bei akuten Blutungen ist eine sichere und sehr effektive Behandlungsmethode mit primärer Hämostase. Die Anwendung des OTSC-System ist mit einer kurzen Untersuchungszeit verbunden.

KV 469 Over the Scope Clip (OTSC) bei Magen- und Duodenalulcera mit hohem Blutungsrisiko – One and done?

Autoren Gölder S¹, Neuhaus L¹, Stücker J¹, Ebigo A¹, Braun G¹, Probst A¹, Weber T¹, Freuer D², Messmann H¹

Institut 1 III. Medizinische Klinik, Augsburg, Deutschland; 2 UNIKA-T Augsburg, Lehrstuhl für Epidemiologie, Augsburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669107

Einleitung Um die Hypothese der Behandlung durch die Applikation eines Clips, im Sinne von „One and done“ zu überprüfen, wurden konsekutiv alle Patienten mit Ulzera und hohem Rezidivblutungsrisiko (Forrest Ia – IIb) die am Klinikum Augsburg mit dem OTSC behandelt wurden ausgewertet.

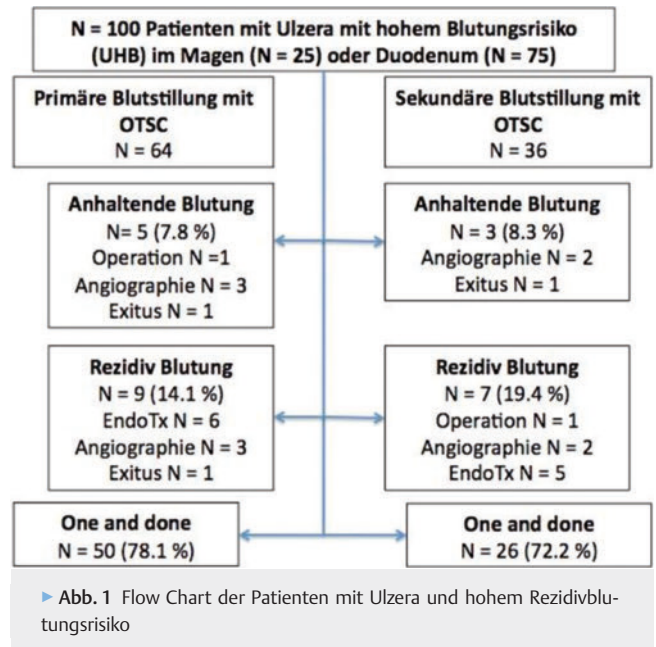
Ziele/Methodik Im Zeitraum 04/2014 – 03/2018 wurden N = 100 Patienten mit peptischen Ulzera, welche primär oder sekundär mit dem OTSC Clip behandelt wurden erfasst. Primärer Studienendpunkt war die fehlende Blutungskontrolle mit OTSC oder das Auftreten einer Rezidivblutung innerhalb von 30 d. Ferner wurden Faktoren untersucht, welche die Blutungskontrolle nach OTSC beeinflussen können.

Ergebnis Bei N = 76 (76%) der Patienten war eine erfolgreiche Blutstillung mit dem OTSC Clip alleine ohne weitere endoskopische Therapie möglich (Abbildung 1).

In N = 24 Fällen (24%) konnte die Blutung durch den OTSC Clip alleine nicht beherrscht werden N = 8 (33%) oder es kam zum Auftreten einer Rezidivblutung nach primär erfolgreicher Blutstillung N = 16 (66%), 1 – 12 Tage nach erfolgreicher Behandlung mit dem OTSC.

In der Gruppe mit nicht erfolgreicher OTSC Behandlung fanden sich signifikant größere Ulzera (Median: 3 cm IQR: 2–3,13 $p=0,03$), häufiger Blutungen im Bulbus duodeni 22 vs. 2 ($p=0,033$), häufiger ein negativer H.p. Status ($p=0,045$) und eine signifikant höhere Anzahl an transfundierten EK's ($p=0,002$).

Weder für den Rockall Score (Median: 7,5) noch den Glasgow Blatchford Score (Median: 15,5) fand sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,69$ bzw. 0,15). Auch die Einnahme von NSAR ($p=0,53$) oder Antikoagulantien ($p=0,44$) waren nicht signifikant unterschiedlich.



Schlussfolgerung Der OTSC Clip hat sowohl in der primären wie in der sekundären Behandlung von peptischen Ulzera eine hohe klinische Erfolgsrate. Mögliche Risikofaktoren für Therapieversagen sind Ulkusgröße, die Lokalisation der Blutungsquelle im Bulbus duodeni, ein negativer H.p. Status und ein höherer Transfusionsbedarf.

KV 470 OTSC- versus Standard-Therapie der Rezidiv-Ulkusblutung: eine Kosteneffektivitäts-Analyse

Autoren Küllmer A¹, Behn J², Glaser N¹, Thimme R¹, Caca K², Schmidt A¹

Institut 1 Freiburg, Department Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland;

2 Klinikum Ludwigsburg, Innere Med I, Ludwigsburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669108

Einleitung Daten einer aktuellen prospektiv-randomisierten Studie (STING) haben gezeigt, dass die endoskopische Therapie der Rezidiv-Ulkusblutung mit dem Over-the-Scope Clip (OTSC, Ovesco Endoscopy) der endoskopischen Standard-Therapie (konventionelle Clips oder thermische Verfahren + Unterspritzung mit Adrenalin) signifikant überlegen ist. Daten zur Kosteneffektivität der Blutstillung mit OTSC liegen allerdings bislang nicht vor.

Ziele Diese Studie soll untersuchen, ob die OTSC-Therapie aufgrund der höheren Erfolgsrate trotz des deutlich höheren Stückpreises des OTSC im Vergleich zu konventionellen Clips kosteneffektiv ist.

Methodik Es wurden für das Patientenkollektiv der randomisiert-multi-zentrischen STING Studie zwei Kosteneffektivitäts-Parameter berechnet. 1) Die ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio): definiert die zusätzlichen Kosten, die auf ein zusätzliches klinisches Ergebnis/Outcome entfallen, folglich das Delta der Kosten zwischen beiden Alternativen durch Delta des klinischen Effektes. 2) ACER (Average cost-effectiveness ratio): die Kosten, die für ein bestimmtes klinisches Ergebnis/Outcome entstehen. Als zu erreichendes klinisches Outcome wurde der primäre Endpunkt von STING, also die erfolgreiche Blutstillung mit Abwesenheit der Nachblutung definiert. Betrachtet wurden die Parameter dabei sowohl für die Gesamtbehandlung (inkl. Krankenhauskosten) als auch für die reine endoskopische Blutungsbehandlung. Die Kosteneffektivitätsanalyse erfolgte primär aus Sicht des Leistungserbringers.

Ergebnis Die Gesamtkosten in der Standard-Therapie-Gruppe lagen bei 13.025,95 Euro versus 12.776,19 Euro in der OTSC Gruppe; die Kosten für die endoskopische Therapie lagen bei 1.177,79 Euro (Standard-Therapie) versus 1.097,77 Euro (OTSC Therapie). Die ICER für die Gesamtbehandlung lag bei -280,71 Euro und für die endoskopische Blutungsbehandlung bei -29,79 Euro. Die ACER für die Gesamtbehandlung im Standard-Arm lag bei 30.192,59 Euro und im OTSC Arm bei 14.378,25 Euro. Die ACER für die endoskopische Blutungsbehandlung war im Standard-Arm 3.281,45 Euro versus 1.563 Euro im OTSC Arm.

Schlussfolgerung Die OTSC-Therapie der Rezidiv-Ulkusblutung ist im Vergleich zur Standard-Therapie kosteneffektiv.

KV 471 Hemospray und Endoclot für die Therapie der gastrointestinalen Blutung: Ergebnisse einer Single Center Studie

Autoren Vitali F¹, Naegel A¹, Siebler J¹, Neurath M¹, Rath T¹

Institut 1 Ludwig Demling Endoscopy Center of Excellence, University Hospital Erlangen, Erlangen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669109

Einleitung Die gastrointestinale (GI) Blutung ist mit einer relevanten Morbidität und Mortalität assoziiert und stellt eine der häufigsten endoskopischen Notfälle dar. Obwohl sich mit konventionellen Blutstillungstechniken eine Hämostase in ca. 90% aller Patienten erreichen lässt, liegt die Rezidiv- oder Reblutungsrate mit 20% relativ hoch. Hämostatische Pulver (HP) sind neue kontaktfreie Blutungsstillungsmaßnahmen, die in der Primär- oder Salvagetherapie der gastrointestinalen Blutung und auch kombiniert mit konventionellen Blutstillungstechniken verwendet werden können. In dieser Studie haben wir den kurzzeitigen (short-term, ST, 72 Stunden) und langfristigen (long-term, LT, 30 Tage) Erfolg der endoskopischen Blutstillung mittels HP prospektiv evaluiert.

Ergebnisse HP zur endoskopischen Hämostase wurden in 154 Patienten verwendet mit einer überwiegenden Applikation im oberen GI Trakt (n = 138) mit den folgenden Blutungsätiologien: peptische Ulzera (35%), Ösophagusvarizen (7%), Tumorblutungen (12%), Ösophagitis (9%), diffuse mukosale Blutung (15%). Hierunter zeigten sich insgesamt ST und LT Erfolgsraten von 81% und 67%. In 72 Patienten (47%) wurden HP als Salvage-Therapie appliziert mit ST und LT Erfolgsraten von 93% und 64%. In 82 Patienten (53%) wurden HP als primäre Therapie verwendet, hier zeigten sich ST und LT Erfolgsraten von 82% und 69%. In Subgruppenanalysen zeigte sich eine ST und LT Erfolgsrate der Hämostase mit HP in Patienten unter therapeutischer Antikoagulation von 80% und 61%. Im direkten Vergleich zeigten die beiden Substanzen Hemospray (HS) und Endoclot (EC) keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der Hämostase. Die technische Erfolgsrate der Anwendung von HP lag bei 98%. Unter der Gabe von HS traten 2 Perforationen auf, sonst waren keine Nebenwirkungen der hämostatischen Therapie mit HP zu verzeichnen.

Schlussfolgerung HS und EC ermöglichen eine effektive Hämostase mit hohem Kurzzeiteffekt in der Primär- oder Salvagetherapie. Im direkten Vergleich zeigen sich keine Unterschiede zwischen HS und EC hinsichtlich ihrer short and long term hämostatischen Effektivität.

KV 472 Effekt des topischen Hämostatikums Hemospray® auf die Ulkusheilung im GI-Trakt: Eine Pilotstudie am Schweinemodell

Autoren Werner CR¹, Brückmeier L¹, Kratt T², Malek NP¹, Sipos B³, Goetz M¹

Institut 1 Uniklinik Tübingen, Innere Medizin 1, Tübingen, Deutschland;

2 Spital Limmattal, Innere Medizin, Zürich, Schweiz; 3 Uniklinik Tübingen, Institut für Pathologie und Neuropathologie, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669110

Einleitung Das topische Hämostatikum Hemospray ist zugelassen und etabliert zur Therapie der oberen GI-Blutung. Es gibt jedoch klinische Hinweise, dass zudem ein positiver Effekt auf die Abheilungstendenz von Ulzera im Gastrointestinaltrakt besteht.

Ziele Evaluation des Effektes des topischen Hämostatikums Hemospray auf die Ulkusheilung im oberen und unteren GI-Trakt am Schweinemodell.

Methodik Bei 10 Schweinen wurden mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR) jeweils 2 Ulzera im Magen sowie 2 Ulzera im Rektum induziert. Bei der Hälfte der Versuchstiere wurde anschließend Hemospray auf alle Ulzera appliziert. Alle Tiere erhielten PPI in therapeutischer Dosierung. Die Abheilung wurde durch eine Bestimmung der Flächenveränderung der Ulzera mittels endoskopischer Messungen (Auflage eines Maßstabs und Fotodokumentation) nach Induktion (= d0), an Tag 2 (= d2) und an Tag 7 (= d7) bestimmt. Als weitere Parameter dienten die Endothelzellkerndichte und die Kollagenfaserdicke im histologischen Präparat nach Tötung der Tiere an Tag 7.

Ergebnis Bei beiden Gruppen war von d0 zu d2 eine deutliche Größenzunahme der EMR-Ulzera zu beobachten, a. e. durch das Verstreichen der thermischen Raffung nach EMR (Hemospray 192,9% Zunahme, Kontrolle 224,8% Zunahme).

Im oberen GI-Trakt zeigte sich eine schnellere Abheilung mit kleinerer Ulkusfläche der mit Hemospray behandelten Tiere am 7. Tag (8,8% Abnahme im Vergleich zu d0) im Vergleich zur Kontrollgruppe (69,9% Zunahme im Vergleich zu d0).

Im unteren GI-Trakt war kein eindeutiger Einfluss auf die Größenveränderung zu erkennen. Es traten keine klinisch sichtbaren Nachblutungen auf, der Hämoglobinverlauf war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich.

Schlussfolgerung Unsere Daten unterstützen die klinische Beobachtung einer verbesserten Abheilung gastrointestinaler Ulzera durch Hemospray, die unabhängig von der Hämostase ist. Die Ergebnisse lassen die Spekulation zu, dass der Effekt beim Schwein unter PPI abhängig von der Lokalisation des Ulkus ist, da die verbesserte Abheilung vor allem im oberen GI-Trakt zu beobachten war. Diese Ergebnisse könnten eine Anwendung zur Förderung der Schleimhautheilung auch beim Menschen attraktiv erscheinen lassen.

ESD: Technik und Ergebnisse

Donnerstag, 13. September 2018, 12:30 – 13:42, 21b

KV 473 Barrettkarzinom – Einfluss des vorbehandelten Barrett auf die R0-Resektionsrate nach ESD

Autoren Fleischmann C¹, Probst A¹, Messmann H¹

Institut 1 Klinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Augsburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669111

Einleitung Die Diagnose eines Barrettösophagus mit Dysplasien zieht für Patienten je nach Dysplasiegrad therapeutische Konsequenzen nach sich, beispielsweise eine Radiofrequenzablation, APC-Therapie, oder EMR. Wird dann im Rahmen der Kontrolluntersuchung ein endoskopisch therapierbares Barrettkarzinom (> 15 mm oder V. a. Submukosainfiltration) diagnostiziert, ist die Behandlungsmethode der Wahl eine endoskopische Submukosadisektion.

Ziele Ziel der Auswertung ist es, den Einfluss einer Vortherapie auf die R0-Resektionsrate für das Barrettkarzinom zu evaluieren. Damit soll gezeigt werden, ob trotz Vorbehandlung eine endoskopische Submukosadisektion als Therapieoption in Erwägung zu ziehen ist.

Methodik Retrospektiv ausgewertet wurden 254 Patienten, welche im Zeitraum von 2008 bis Anfang 2018 aufgrund eines Barrettkarzinomes mittels endoskopischer Submukosadisektion behandelt wurden. Davon waren 24 Patienten vorbehandelt, 12 Patienten mittels EMR, 6 Patienten via ESD, 2 Patienten hatten eine Vortherapie durch EMR+RFA oder APC erhalten, 1 Patient hatte sich vorher einer Radiochemotherapie unterzogen, und bei 1 weiteren Patienten lag ein Zustand nach Verätzung des Ösophagus sowie Radiochemotherapie vor.

Ergebnis Bei den nicht vortherapierten Patienten (n = 230) konnte eine R0-Resektionsrate von 80,9% erreicht werden. Im Vergleich dazu wurde bei den vorbehandelten Patienten eine R0-Rate von insgesamt 70,8% erreicht. Je nach Vorbehandlungsart schlüsselte sich die R0-Rate wie folgt auf:

Tab. 1 R0-Rate nach Methode der Vortherapie

Methode der Vortherapie	R0-Rate
EMR	10/12 (83,3%)
ESD	3/6 (50%)
EMR+RFA/APC	2/2 (100%)
OP	1/2 (50%)
RTCTx	1/1 (100%)
Verätzung + RTCTx	0/1 (0%)
Gesamt	17/24 (70,8%)

Schlussfolgerung Insgesamt konnte durch die Datenauswertung gezeigt werden, dass eine vorbehandelte Barrett-neoplasie (EMR/ESD+/-APC/RFA) bei geplanter endoskopischer Submukosadisektion eines Barrettkarzinomes eine niedrigere R0-Rate als für eine unbehandelte Barrettneoplasie nach sich zieht. Eine vorausgegangene Vorbehandlung schließt die Durchführung einer ESD nicht aus, ist jedoch mit einer schlechteren R0-Rate verbunden.

KV 474 Endoskopische Submukosa-Dissektion bei mukosalen Low-Risk-Magenfrühkarzinomen

Autoren Scheerer F¹, Schmitt W¹, Kremer M², Dollhopf M¹
Institut 1 Städtisches Klinikum München GmbH, Standort Neuperlach, Gastroenterologie und Hepatologie, München, Deutschland; 2 Städtisches Klinikum München GmbH, Institut fuer Pathologie Süd, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669112

Hintergrund Die ESD wird in Europa immer häufiger zur Behandlung von Magenfrühkarzinomen (MFK) benutzt. Bei Risikokonstellationen (z. B. SM-Invasion, G3-Situation) ist das Auftreten von Lymphknotenmetastasen möglich. Wir definierten eine „Low-Risk-Gruppe“ (differenzierte, nur mukosal gelegene MFK ohne Ulzeration und Gefäßinfiltration, größenunabhängig) um das endoskopische Ergebnis und den Verlauf dieser Gruppe zu untersuchen.

Patienten und Methoden Patienten mit nicht vorbehandelten Low-Risk-MFK wurden in die retrospektive Auswertung aufgenommen. Ausgewertet wurden Patientendaten (Alter, Geschlechterverteilung), Karzinomparameter (Anzahl, Größen, Lokalisation, Paris-Klassifikation), histologische Parameter, Resektionsdaten (u. a. En-bloc-Resektion, R-Status), Nachsorgen (u. a. Lokalrezidive, Überleben) und Komplikationsdaten.

Ergebnisse Durch ESD wurden bei 55 Patienten 61 Low-Risk-MFK entfernt. In 93,4% gelang die En-bloc-, in 91,8% die R0-Resektion. In 8 Fällen (13,1%) kam es zu interventionsabhängigen Komplikationen: 5 verzögerte Nachblutungen (8,2%), 2 Mikroperforationen (3,3%, keine Operation notwendig) und ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (1,6%).

Während der Nachbeobachtungszeit (Mittelwert: 54,5 Monaten) kam es in 4 Fällen (6,6%) zu Lokalrezidiven, von welchen zumindest zwei erfolgreich endoskopisch behandelt werden konnten. Die anderen beiden Patienten verstarben nach endoskopischer Re-Therapie vor der ersten Kontrolle. Insgesamt verstarben 4 Patienten (7,8%) während des Follow-Up, jeweils nicht tumorassoziert. Bei 9 Patienten (16,4%) wurden syn- oder metachrone Läsionen nachgewiesen, welche alle endoskopisch behandelt werden konnten. Lymphknotenmetastasen traten nicht auf.

Fazit In der von uns definierten Low-Risk-Gruppe von mukosalen MFK wurde mittels ESD eine hohe Rate von En-bloc- und R0-Resektionen erreicht. Die festgestellten Lokalrezidive konnten endoskopisch beherrscht werden. Meta-

stasen wurden nicht festgestellt, kein Patient verstarb tumorassoziert. ESD ist für diese Gruppe daher als Standard-Therapie zu empfehlen.

KV 475 Endoskopische Submukosadisektion größerer flächiger oder sessiler kolorektaler Neoplasien: eine aktualisierte Fallserie mit 310 Interventionen

Autoren Suchy C¹, Hildenbrand R², Gorris D¹, Dumoulin FL¹
Institut 1 Gemeinschaftskrankenhaus Bonn, Abteilung für Innere Medizin, Bonn, Deutschland; 2 Institut für Pathologie Bonn Duisdorf, Bonn, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669113

Einleitung Der aktuelle Standard in der endoskopischen Therapie flacher kolorektaler Adenome >20 mm ist die endoskopische 'piecemeal' Mukosaresektion mit Rezidivraten von bis zu 30%. Die Endoskopische Submukosadisektion (ESD) ermöglicht hingegen die en bloc Resektion größerer flächiger Adenome mit geringem Rezidivrisiko und eröffnet die Möglichkeit im Falle eines Frühkarzinoms unter bestimmten Bedingungen auf eine chirurgisch onkologische Resektion zu verzichten. Als Nachteile der ESD gelten erhöhte Perforationsgefahr sowie der hohe Zeitaufwand.

Methodik Zwischen Oktober 2012 und März 2018 wurden bei 304 Patienten (130 Frauen; medianes Alter 70 Jahre) 310 flache oder sessile Adenome (mittlere Größe 39,44 +/-17 mm) mittels ESD (dual oder hook knife/coagrasper) abgetragen. Die Läsionen waren in Cöcum (n = 59), rechtem Colon (n = 88), linkem Colon (n = 27) bzw. Rektum (n = 136) lokalisiert. Die Datenanalyse erfolgte retrospektiv.

Ergebnisse Von 310 Interventionen waren 264 (85,2%) technisch durchführbar. Bei diesen 264 durchführbaren Interventionen betrug die en bloc und R0 Raten 94,3% und 72,0%. In 10,0% der Fälle wurden Mikroperforationen beobachtet und am Ende der Intervention mit Standardclips verschlossen (jeweils bis auf Antibiotikaprophylaxe ohne relevante klinische Konsequenz). Verzögerte Nachblutungen traten in 5,2% der Fälle auf. Eine Notfall-OP war in keinem Fall erforderlich, die 30 Tage Mortalität betrug 0%. Die Stratifizierung der Ergebnisse nach Lokalisation (Rektum, n = 136 vs. proximale Lokalisation, n = 174) erbrachte signifikant bessere Ergebnisse für im Rektum lokalisierte Läsionen (Durchführbarkeit 92,6 vs. 79,1%, en bloc und R0 Raten 98,4 vs. 90,6% und 75,6 vs. 65,9%). Der Anteil an high grade IEN und Karzinomen war im Rektum höher als bei proximal gelegenen Adenomen (60,0 vs. 38,7%).
Schlussfolgerung Die Effektivität der ESD ist für Läsionen im Rektum höher als für solche in proximaler Lokalisation. Insbesondere wegen der hier höheren Rate an hochgradigen IEN/Karzinomen sollte einer en bloc Resektion durch ESD im Rektum gegenüber einer fraktionierten Mukosektomie der Vorzug gegeben werden. Die Indikationsstellung im proximalen Colon sollte hingegen wegen der technischen Schwierigkeit streng gestellt werden.

KV 476 Endoskopische Submukosa-Dissektion im distalen Anorektum: Effektivität, Sicherheit und unerwartete Nebenwirkungen sowie Notwendigkeit einer umfassenden Patientenaufklärung

Autoren Raithel M¹, Hagel A², Anneken A¹, Albrecht H³, Vitali F⁴, Brütting A⁵
Institut 1 Malteser Waldkrankenhaus St. Marien, Medizinische Klinik II, Erlangen, Deutschland; 2 Praxisklinik Schwabach, Schwabach, Deutschland; 3 Klinikum Neumarkt, Neumarkt i. d. Opf., Deutschland; 4 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland; 5 Malteser Waldkrankenhaus St. Marien, Chirurgische Klinik, Erlangen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669114

Hintergrund Endoskopische Resektionen von Rektumneoplasien können durch EMR, ESD, eFTRD, transanale endoskopische Resektion (TEM) oder ein

offenes chirurgisches Verfahren, das eine Stomakonstruktion erfordert, erreicht werden.

Diese Studie analysierte die Ergebnisse der ESD bei Rektumtumoren, die in der Hämorrhoidalzone oder innerhalb einer Entfernung von 3 cm von der L. dentata lokalisiert waren, in Bezug auf die Resektabilität, Histo, Komplikationen, Hämorrhoidalblutungen und seltene Ereignisse.

Materialien und Methoden 37 Pat. mit rektalen Neoplasien und Hämorrhoiden Grad I-III wurden nach interdisziplinärem Konsens mit ESD behandelt. Die Tumoren befanden sich entweder im distalen Rectum (innerhalb von 3 cm von L. dentata, n = 18) oder in dem Analkanal (n = 19). Die ESD wurde mit oder ohne Hyaluronsäure durchgeführt, wobei dual knife, IT- oder Hakenmesser, Coagrasper und der BOWA-HF-Generator (Arc 400, GastroCut-Modi) sowie TTS- oder OTS-Clips bei Bedarf verwendet wurden.

Ergebnisse 40 ESDs wurden bei 37 Pat. durchgeführt. Die rektalen Neoplasien enthielten typische Läsionen (n = 32 Pat., R0 86%, Größe 13 – 174 mm, Adenome und Adenokarzinome), aber bei 5 Pat. (13,5%) auch unerwartete Befunde mit kloakogenen Polypen, Kondylomen und fibroepithelialen Polypen mit sessilen serratierten Adenomen. Die technischen Einstellungen des HF-Generators lagen bei GastroCUT (Effekt 3 ± 3, Schnittgeschwindigkeit mittel oder schnell), wobei jeder Eingriff während der ESD individuell an Blutungsschwere, Schnittort (Sphinkterkontraktion, Hämorrhoid) oder Notwendigkeit einer Antikoagulation angepasst wurde.

Die Majorkomplikationen waren selten, aber es traten auch unerwartete Nebenwirkungen auf (Blasenentleerungsstörung, Hämaturie, femorales Hautemphysem). Überraschend war, dass keine sofortige oder verzögerte Hämorrhoidalblutung nach ESD auftrat, was möglicherweise auf den höheren verwendeten Koagulationsanteil beim Schneidestrom zurückzuführen ist.

Schlussfolgerung ESD mit High-Volume-Injektion, Hyaluronsäure und erhöhten Koagulationsstromereinstellungen in der Hämorrhoidalzone vermeidet Blutungen nach ESD im distalen Rectum. Die ESD zeigt einige unerwartete Befunde wie Blasenentleerungsstörung, sexuell übertragbare Krankheit und kloakogene Polypen mit bösartigem Potential.

KV 477 Endoskopische Submukosa-Resektion (ESR) – ein neues Verfahren zur Entfernung mukosaler/submukosaler Läsionen im Gastrointestinaltrakt (GIT) -klinischer Test hierfür geeigneter, neuartiger HF-chirurgischer Resektionsinstrumente: „Flat Adenoma Resection Instruments (FARIn)“

Autoren Metter K¹, Farin G², Bader A³, Faller M¹, Haspel J¹, Lubczyk V³, Riedl S⁴, Ruf E¹, Grund KE²

Institut 1 ALB FILS KLINIKEN, Klinik am Eichert, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Diabetologie, Göppingen, Deutschland;

2 Universitätsklinikum, Experimentelle Chirurgische Endoskopie (CETEX), Klinik für AVT-Chirurgie, Tübingen, Deutschland; 3 ALB FILS KLINIKEN, Klinik am Eichert, Institut für Pathologie, Göppingen, Deutschland; 4 ALB FILS KLINIKEN, Klinik am Eichert, Allgemeinchirurgische Klinik, Schwerpunkt Viszeral- und Thoraxchirurgie, Göppingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669115

Einleitung Die en-bloc Resektion größerer Läsionen (> 2 cm) im GIT durch endoskopische Sumukosadisektion (ESD) wird propagiert. Diese zeigt jedoch eine deutlich höhere Komplexität, deutlich längere Eingriffszeiten und höhere Komplikationsraten als die endoskopische Mukosaresektion in piece-meal Technik. Die ESD ist daher auf Experten beschränkt. Ein neues, „endoskopische Submukosa-Resektion (ESR)“ genanntes Verfahren incl. innovativer Instrumente, die „Flat Adenoma Resection Instruments (FARIn)“, wurde entwickelt, um diese Einschränkungen zu überwinden.

Ziele Klinische Erprobung bzgl.

1. Alltagstauglichkeit
2. dürfen FARIn- wie vorgesehen – WÄHREND der HF-chirurgischen Schnittführung OHNE Perforationsgefahr wirklich gegen die Organwand gedrückt werden?
3. können Läsionen > 2 cm OHNE nennenswerte Anschnittverzögerung entfernt werden?
4. Schnittqualität
5. Resektionsdauer
6. Ergonomie des neuartigen Manipulationsgriffs
7. periinterventionelle Blutungen trotz großer Resektionsfläche beherrschbar?

Um alle diese Aspekte besser bewerten zu können, zunächst „step-up“-Verfahren: Verzicht auf die zur ESR gehörende mukosale Umschneidung.

Methodik Anwender-Team vorab in-vitro Training. Präinterventionell: EUS/Schnittbildgebung, dezidierte Aufklärung des Patienten. Die einzelnen Schritte der Resektion mit FARIn anhand Fallbeispiel exemplarisch skizziert. Stationäre Überwachung postinterventionell. Lokale endoskopische Nachsorge nach 3 Monaten.

Ergebnisse ESR per FARIn wurde bei 22 Patienten angewendet (15 im Rektum, 6 im Kolon, 1 im Magen).

Ergebnisse im Einzelnen:

1. steile, kurze Lernkurve, Personalbindung geringer als bei der ESD
2. KEINE Perforationen
3. in 15 von 22 Fällen gelang eine en-bloc Resektion oder Resektion per einem großen Stück, größte Läsion 45 × 40 mm
4. spiegelglatte Resektionsfläche, entfernter Submukosaanteil bis zu 1500 µm!
5. reine Resektionsdauer < 30 Sekunden
6. nach kurzer Lernkurve kann die Pflegeassistent Schnittführung/-geschwindigkeit optimal kontrollieren
7. alle Blutungen konventionell endoskopisch stillbar

Schlussfolgerung Die ersten klinischen Anwendungen des neuen Instrumentes sind vielversprechend. Als Weiterführung dieser Pilotstudie soll jetzt die komplette ESR – also MIT mukosaler Inzision – evaluiert werden.

KV 478 Vergleich von endoskopischer Submukosa-Dissektion und Argon Plasma Koagulation vor Reduktion einer gastrojejunalen Anastomose (TOR) nach Roux-en-Y Magenbypass

Autoren Hollenbach M¹, Selig L¹, Lellwitz S¹, Schaumburg T¹, Feisthammel J¹, Mössner J¹, Hoffmeister A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Leipzig, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie; Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669116

Einleitung Die erneute Gewichtszunahme nach initialem Gewichtsverlust bei Roux-en-Y Magenbypass (RYGB) ist häufig auf eine Dilatation der gastrojejunalen Anastomose (GJA) zurückzuführen. Die Reduktion der GJA (Transoral Outlet Reduction (TOR)) wird über ein endoskopisches Nahtverfahren nach Ablation der Mukosa an der Anastomose mittels Argon Plasma Koagulation (APC) erreicht. Allerdings führt im Verlauf das Ausreißen der Nähte zur erneuten Dilatation der GJA. Möglicherweise kann eine bessere Geweheadaptation durch eine endoskopische Submukosa-Dissektion anstelle einer APC-Therapie vor TOR erreicht werden.

Ziele In dieser Studie wird die Durchführung einer ESD mit dem APC-Verfahren zur Mukosa-Ablation vor TOR verglichen.

Methodik Es erfolgte eine retrospektive Analyse von Patienten, bei denen eine TOR mithilfe des Apollo Overstitch® Nahtapparates durchgeführt wurde. Beide Gruppen (ESD und APC) wurden hinsichtlich Reduktion der GJA und Ausriss der Nähte verglichen. Technische Erfolgsrate, Komplikationen sowie

Gesamtgewichtsverlust (% TWL) und „Excess-Weight-Loss“ (% EWL, Übergewicht bezogen auf einen BMI von 25 kg/m²) wurden nach 3 und 12 Monaten bestimmt. Statistische Analysen erfolgten mittels Exaktem Fisher-Test und t-Test.

Ergebnis 41 Patienten (ESD: 15, APC: 26) wurden analysiert. Die Patientencharakteristika (Alter: 50,9 vs. 49,8 J; % EWL nach RYGB: 68,0 vs. 67,8; präTOR BMI: 37,8 vs. 37,9 kg/m²; präTOR GJA: 39,6 vs. 35,0 mm) waren vergleichbar. Die ESD Gruppe zeigte signifikant weniger ausgerissene Nähte (20% vs. 69%, $p = 0,004$) sowie eine größere Reduktion der GJA. TWL, % TWL sowie % EWL zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, allerdings erfolgten in der APC Gruppe häufiger erneute Interventionen. Die Untersuchungszeiten und Komplikationsraten waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar.

Schlussfolgerung TOR mit ESD resultiert in einer signifikant erhöhten Reduktion der GJA und führt zu weniger Nahtauriss.

KV 479 Preliminary report of a new demilune device for rapid endoscopic submucosal dissection (ESD)

Authors Neumann H¹, Zimmermann T¹, Grimminger P², Rahman F¹, Thieringer F¹, Galle PR¹, Kneist W²

Institute 1 Universitätsmedizin Mainz, Interdisziplinäre Endoskopie, Mainz, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669117

Introduction ESD has been established as an effective treatment option for early gastrointestinal cancer. To date, various devices for ESD are available. Most recently, a novel, demilune device was introduced potentially allowing for fast submucosal cutting due to its special design which allows rapid movements of the device above the muscle layer. In addition, the device can be opened like a scissor therefore also acting for hemostasis.

Aims and Methods Primary objective of the study was to evaluate the efficacy and learning curve of a newly developed demilune device for ESD.

We performed a prospective study evaluating the novel ESD device. First, ex vivo porcine models were utilized in an advanced endoscopic simulator of interventional endoscopy. After the initial learning curve, the study was repeated in living pigs under general anesthesia. For both study arms, artificial lesions, each 25 × 25 mm in size, were created in the fundus, corpus and antrum of the stomach. ESD was performed after marking of the lesions with the ESD instrument, followed by lifting of the mucosa with submucosal injection of colored saline. Afterwards, circular incision of the lesions was performed with the new ESD-instrument. For resection, the submucosa was lifted with a distal clear cap and cut with the new demilune device. Resection specimens were retrieved to evaluate if all marks were included (R0).

Results Average size of removed lesions was 30 mm. En-bloc resection rate was 100% and R0 resection rate was 95%. Mean total procedure time was 25 minutes and not dependent on the location or if the resection was performed in ex vivo models or in vivo. No perforations occurred during the study despite the rapid dissection speed through the submucosa. Satisfaction of the endoscopist and the supporting nurse staff was high throughout all cases.

Conclusion The new demilune device for ESD seems to be a safe and efficient new instrument for ESD allowing for rapid dissection of the submucosa due to its inherent design. Further studies should now focus on human trials to confirm these promising results.

KV 480 Evaluierung einer neuen submukosalen, hochviskösen Injektionslösung (LiftUp) für die Endoskopische Submukosa Dissektion (ESD) am EASIE-R Model: Eine prospektiv randomisierte Vergleichsstudie

Autoren Wedi E^{1,2}, Köhler P^{2,3}, Hochberger J^{2,4}, Dammer SS², Maiss J^{2,5}, Kunsch S⁶, Ho N⁷, Conrad G⁷, Baulain U³, Ellenrieder V⁶, Jung C⁶

Institut 1 Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 2 Endoverein Erlangen, Baiersdorf, Deutschland; 3 Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Loeffler Institut (FLI), Mariensee, Neustadt, Deutschland; 4 Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Lehrkrankenhaus der Charité, Klinik für Gastroenterologie, Berlin, Deutschland; 5 Gastroenterologische Praxis Dr. Kerzel und Prof. Maiss, Forchheim, Deutschland; 6 Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland; 7 Ovesco Endoscopy AG, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669118

Einleitung Die Endoskopische Submukosa Dissektion (ESD) ist ein etabliertes Verfahren zur endoskopischen Behandlung von Früh-Neoplasien. Ein wichtiger Bestandteil des Verfahrens ist die submukosale Injektion einer idealerweise hochviskösen Lösung. Im Rahmen dieser Studie wurde eine neue Polymer-Injektionslösung (LiftUp, Ovesco Tübingen, Deutschland) im präklinischen Vergleich zu NaCl 0,9% und Hydroxyethylstärke (HAES 6%) evaluiert.

Methodik In einer prospektiv-randomisierten Studie wurden die 3 Injektionslösungen im EASIE-R Modell verglichen. Für die Untersuchung kam ein Doppelkanal-Therapie-Gastroskop (EG-530DFujifilm, Tokyo, Japan) zum Einsatz. Als Resektionsmesser wurde ein 1,5 mm FlushKnife (Fujifilm, Tokyo, Japan) verwendet. Insgesamt wurden 60 standardisierte ESD Prozeduren von je 3 × 3 cm im Bereich des Korpus am Schweinemagen durchgeführt (n = 20 pro Injektionslösung).

Ergebnis Alle 60 Läsionen konnten in ESD Technik erfolgreich reseziert werden. Eine komplette Resektion (R0) konnte mit LiftUp in 95% (n = 19), mit HAES in 100% (n = 20) und mit NaCl in 80% (n = 16) erzielt werden. Eine Perforation in der LiftUp Gruppe war nicht zu verzeichnen, wohingegen eine Perforation in der HAES-Gruppe und 2 Perforationen der NaCl-Gruppe dokumentiert wurden. Dies kann am ehesten auf das mit der Substanz LiftUp über einen längeren Zeitraum erzielte stabilere Unterspritzungspolster zurückgeführt werden. Ein adäquates mukosales Lifting, wurde in 80% (n = 16) in der LiftUp-Gruppe, in 30% (n = 6) in der HAES-Gruppe und in 30% (n = 6) in der NaCl-Gruppe erreicht ($p < 0,0002$). In der LiftUp-Gruppe war die durchschnittliche ESD-Resektionszeit tendenziell zwar kürzer als in den beiden anderen Gruppen, jedoch konnten die Unterschiede zwischen allen drei Gruppen statistisch nicht abgesichert werden.

Schlussfolgerung In dieser präklinischen Studie zeigt sich, dass die hochvisköse Injektionslösung LiftUp eine sichere Alternative zu den gängigen Injektionslösungen HAES und NaCl darstellt. Insbesondere erreicht LiftUp einen länger anhaltenden „Lifting“ Effekt bei reduziertem Injektionsvolumen und könnte somit die ESD-Prozedur, als auch vermutlich die einfache EMR sicherer und effektiver machen.

KV 481 Deutsches ESD-Register – aktueller Stand

Autoren Fleischmann C¹, Probst A¹, Ebigo A¹, Faiss S², Schuhmacher B³, Allgaier HP⁴, Rust C⁵, Dumoulin FL⁶, Hartmann D⁷, Mayerle J⁸, Kolligs F⁹, Mörk H¹⁰, Caca K¹¹, Pohl J¹², Reinehr R¹³, Albert J¹⁴, Götz M¹⁵, Hampe J¹⁶, Messmann H¹

Institut 1 Klinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Augsburg, Deutschland; 2 Asklepios Klinik Barmbek, Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie, Hamburg, Deutschland; 3 Elisabeth-Krankenhaus Essen, Klinik für Innere Medizin und Gastroenterologie, Essen, Deutschland; 4 Evangelisches Diakoniekrankenhaus, Medizinische Klinik, Freiburg, Deutschland; 5 Barmherzige Brüder München, Klinik für Innere Medizin I, München,

Deutschland; 6 Gemeinschaftskrankenhaus Bonn, Klinik für Innere Medizin, Bonn, Deutschland; 7 Sana-Klinikum Lichtenberg, Innere Medizin I, Berlin, Deutschland; 8 Universitätsklinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland; 9 HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Innere Medizin, Berlin, Deutschland; 10 Kreisklinikum Calw-Nagold, Klinik für Innere Medizin I, Nagold, Deutschland; 11 Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämato-Onkologie, Pneumologie, Diabetologie und Infektiologie, Ludwigsburg, Deutschland; 12 Asklepios Klinik Altona, Interventionelles Endoskopiezentrum und Schwerpunkt gastrointestinale Onkologie, Hamburg, Deutschland; 13 Elbe-Elster Klinikum, Innere Medizin, Herzberg, Deutschland; 14 Robert-Bosch-Krankenhaus, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Stuttgart, Deutschland; 15 Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin I, Tübingen, Deutschland; 16 Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik I, Dresden, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669119

Einleitung Aktuell stellt die endoskopische Submukosadisektion noch kein Standardverfahren zur endoskopischen Therapie von prä-malignen und früh-malignen Läsionen im Gastrointestinaltrakt dar. Ziel der ESD ist es, Läsionen en bloc zu reseziieren um eine histopathologisch klare Aussage hinsichtlich einer R0-Resektion sowie der Tiefeninfiltration treffen zu können. Im asiatischen Raum liegen bereits Studien mit hohen Fallzahlen vor, mit sehr guten Ergebnissen u. a. bezüglich der Rezidivrate. Aus Europa, Amerika oder Australien wurden bislang wenige Daten publiziert. Diese wurden zudem ausschließlich in single center Studien erhoben.

Daten aus Deutschland zeigen, dass nach einer gewissen Lernkurve ausgezeichnete En-bloc-Resektionsraten sowie niedrige Komplikationsraten erreicht werden. Insgesamt fehlte jedoch noch eine systematische Datenerfassung.

Methodik Im deutschlandweiten ESD-Register sollen alle Patienten, welche vom 01.01.2017 – 31.12.2018 mittels ESD behandelt werden und wurden, erfasst werden. Für jeden eingeschlossenen Patienten soll nach 3 sowie nach 12 Monaten eine Follow Up Untersuchung stattfinden. Es werden Komplikationen erfasst, und auch, welche Resultate hinsichtlich des technischen und histologischen Erfolgs erzielt werden konnten. Zusätzlich soll die Wirtschaftlichkeit der Behandlungsmethode an sich beurteilt werden.

Aktueller Stand Bis zum 31.04.2018 wurden von 16 Zentren insgesamt 465 Patienten in das Register eingeschlossen. Die Patientenverteilung ist aus der unten angeführten Grafik ersichtlich.



► Abb. 1 Aktueller Stand Deutsches ESD-Register

Schlussfolgerung Durch das ESD-Register besteht die Möglichkeit, alle deutschlandweit zwischen 2017 bis 2018 durchgeführten endoskopischen Submukosadisektionen systematisch zu erfassen und unter anderem bezüglich Rezidivraten, Kosten, Komplikationen sowie histopathologischer Beurteilung zu analysieren. Hiermit kann die ESD als Behandlungsmethode in Bezug auf Patientenoutcome sowie Wirtschaftlichkeit weiter optimiert und etabliert werden.

Vollwandresektion: FTRD und Rendezvous Donnerstag, 13. September 2018, 10:55 – 12:23, 21b

KV 482 Prospektive Studie zur intragastralen endoskopisch geführten Single Port Chirurgie (IGS) für Magenwandtumoren

Autoren Adler A¹, Krenzien F², Benzing C², Gül-Klein S², Veltke-Schliker W¹, Wiedenmann B¹, Biebl M², Pratschke J², Zorron R²
Institut 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum, Zentrale Interdisziplinäre Endoskopie, Klinik für Innere Medizin m.S. Hepatologie, Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen, Berlin, Deutschland; 2 Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Zentrum für Innovative Chirurgie (ZIC), Berlin, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669120

Einleitung Gutartige Magentumoren können für eine endoskopische oder chirurgische Behandlung schwierig sein. Eine lokale Magenresektion ist normalerweise bei Tumoren mit einem Durchmesser über 3 cm indiziert, wenn eine Vollwand-Resektion erforderlich ist oder eine endoskopische R0-Entfernung nicht möglich ist. Die zunehmende Anwendung von laparoskopischen Techniken mit der Klammerkeilresektion führt möglicherweise zu einem unnötigen Verlust von nicht befallenen Magengewebe. Als Alternative stellen wir die neue Technik der intragastrischen Single Port Chirurgie (IGS) zur Resektion von solitären großen gutartigen Tumoren des Magens vor.

Methoden 26 Patienten mit gutartigen Tumoren lokalisiert auf Submukosa-Ebene mit einem Durchmesser zwischen 3 und 6 cm mit den Indikationen GIST (18x), Leiomyom (3x), Dieulafoy Angiodysplasie (1x), NET (1x) und anderen Indikationen (3x) wurden eingeschlossen. Eine simultane intraoperative Gastroskopie wurde bei jedem Patienten durchgeführt, um die Resektionsränder zu bestimmen. Als nächster Schritt wurde die Magenwand perkutan nach außen gebracht und ein einzelner Port im Epigastrium unter direkter Sicht eingeführt. Danach wurde ein Teil der ventralen Magenwand entfernt und an der Bauchwand fixiert. Die Resektion wurde mit 60 mm linearen Klammern unter endoskopischer Führung durchgeführt und der Tumor durch den Einzelport-Zugang gewonnen. Handgenähter Überhang wurde hervorragend durch diesen einzigen Port ausgeführt. Schließlich wurde die Mageninzision perkutan verschlossen.

Ergebnisse Die Operationszeit dauerte zwischen 42 und 58 Minuten für die intragastrische Operation. Es wurden keine intraoperativen Komplikationen beobachtet. Ein Patient entwickelte eine leichte Wundinfektion. Alle Resektionsränder waren tumorfrei. Postoperative Kontrolle am POD 15 ergab keine Komplikationen.

Schlussfolgerung Das Konzept der perkutanen intragastrischen Single Port Gastric Surgery (IGS) erleichtert die minimal-invasive Resektion von gutartigen Magentumoren mit sicherem R0-Status und mit reduziertem Verlust von nicht befallenen Magengewebe.

KV 483 Abtragung eines Gastrointestinalen Stromatumors im Magen mittels „Non-Exposed Endoscopic Wall-Inversion Surgery“ – Erster Fallbericht in Europa

Autoren Ebigbo A¹, Vlasenko D¹, Goelder S¹, Anthuber M¹, Messmann H¹
Institut 1 Klinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669121

Einleitung Für die Abtragung von submukösen Tumoren im Magen, hat ein kombiniertes laparoskopisch-endoskopisches Vorgehen den Vorteil der präziseren Tumorresektion. Wir beschreiben hier die Abtragung eines gastrointestinalen Stromatumors (GIST) in kombinierter laparoskopisch-endoskopischer Technik mittels „Non-Exposed Endoscopic Wall-Inversion Surgery“ (NEWS).

Methoden Ein submuköser Tumor von ca. 18 × 15 mm Durchmesser wurde bei einem 70-jährigen Mann endoskopisch festgestellt. In der Endosonografie

wurde er als echoarme Raumforderung ausgehend von der Muscularis propria und mit einer Größe von ca. 18 × 15 mm beschrieben. Nach Aufklärung des Patienten über mögliche Therapieoptionen erfolgte die kombinierte laparoskopisch-endoskopische Abtragung der submukösen Raumforderung mittels NEWS. Dazu erfolgte zunächst die seromuskuläre Inzision, Einlage eines sogenannten Spacers, Inversion des Tumors in den Magen, seromuskuläre Naht sowie abschließende Abtragung des Tumors von intraluminal mittels endoskopischer Submukosadissektion. Der Tumor wurde über den Mund geborgen. **Ergebnis** Der Eingriff wurde von einem Team mit entsprechender laparoskopischer und endoskopischer Expertise durchgeführt. Die Prozedur war komplikationslos, die Eingriffszeit betrug ca. 90 Minuten, auch der weitere postoperative Verlauf blieb ohne Auffälligkeiten. Die Histologie der abgetragenen Raumforderung zeigte einen gastrointestinalen Stromatumor mit typischer spindelzelliger Komponente sowie Expressierung von CD 117 und mit Nachweis von 4 Mitosen/50 HPF. Die postoperative Tumorklassifikation war pT1 pNx L0 V0 lokal R0.

Zusammenfassung Wir konnten zeigen, dass NEWS in einem Deutschen Zentrum mit entsprechender Expertise, machbar ist. NEWS könnte die therapeutischen Optionen für die Behandlung von submukösen Tumoren des Magens erweitern, insbesondere für extraluminal schwer erkennbare oder für die laparoskopische Wedge-Resektion schwer zugängliche Tumore.

KV 484 Endoskopische Resektion submukosaler Tumoren

Autoren Bernhardt J¹, Schneider-Koriath S², Ludwig K²

Institut 1 Klinikum Südstadt Rostock, Interdisziplinäre Abt. f. Diagnostische und Interventionelle Endoskopie, Rostock, Deutschland; 2 Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Rostock, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669122

Einführung Die endoskopische Resektion submukosaler Tumore des Gastrointestinaltraktes ist inzwischen eine Routineprozedur. Ihre Durchführbarkeit hängt von der Involvierung der verschiedenen Wandschichten und dem endoskopischen Erscheinungsbild ab. Vor der Resektion stellt die Endosonografie die wichtigste Bildgebung nach der Endoskopie dar. Wir demonstrieren die verschiedenen Techniken an unseren eigenen Patienten mit Videobeispielen.

Patienten und Methode Von 07. 2011 bis 05. 2018 behandelten wir 31 Patienten mit submukösen Tumoren, 2 des Ösophagus, 16 im Magen, 7 im Duodenum, 2 im Kolon und 4 im Rektum. Die Größe reichte von 1 – 4 cm. Alle Patienten erhielten eine Endosonografie vor der Resektion. Die Resektionstechniken beinhalteten die Schlingenresektion, Tunneltechnik, ESD-Techniken sowie die Vollwandresektion.

Ergebnisse Alle Patienten konnten endoskopisch behandelt werden. Der endoskopische Aspekt und die Endosonografie stellten die Grundlage für die Entscheidung zur endoskopischen Resektion und zur Methodenwahl dar. Die Hauptdiagnosen waren 8 NETs, 5 GISTs, 5 Leiomyome und 3mal dystopes Pankreasgewebe.

Wir führten 3 Vollwandresektionen durch, je eine im Magen und Duodenum, welche mit einem OTSC (Ovesco) verschlossen wurden, sowie eine im Kolon mit dem Vollwandresektionssystem (Ovesco). Es gab keine Spätkomplikationen oder Rezidive.

Zusammenfassung In Abhängigkeit von der endoskopischen Manifestation und der involvierten Wandschichten, stellt die endoskopische Resektion die bevorzugte Methode bei submukosalen Tumoren dar.

KV 485 Sicherheit der endoskopischen Vollwandresektion von subepithelialen Tumoren im Magen mit dem GERDX System

Autoren Wannhoff A¹, Schmidt A², Caca K¹

Institut 1 Klinikum Ludwigsburg, Innere Medizin I, Ludwigsburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669123

Einführung Subepitheliale Tumoren im Magen können mittels endoskopischer Vollwandresektion entfernt werden. Dies kann mittels Applikation von Vollwandnähten mit dem GERDX Gerät und anschließender Schlingenresektion erreicht werden. Erste Ergebnisse von 31 Patienten konnten kürzlich publiziert werden (Schmidt A, et al. Endoscopy. 2015).

Ziele Fortführung der zuvor genannten Studie zur weitere Analyse der Sicherheit des Verfahrens.

Methodik Retrospektive Analyse aller bis Dezember 2017 durchgeführten Vollwandresektionen von subepithelialen Tumoren im Magen nach vorheriger transmuraler Nathapplikation mit dem Plicator- oder GERDX-System und anschließender Schlingenresektion.

Ergebnis 50 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 12 Patienten war der Tumor im Antrum, bei 26 im Korpus, bei 7 im Fundus und bei 5 an der Kardial lokalisiert. Die mediane Tumorgöße lag bei 20 mm (7 – 60). Im Median wurden 3 (1 – 12) Nähte angelegt, von denen 2 vor Schlingenresektion erfolgten. Bei 23 Patienten wurde nach Resektion mindestens eine weitere Naht durchgeführt. Die Resektion des Tumors gelang in allen Fällen. Während der Resektion trat in 29 Fällen eine Blutung auf, die in allen Fällen endoskopisch gestillt werden konnte. Lediglich in 1 Fall war eine periinterventionelle Transfusion notwendig. Eine Perforation während Resektion trat bei 14 Patienten auf und konnte durch die Applikation von zusätzlichen Nähten oder Clips verschlossen werden. In allen Fällen erfolgte eine erneute ÖGD am Folgetag. Dabei musste in 7 Fällen eine Blutung gestillt und in 3 Fällen eine Perforation verschlossen werden. Bei 7 Patienten kam es im anschließendem Verlauf zu einem Blutungsereignis, die jedoch alle endoskopisch behandelt werden konnten. Die schwerwiegendsten Komplikationen waren eine verzögerte Perforation mit Peritonitis und Tod des Patienten nach 8 Tagen. Der mediane Krankenhausaufenthalt nach Resektion betrug 4 Tage (2 – 36).

Schlussfolgerung Die endoskopische Resektion von subepithelialen Tumoren im Magen nach vorheriger Applikation von Vollwandnähten ist sicher. Auftretende Blutungen und Perforationen können endoskopisch therapiert werden. Schwerwiegende Komplikationen sind selten.

KV 486 Endoskopische Vollwandresektion subepithelialer Tumoren des Magens mit dem gFTRD-System – Eine prospektive Pilotstudie (RESET-Studie)

Autoren Meier B¹, Schmidt A², Meining A³, Caca K¹

Institut 1 Klinikum Ludwigsburg, Gastroenterologie, Ludwigsburg, Deutschland; 2 Universität Freiburg, Gastroenterologie, Freiburg, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Ulm, Gastroenterologie, Ulm, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669124

Einführung Subepitheliale Tumoren (SET) des Magens sind seltene, meist gutartige Befunde und fallen oft als Zufallsbefund im Rahmen der Gastroskopie auf. In bis zu 13% kann es sich jedoch um (potentiell) maligne Befunde handeln. Die Oberflächenbiopsie kann oft keine aussagekräftige Histologie liefern. Die endoskopische Resektion mit den Standardverfahren ist schwierig und mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden.

Ziele Die endoskopische Vollwandresektion von SET im Magen mit dem gFTRD-System ist technisch möglich, sicher und effektiv.

Methodik Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Läsionen bis 15 mm wurden eingeschlossen. Primärer Endpunkt: technischer Erfolg (makroskopisch vollständige Resektion). Sekundäre Endpunkte: R0-Resektion, his-

tologischer Nachweis eines Vollwandresektats, Komplikationen, Lokalbefund im Follow-Up nach 3 Monaten. Zur Resektion wurde das gFTRD-System eingesetzt. Zwischenauswertung von 15 von 20 geplanten Patienten.

Ergebnis In 77% konnte die initiale Histologie die Dignität des SET nicht erfassen. Im Rahmen der Vollwandresektion konnte die Dignität aller SET zuverlässig bestimmt werden. 93% der SET konnten makroskopisch vollständig reseziert werden. Die durchschnittliche Läsionsgröße lag bei 11,5 mm. Die durchschnittliche Eingriffsdauer lag bei 36 Minuten. Histologisch zeigten sich: 5 ektope Pankreas, 4 GIST, 2 Lipome, 1 NET, 1 fibroider inflammatorischer Polyp, 1 myofibroblastärer Polyp und einmal Granulationsgewebe. 80% aller SET konnten R0-reseziert werden, ein Vollwandresektat in 60% erhalten werden. In 40% zeigte sich eine leichte Sickerblutung peri-interventionell (Therapie endoskopisch). Follow-Up: OTSC-Dislokation in 77%, kein Anhalt für Rezidiv oder residuellen Befund.

Schlussfolgerung Die endoskopische Vollwandresektion für SET des Magens ist mit dem gFTRD-System technisch möglich und sicher. Im Gegensatz zur konventionellen Biopsie kann mit der Technik die Dignität des SET zuverlässig bestimmt werden. Weiterhin ist in den meisten Fällen eine suffiziente Therapie (R0-Resektion) möglich.

KV 487 „Endoscopic full-thickness resection“ (eFTR): Effektivität der eFTR für komplexe kolorektale Läsionen, insbesondere als Therapie des kolorektalen Frühkarzinoms

Autoren Herrmann S¹, Götzberger M¹, Blöching M¹, Dollhopf M¹
Institut 1 Klinikum Neuperlach, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669125

Einleitung Die endoskopische Vollwandresektion (eFTR) mit dem „full thickness resection device“ steht seit 2014 als minimal-invasives Verfahren am unteren GI Trakt zur Verfügung. Es ermöglicht eine en-bloc Resektion komplexer kolorektaler Läsionen, die mit herkömmlichen endoskopischen Methoden nicht resezierbar sind.

Ziele und Methodik Unizentrische, retrospektive Analyse von Indikationen, technischer und klinischer Erfolgsraten von konsekutiven endoskopischen Vollwandresektionen. Erfassung und Analyse von Komplikationen.

Ergebnisse Bei 30 Patienten wurde im Zeitraum 01/2015 bis 04/2018 die Indikation zur eFTR gestellt. Bei 11 Patienten war eine maligne Histologie vorbekannt (8 Adenokarzinome: 2 bioptisch gesichert, 6 vortherapiert mit lokaler RX/R1 Situation; 3 NETs). 19 Patienten zeigten Residual-/Rezidivadenome oder Non-lifting sign/schwierige Lokalisationen. Die technische Erfolgsquote lag bei 25/30 Patienten (83,3%). Bei 5 Patienten musste auf Grund unzureichendem Einzugs der Läsion in die Kappe (n=4) oder ausgebliebener Schlingenektomie (n=1) die eFTR abgebrochen werden. 4 der 5 technisch erfolglosen Untersuchungen traten bei den ersten 12 Patienten auf.

Bei den erfolgreichen Eingriffen lag die R0 Resektionsrate bei 92% (23/25). Die Größe der resezierten Läsionen betrug $27,8 \pm 6,4$ mm. 12 der 25 Patienten hatten einen Malignitätsnachweis; davon waren 11 Läsionen (91,7%) R0 reseziert. 3 Patienten mussten onkologisch nachreseziert werden. Somit wurden 84% (21/25) der Patienten mittels eFTR kurativ therapiert (84%). Komplikationen traten in 3 Fällen auf (12%) und konnten konservativ beherrscht werden. Es wurde je ein Post-eFTR-Syndrom, ein Clipversagen und eine Perforation beobachtet. Bei 10 der 20 nicht operierten Patienten liegt eine endoskopische 3-Monats-Kontrolle vor. Hier zeigte sich in einem Fall ein Rezidivpolyp (SSA ohne Dysplasie).

Schlussfolgerung Die eFTR ist eine minimal-invasive, technisch anspruchsvolle Methode, mit signifikanter Lernkurve und akzeptabler periinterventioneller Komplikationsrate. Künftiges primäres Einsatzgebiet könnten kleine prätherapeutisch gesicherte Karzinome sein, da die eFTR eine sichere R0-Resektionsoption und definitive sm-Invasionstiefenbestimmung zur histologisch basierten Therapiestratifizierung ermöglicht.

KV 488 Endoskopische Vollwandresektion mittels FTRD für die Resektion von kolorektalen Adenomen und frühen T1 Adenokarzinomen: eine Single Center Erfahrung

Autoren Vitali F¹, Naegel A¹, Sieber J¹, Neurath M¹, Rath T¹
Institut 1 Ludwig Demling Endoscopy Center of Excellence, University Hospital Erlangen, Erlangen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669126

Einleitung Die endoskopische Vollwandresektion ist ein neues endoskopisches Verfahren für die Resektionen von kolorektalen Polypen, welche mit konventionellen endoskopischen Techniken nicht abtragbar sind. In dieser Studie haben wir den technischen Erfolg, die *in toto* Resektionsraten, sowie die Rezidivraten und Komplikationsraten der endoskopischen Vollwandresektion analysiert.

Ergebnisse Zwischen Juni 2015 und September 2017 wurden 14 over-the-scope clip-basierte Vollwandresektionen (FTRD, Ovesco) in 7 Männern und 6 Frauen durchgeführt (Durchschnittsalter $64,5 \pm 6,1$ Jahren) mit einer technischen Erfolgsrate von 100%. Die Durchschnittgröße der mittels FTRD resezierten Polypen lag bei $16 \pm 4,7$ mm mit folgenden Lokalisationen: Rektum (n=6), Coecum (n=2), Colon ascendens (n=2), sowie linke (n=1) und rechte Flexur (n=3). Die mittlere Dauer der gesamten Vollwandresektion lag bei 72 ± 40 Minuten mit einer R0 Resektionsrate von 85% (11/13). Die histologischen Ergebnisse von der 14 mittels FTRD resezierten Läsionen zeigte folgende Befunde: 6 Adenome mit low grade intraepithelialer Neoplasie (IEN), 4 Adenome mit high grade IEN, 2 fibrotische Areale ohne Dysplasie sowie 2 Adenokarzinome (T1 sm1), von denen beide R0 reseziert werden konnten. Während oder nach der Vollwandresektion traten keine Komplikationen auf. Zwei Patienten entwickelten ein Postpolypektomie Syndrom, welches konservativ behandelt wurde. Bei einem Patienten zeigte sich im Bereich der Vollwandresektionstelle ein Rezidiv während des Follow-up, welches erneut mittels FTRD reseziert werden konnte.

Schlussfolgerung Die endoskopische Vollwandresektion mittels FTRD ist ein minimal invasives Verfahren zur Behandlung selektierte kolorektale Läsionen mit hoher technischer Erfolgs- und *in toto* Resektionsrate bei sehr geringen Nebenwirkungen.

KV 489 Laparoskopisch-endoskopische Rendezvous-Verfahren in der Behandlung von großen Polypen und kleinen Carcinomen des Colons

Autoren Ockert D¹, Knoll M², Franzen S¹, Schuh C¹, Köbel C²
Institut 1 Krankenhaus d. Barmh. Brüder Trier, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Trier, Deutschland; 2 Krankenhaus d. Barmh. Brüder Trier, Innere Medizin 1, Trier, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669127

Einleitung Durch die Vorsorgecolonoskopie werden immer wieder größere Polypen detektiert, die schwierig oder technisch unmöglich endoskopisch abtragbar sind. Ein kombiniertes endoskopisch-laparoskopisches Vorgehen erweitert die Möglichkeiten der invasiven Endoskopie und kann gegebenenfalls entstandene Komplikationen therapieren.

Material und Methode Im Zeitraum zwischen 09/2012 und 03/2018 behandelten wir 63 Patienten, die uns von niedergelassenen Kollegen zur endoskopischen Polypabtragung oder zur laparoskopischen Colonresektion eingewiesen wurden wegen technisch schwieriger endoskopischer Resektion. Alle Patienten wurden laparoskopiert und gleichzeitig colonoskopiert. Das Colon wurde laparoskopisch mobilisiert und der Tumor endoskopisch eingestellt. Die Entscheidung, ob eine Resektion oder eine endoskopische Abtragung durchgeführt werden sollte, wurde gemeinsam getroffen.

Ergebnisse Bei 38/63 Patienten war keine Darmresektion geplant. Bei 33 Patienten konnte der Tumor erfolgreich endoskopisch abgetragen werden (87%). Bei 25 Patienten wurde eine laparoskopische Resektion mit endoskopischer Unterstützung vorgenommen. Bei den 33 endoskopischen Abtragun-

gen musste bei 4 Patienten eine Übernähung vorgenommen werden (4/33 = 10,5%). Histologisch zeigte sich bei 2/38 Patienten ein Adenocarcinom im Resektat. Beide Patienten wurden einer laparoskopischen Resektion zugeführt (2 x pT1 sm3 N0 M0). Die histologisch bestätigte R0-Resektion gelang bei 77% der Patienten. Die in piecemeal-Technik abgetragenen Polypen wurden als R1 gewertet.

Wir beobachteten 2 Komplikationen: eine Blutung, eine zweizeitige Perforation.

Zusammenfassung Das kombinierte endoskopisch-laparoskopische Vorgehen ermöglicht eine Erweiterung des Resektionsausmaßes bei der Endoskopie. Zum einen können Polypen, die hinter eine Falte liegen, durch chirurgische Präparation so platziert werden, dass sie endoskopisch abtragbar werden, zum anderen kann der Endoskopiker durch Einsaugen der Colonwand deutlich größere Befunde durch eine Vollwandresektion entfernen. Durch Schlingenabtragung entstandene Komplikationen können direkt übernäht werden. Für den Patienten ist dieses Verfahren ein Gewinn, da Übertherapien durch Resektionen vermieden werden.

KV 490 Untersuchung des Appendizitis-Risiko nach endoskopischer Vollwandresektion von Adenomen im Bereich der Appendix mit dem FTRD-System

Autoren [Kreutzer T¹](#), [Walter B²](#), [Schmidt A³](#), [Meier B¹](#), [Wannhoff A¹](#), [Schmidbauer S²](#), [Meining A²](#), [Caca K¹](#)

Institut 1 Klinikum Ludwigsburg, Medizinische Klinik I, Ludwigsburg, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; 3 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin II, Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669128

Einleitung Die endoskopische Entfernung von Adenomen im Bereich des Appendixabgangs stellt eine Herausforderung dar. Inzwischen steht mit dem Full-thickness resection device (FTRD, Ovesco Endoscopy, Tübingen) ein Verfahren zur endoskopischen Vollwandresektion zur Verfügung, das zunehmend auch im Bereich des Appendixabgangs eingesetzt wird.

Ziele Evaluation des Risikos einer postinterventionellen Appendizitis nach FTRD-Resektion am Appendixabgang.

Methodik Retrospektive Analyse aller Patienten, bei denen zwischen 2014 und 2018 eine endoskopische Vollwandresektion mit dem FTRD im Bereich des Appendixabgangs am Klinikum Ludwigsburg oder Universitätsklinikum Ulm durchgeführt wurde. Die verfügbaren Follow-up Daten wurden in Bezug auf die Entwicklung einer Appendizitis ausgewertet. Patienten, bei denen bereits vor der FTRD-Resektion eine Appendektomie erfolgt war, wurden ausgeschlossen.

Ergebnis Von 36 Patienten, bei denen im Studienzeitraum eine FTRD-Resektion am Appendixabgang durchgeführt wurde, wurden 32 in die Studie eingeschlossen. 4 Patienten wurden ausgeschlossen, da bereits zuvor eine Appendektomie erfolgt war. Das mediane Alter bei Resektion betrug 67 Jahre (48–85) und 21 Patienten (65,6%) waren weiblich. In allen Fällen gelang die erfolgreiche Resektion. Während des medianen Follow-up von 20 Wochen (0–126) trat bei insgesamt 7 Patienten (21,9%) eine akute Appendizitis auf. Bei 4 Patienten trat die Appendizitis binnen 10 Tage nach Resektion auf, in den übrigen Fällen erst mehr als ein Monat danach. In 5 Fällen erfolgte eine Appendektomie und in 2 Fällen eine konservative Therapie. Alle Patienten erholten sich vollständig. Die übrigen 25 Patienten (78,1%) zeigten im Follow-up keine Zeichen einer Appendizitis.

Schlussfolgerung Eine Appendizitis tritt nach FTRD-Resektion am Appendixabgang in etwa einem Fünftel der Fälle auf. Sie kann sowohl frühzeitig nach Resektion oder mit längerer Latenz auftreten. Die Patienten sollten daher vor FTRD-Resektion am Appendixabgang über das Appendizitis-Risiko aufgeklärt werden.

KV 491 Prospektive multizentrische Registerstudie zur Entfernung von OTSC und FTRD-Clips mit einem Gleichstrom-Schneideinstrument

Autoren [Bauder M¹](#), [Wannhoff A¹](#), [Meier B¹](#), [Caca K¹](#)

Institut 1 Klinikum Ludwigsburg, Med. Klinik I, Ludwigsburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669129

Einleitung Eine Entfernung von Over-the-scope Clips (OTSC®) kann bei Auftreten OTSC®- oder FTRD®-assoziierter Komplikationen (z. B. Ulzeration, Ste-nose), ineffektive Platzierung des Clips, vor Nachresektionen nach inkompletter endoskopischer Vollwandresektion und bei der Entfernung mittels OTSC fixierter Stents notwendig werden. Zur Anwendung eines Gleichstrom-Schneideinstruments liegen bislang retrospektive Fallserien vor. Wir präsentieren multizentrische prospektive Registerdaten.

Ziele Auswertung der Sicherheit und Effektivität der Clip-Entfernung mit einem Gleichstrom-Schneideinstrument.

Methodik Zwischen 10/2015 und 12/2017 wurden bei 119 Patienten an 63 Zentren eine Clip-Entfernung mit einem Gleichstrom-Schneideinstrument durchgeführt. Das remOVE System (Ovesco Endoscopy AG) ist seit 09/2015 CE-zertifiziert. Die Daten wurden prospektiv in einem zentralen Register anonym gesammelt.

Ergebnis Die Hauptindikationen zur Clip-Entfernung waren die Notwendigkeit einer lokalen Re-Therapie (62/119), lokale Clip-assoziierte Komplikationen (27/119) und ineffektive Clip-Platzierung (16/119). Eine Durchtrennung des Clips an beiden Bügeln gelang in 89,1%, die endoskopische Bergung beider Clipfragmente in 82,4% der Fälle. In 23 Fällen war zuvor das Freipräparieren des Clips von Granulationsgewebe nötig. Die durchschnittliche Eingriffsdauer betrug 62 min, wobei sich eine Korrelation mit der Dicke des Nitinolgerüsts des jeweiligen Clips zeigte (11-OTSC: 44 min; 12-OTSC: 51 min; 14-OTSC: 69 min; FTRD 76 min). Die Komplikationsrate betrug 3,4% (4/119). In allen Fällen handelte es sich um endoskopisch beherrschbare Minor-Blutungen. Andere Komplikationen wie Perforationen wurden nicht berichtet.

Schlussfolgerung Die Entfernung von OTSC und FTRD-Clips mit dem Gleichstrom-Schneideinstrument ist effektiv und sicher.

KV 492 Anwendung der endoskopischen Vollwandresektion mithilfe des „full thickness resection device“ (FTRD) bezüglich technischer Erfolgsrate sowie prozeduraler Komplikationen – eine Single Centre Studie

Autoren [Krutzenbichler I¹](#), [Fuchs M¹](#), [Lewerenz B¹](#), [Leimbach T¹](#), [Nehrlich A²](#), [Schepp W¹](#), [Gundling F¹](#)

Institut 1 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland; 2 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Institut für Pathologie, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669130

Einleitung Die endoskopische Vollwandresektion wird mithilfe des „full thickness resection device“ (FTRD) zur Resektion von verschiedenen Läsionen (z. B. nicht konventionell resezierbarer Colonadenome) durchgeführt. Real Life Daten außerhalb von kontrollierten Studien liegen nur in geringem Maße vor.

Methoden Insgesamt wurden die Daten von 33 Patienten, bei denen eine endoskopische Vollwandresektion zwischen 2015 und 2018 durchgeführt wurde in Bezug auf technische Erfolgsrate sowie prozedurale Komplikationen retrospektiv analysiert.

Ergebnisse Die eFTR wurde bei 33 Patienten (54,5% Männer) auf Grund folgender Indikationen durchgeführt: in 46% Rezidivadenoms im Colon, in 21% Adenokarzinom im Colon und Magen, in 15% flaches Adenom ohne Lifting sign, in 12% bei Rezidivadenom und in 5% neuroendokriner Tumor im Colon. Die Lokalisation der eFTR war in 23% im Rektum, in 18% im Sigma, in 9% im Colon transversum, in 15% im Colon ascendens, in 3% im Colon descendens,

in 17% im Coecum, in 3% im Magen sowie in 9% an einer colonischen chirurgischen Anastomose. Die Größe der resezierten Läsionen lag bei $20,2 \pm 5,5$ mm. Bezüglich Erfolgsrate konnte die eFTR in 2 Fällen nicht durchgeführt werden (fehlender Gerätevorschub). Postinterventionell kam es in 2 Fällen zu Komplikationen (1 Blutung, 1 gangränöse Appendizitis, welche notfallmässig durch ileocolicresektion operiert werden musste). Insgesamt war in 7 Fällen eine chirurgische Therapie (überwiegend als Elektiv-Operation) erforderlich. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 4,2 Tage.

Schlussfolgerung In dieser Single Centre Studie zeigt die eFTR als minimal-invasive endoskopische Methode eine hohe Erfolgsrate bei der Resektion verschiedensten Läsionen im gesamten Colon bei insgesamt sehr niedriger prozeduraler Komplikationsrate. Die Resektion von Läsionen im Bereich des Appendixabgangs sollte auf Grund der drohenden Appendizitis nur nach vorangegangener Appendektomie durchgeführt werden.

„Neue Methoden und Aspekte in der Viszeralmedizin“ Freitag, 14. September 2018, 16:00 – 16:56, 21a

KV 493 5G – der Datenhighway für die Chirurgie 4.0?

Autoren [Kranzfelder M¹](#), [Marahrens N²](#), [Vogel T¹](#), [Ostler D²](#), [Friess H¹](#), [Feußner H¹](#)

Institut 1 Klinikum Rechts der Isar der TU München, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, München, Deutschland; 2 Klinikum Rechts der Isar der TU München, Forschungsgruppe MITI, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669131

Einleitung Die 5. Generation der Mobilfunkübertragung wird erstmals einen gleichzeitig sehr schnellen (Latenz < 1 ms), sicheren und (fast) nicht volumenbegrenzten drahtlosen Datentransfer ermöglichen und damit ein wichtiger Faktor für die stetig zunehmende Digitalisierung der Chirurgie 4.0 sein.

Material und Methoden Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Evaluierung 5G-basierter Dienste im Gesundheitswesen anhand von Umfeld- und Anwendungsanalysen durchgeführt. Hierzu erfolgte neben einer detaillierten Delphi-Befragung der prototypische Aufbau von zwei klinischen Use-Cases mit einer 5G Track-und-Trace Applikation (Lokalisation von Personen und Objekte im OP) und einer 5G Remote Roboter-Kameraführung (SoloAssist II).

Ergebnisse Gemäß Delphi-Befragung (12 Experten; 75% Industrie, 17% KMU, 8% wissenschaftliche Institution) wird die 5G Technologie als zukunftsweisend für den künftigen Informationstransfer in der Gesundheitsdomäne eingestuft (starke Zustimmung: 80%), ökonomisiert den klinischen Prozessablauf durch Track & Trace Installationen (starke Zustimmung: 85%) und verbessert die medizinische Versorgung der Bevölkerung mit Spezialisten auch in abgelegenen Regionen (starke Zustimmung: 80%).

Use Case Die 5G Track-und Trace Lokalisierungs Genauigkeit im OP zeigt Punktabweichung von 5% im Mittel. Eine Echtzeit Positionserkennung von Personen und Objekten im OP ist damit möglich und kann per GUI in Echtzeit verfolgt werden. Die Remote-Steuerung des Kameraführungsarmes SoloAssist II mittels 5G wurde erfolgreich umgesetzt. Die Latenz der Datenübertragung (Videosignal, Steuerkommando) liegt bei < 2 ms.

Schlussfolgerungen Die 5G Technologie ist zukunftsweisend für den Informationstransfer im Krankenhaus und OP und ermöglicht Teile der Vision des kabellosen OP der Zukunft. Es kann eine Möglichkeit der Telemanipulation geschaffen werden, die in dieser Form bislang noch nicht vorliegt. Schwerpunkt ist die Echtzeitfähige Interaktion, da der zukünftige 5G Standard nicht nur hohe Datenraten für die Übermittlung von Multimedia-Inhalten bis hin zur Virtuell Reality verspricht, sondern in gleichem Maße auch extrem verkürzte Verzögerungszeiten bei gleichzeitig hoher Zuverlässigkeit bei der Datenübertragung.

KV 494 Objektive Evaluation von laparoskopischen Greifinstrumenten durch Bestimmung applizierter Kräfte bei der Gewebe-Instrumenten-Interaktion

Autoren [Haas P¹](#), [Kunert W¹](#), [Johannink J¹](#), [Kazak B¹](#), [Kirschniak A¹](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669132

Hintergrund Die auftretenden Kräfte durch Gewebe-Instrumenten-Interaktion in der Laparoskopie sind bisher nur unzureichend erforscht. Die Möglichkeit, diese Kräfte zu messen, würde eine objektive Evaluation bestehender Instrumente ermöglichen, sowie Daten für die Entwicklung neuer Instrumente bereitstellen.

Methodik Es wurde ein auf einem kardanischen Gelenk basierender Kraftmessstand für laparoskopische Rohrschaftinstrumente konstruiert. Integrierte Wägezellen dienen der Kraftmessung, während Potentiometer die absolute Position erfassen. Die Datenerfassung erfolgt durch einen programmierbaren Mikrokontroller. In der Anwendungsdemonstration am Organmodell wurden die applizierten Kräfte bis zum Kontaktverlust von Instrument und Gewebe bei Zugmanövern am Hartmann-Pouch im Rahmen einer Cholecystektomie erfasst. Insgesamt wurden an 6 Organmodellen jeweils 6 verschieden konfigurierte Fasszangen evaluiert.

Ergebnisse Die erreichten Maximalkräfte korrelieren mit dem Branchendesign der Instrumente. Je atraumatischer das Branchendesign gestaltet ist, desto geringer sind die maximal applizierbaren Kräfte. Die größten Kräfte mit $23.304 \text{ mN} \pm 8.185$ konnten mit dem traumatischen Design gemessen werden, eine häufig zur Präparation eingesetzte feine Fasszange mit atraumatischem Design erzielte hingegen $11.452 \text{ mN} \pm 3.176$.

Schlussfolgerung Die Anwendung eines neu konstruierten Kraft- und Positionsmessstand konnte erfolgreich am Organmodell demonstriert werden. Die applizierten Kräfte bei der Gewebe-Instrumenten-Interaktion konnten in einem realitätsnahen, chirurgischen Szenario erstmals objektiv erfasst werden. Das Instrumentendesign hat erheblichen Einfluss auf die die Höhe der maximal applizierbaren Kraft. Die Kraftmessung kann zur objektiven Evaluation von Instrumentarium hinsichtlich seiner Eignung für den jeweiligen chirurgischen Eingriff genutzt werden. In der Roboterchirurgie können die ermittelten Daten aus der klassisch-laparoskopischen Chirurgie als Referenzwerte dienen, beispielsweise für die Definition von Grenzwerten der Maximalkräfte des Roboters.

KV 495 Erste humane 3D-/Stereodarstellung des Colons über ein Descendostoma mittels starrem Rektoskop: Technische Machbarkeit, Systemzusammenstellung und erste Beurteilungsergebnisse

Autoren [Raitheil M¹](#), [Vetter M²](#), [Hagel A³](#), [Berger T⁴](#), [Kühn M⁴](#), [Lemke N⁴](#), [Wittenberg T⁴](#)

Institut 1 Malteser Waldkrankenhaus St. Marien, Medizinische Klinik II, Erlangen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland; 3 Praxisklinik Schwabach, Schwabach, Deutschland; 4 Fraunhofer Institut, Erlangen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669133

Hintergrund und Ziele Die Endoskopie ist durch den Mangel an Tiefeninformationen begrenzt. In Laparoskopie-Studien haben sich bereits die Vorteile der 3D-Bildgebung gezeigt. Unser Ziel war es, die erste humane 3D-Koloskopie bei einem Patienten mit Descendostoma zu realisieren.

Methoden Für die Endoskopie des Colons und Dünndarms durch ein Stoma verwendeten wir einen für die Laparoskopie entwickelten Trokar mit zwei Kameras (EinsteinVision®; BRAUN). Die Videos wurden sowohl auf einem 3D-TV (passive Technologie) als auch in einem 3D-Kino von 9 Beobachtern bewertet. Die Beurteilung der 3D-Endoskopie erfolgte anhand stereo-

skopischer Sicht, Tiefenschärfe, Kontrast, Gesamtbildqualität sowie jede Art von Nebenwirkungen. Die Parameter wurden von jedem Untersucher als sehr gut, gut, mäßig und unzureichend beurteilt.

Ergebnisse Das System lieferte eine sehr gute Tiefeninformation und räumliche Darstellung. Die Gesamtbildqualität wurde im Kino-Modus als „sehr gut“ (9/9 Ermittler) beurteilt. Die entsprechenden Beurteilungsscores für „sehr gut“ waren für stereoskopisches Sehen, Kontrast und Tiefenschärfe im Kino-Modus jeweils höher bei 9/9, 6/9 und 8/9 Untersuchern als bei TV-Beurteilung (7/9, 5/9 und 7/9 Untersucher). Es gab jedoch bei diesen Parametern keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Bildqualität unter Verwendung des Fernsehens oder des Kinos.

Die 3D-Bilder wurden zudem mit einem höheren Maß an Klarheit und Nähe zu den Kolonbefunden beurteilt als bei 2D, da sowohl die räumliche Oberflächenentwicklung als auch die Auflösung einen eindrucksvollen Einblick in die komplexe röhrenförmige Konstruktion des Kolons mit Falten, Kurven, Peristaltik und pathologischen Befunden ergab. Bereiche mit Schatten im 2D-Modus konnten in 3D-Beurteilung räumlich aufgelöst und z. T. erkannt werden.

Diskussion Die erste aktive humane 3D-Koloskopie konnte mit der oben aufgeführten Kamerazusammenstellung mit guter Bildqualität und sehr guter Tiefenwahrnehmung (8/9 Untersucher) erreicht werden. Diese neuen 3D-Bildinformationen wurden allen Untersuchern als besonders präzise bewertet, unter anderem für eine genauere Lokalisierung subtiler Oberflächenveränderungen und für ein verbessertes räumliches Verständnis der Kolonarchitektur und -motilität.

KV 496 Entwicklung eines telemedizinischen Eingabebereichs zur Steuerung eines parallelkinematischen Operationsroboters und Evaluation verschiedener Eingabehaltungen

Autoren Axt S¹, Dörflinger A¹, Wilhelm P¹, Storz P², Kunert W¹, Kirschniak A¹
Institut 1 Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Düsseldorf, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669134

Einleitung Für die Roboter-assistierte Chirurgie sind bedienungsfreundliche telemedizinische Eingabeeinheiten nötig. Im Rahmen des DFG-geförderten Projektes „FLEXMIN“ entwickelten wir eine modulare telemedizinische Eingabeeinheit mit offenem Eingabekonzept und haptischem Feedback.

Ziele Ziel dieser Entwicklungsarbeit ist die Bestimmung des Einflusses verschiedener Eingabehaltungen auf die Effizienz der chirurgischen Tätigkeit.

Methodik Zur Entwicklung des telemedizinischen Eingabebereichs eines parallelkinematischen Operationsroboters (FLEXMIN-Projekt) wurden verschiedene mittels Literaturrecherche als ergonomisch und intuitiv anzusehende Eingabehaltungen mit n = 10 Probanden anhand von Zeit-Fehlerwerten durch Geschicklichkeitsübungen in verschiedenen Schwierigkeitsgraden verglichen. Mit den evaluierten Daten erfolgte die Entwicklung des Eingabebereichs. Die als ergonomischste und intuitivste Eingabehaltung wurde dann mit einer Standard-Operationshaltung in einem zweiten Versuch mit n = 20 Probanden verglichen.

Ergebnisse In Versuch 1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied aller Eingabeausrichtungen der randomisierten Gruppen (n = 5) in Gesamtzeit und -fehlerzahl. Es zeigte sich eine signifikant geringere Gesamtzeit der Gruppe 2 (60°/20°, 75°, 60°, 45°) zu Gruppe 1 (45°, 60°, 75°, 60°/20°). Die 60°/20° Position wurde von 80% der Probanden als ergonomischer und intuitiver beschrieben.

Bei der Entwicklung der telemedizinischen Eingabeeinheit wurde daher auf eine individuelle Anpassbarkeit durch zahlreiche Individualisierungsoptionen geachtet.

Nach Fertigstellung der Eingabeeinheit erfolgte die Durchführung eines zweiten Versuchs (60°/20° versus Operationshaltung) mit n = 20 Probanden, bei dem Zeit-Fehlerwerte durch Absolvierung verschiedener Geschicklichkeitsübungen bestimmt wurden. Es konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Die 60°/20°-Haltung wurde als intuitiver betrachtet.

Schlussfolgerung Das Erreichen eines ergonomischen und zugleich intuitiven Eingabebereichs ist durch eine höchstmögliche individuelle Einstellbarkeit der einzelnen Elemente zu erreichen. Die durchgeführten Versuche verdeutlichen die Notwendigkeit dieser Individualität. Der entwickelte telemedizinische Arbeitsbereich erfüllt diese Voraussetzungen.

KV 497 Patientenklintel und durchgeführte Prozeduren mit dem Senhance Telerobotic System im klinischen Alltag – erste Daten des TRUST-Registers

Autoren Willeke F¹, Sälzer H¹, Kottmann T², Stephan D¹

Institut 1 St. Marien-Krankenhaus, Chirurgie, Siegen, Deutschland; 2 CRO Dr. Kottmann, Hamm, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669135

Einleitung Die Einführung eines neuen Systems für die robotisch assistierte laparoskopische Chirurgie stellt Fragen der Patientensicherheit in das primäre zentrale Interesse. Nach Einführung des Senhance Telerobotic Systems 2017 wurde daher das TRUST Register (TransEnterix Europäische Patienten-Registerstudie für robotisch unterstützte chirurgische Eingriffe in der Urologie, Bauchchirurgie, Brustraum-Chirurgie und Gynäkologie) initiiert, mit dem konsekutiv alle durchgeführten Ops mit dem Senhance-System erfasst werden sollen.

Ziele Evaluierung der ersten Erfahrungen zur Patientensicherheit und operativen Verläufen bei Operationen mit dem Senhance-System.

Methodik Von 03/17 – 11/17 wurden in einer Institution alle durchgeführten viszeralchirurgischen Operationen mit dem neu installierten Senhance-Roboter dokumentiert, sofern Patientenzustimmung vorlag.

Ergebnis In den ersten 9 Monaten wurden 66 Patienten (58,7 ± 14,3 Jahre, 80,0% männlich) mit elektiven OPs in die Studie eingeschlossen. 78,1% (n = 50) der Patienten hatten mindestens eine relevante Vorerkrankung (69,7% kardiovaskuläre Erkrankungen, 12,1% COPD, 6,1% Niereninsuffizienz, 9,1% GERD, 45,5% andere Erkrankungen). Bei 65,6% der Patienten war eine abdominale Vor-OP (57,6% offene OPs) bekannt.

Die häufigsten durchgeführten Prozeduren waren Hernien-OPs (60,0% unilateral, 9,2% bilateral, 7,7% ventral), Implantation eines Stimulators des unteren Ösophagusphinkters (6,2%) und Fundoplicationes (6,2%); sonstige Prozeduren betragen 10,7%.

95,1% der Prozeduren konnten effektiv mit dem Robotersystem beendet werden. Bis zur Entlassung ist bei 4,6% der Patienten (n = 3) ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden dagegen nicht beobachtet. Die Entlassung der Patienten erfolgte im Median nach 1,6 (Mittelwert 3,8 ± 5,5) Tagen.

Schlussfolgerung Erste Erfahrungen mit dem Senhance-System zeigen eine gute Anwendung im klinischen Alltag. Obwohl 4/5 der Patienten Vorerkrankungen und 2/3 eine abdominale Vor-OP hatten, wurde kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Insgesamt zeigen die ersten Erfahrungen eine sichere Anwendung des Senhance-Systems in der Viszeralchirurgie.

KV 498 Haptisches Feedback in der laparoskopischen und Roboterchirurgie

Autoren Miller J¹, Johannink J¹, Braun M¹, Kunert W¹, Kirschniak A¹

Institut 1 Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669136

Einleitung Im Gegensatz zur offenen Chirurgie ist bei laparoskopischen Eingriffen das haptische Feedback deutlich reduziert und bislang in der Roboterchirurgie noch nicht implementiert. Aktuell ist nicht geklärt, ob der haptische Sinneseindruck mit höherer Gewebeschonung und weniger Komplikationen

bei minimal invasiven Eingriffen einhergeht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen eines DFG-geförderten Kooperationsprojektes FLEXMIN mit der Technischen Universität Darmstadt ein Master-Slave-Manipulator mit Krafrückkopplung entwickelt.

Ziele Mithilfe eines standardisierten Versuchsaufbaus sollte ermittelt werden, welchen Einfluss verschiedene Bedienmodalitäten auf die Einschätzung der relativen Gewebeelastizität haben.

Methodik Der Versuchsaufbau bestand aus einer Frontplatte mit vier Bohrungen, hinter denen unterschiedliche Tasteinsätze angebracht wurden. Diese waren wahlweise mit einer, zwei oder drei übereinanderliegenden Silikonfolien bespannt. Als Referenz diente ein Einsatz mit zwei Silikonfolien. Zu Beginn einer Versuchsreihe wurde von den Probanden ($n_{\text{ges}}=6$, $n_{\text{vollständig}}=4$) zunächst der Referenzeinsatz mittig eingedrückt, um die Nachgiebigkeit der Oberfläche beurteilen zu können. Anschließend wurden drei randomisierte Tasteinsätze hintereinander beurteilt. Der Proband gab jeweils an, ob das Material weicher (-), elastizitätsgleich (=) oder steifer (+) im Vergleich zur Referenz war. Die vermutete und tatsächliche Folienelastizität wurden dokumentiert. Insgesamt wurden fünf Versuchsreihen mit unterschiedlichen Bedienmodalitäten durchgeführt: a) Roboter mit haptischen Feedback, b) Roboter ohne haptisches Feedback, c) Chirurgischer Nadelhalter, d) Laparoskopischer Nadelhalter, e) Manuell.

Ergebnis Das manuelle Tasten ermöglichte die sicherste Einschätzung der Silikonfolienanzahl. Die Versuchsreihen mit dem laparoskopischen sowie konventionellen Nadelhalter als auch dem Roboter mit haptischen Feedback zeigten annähernd gleich viele Übereinstimmungen. Der Einsatz des Roboters ohne Krafrückkopplung war den anderen Bedienmodalitäten deutlich unterlegen.

Schlussfolgerung Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von chirurgischen Instrumenten mit und ohne haptisches Feedback einen Einfluss auf die Bewertung unterschiedlicher Elastizitäten hat.

KV 499 Roboterassistierte Minimal Invasive Ivor Lewis Ösophagektomie und ICG Fluoreszenz Gastrolyse mit 5 mm Optik

Autoren Fuchs H¹, Maus M¹, Schröder W¹, Leers J¹, Bruns C¹

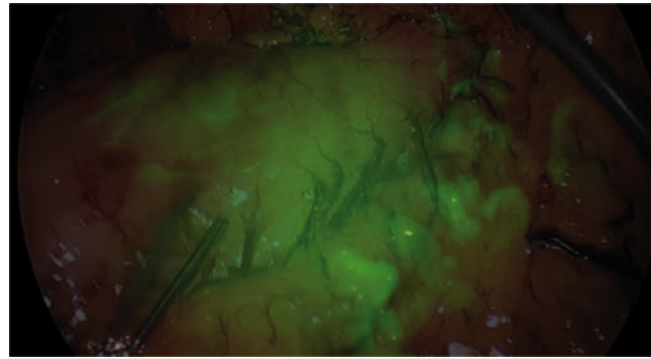
Institut 1 Universitätsklinik Köln, Allgemein-, Viszeral und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669137

Einleitung Die robotische Technologie hält zunehmend Einzug in die Viszeralchirurgie. Ziel dieser Studie ist die Darstellung eines Modells zur sicheren Einführung neuer Technologie am Exzellenzzentrum für die Chirurgie des oberen Gastrointestinaltraktes.

Methodik Es erfolgte eine standardisierte Ausbildung eines gesamten OP Teams am Großtiermodell zur Erlangung der Zertifizierung als console surgeons am IRCAD in Straßburg, Frankreich sowie am Center for the Future of Surgery in San Diego, USA. Anschließend erfolgte ab 02/2017 die Einführung des davinci xi Systems und des Stryker ICG Laparoskopie Systems in unser Exzellenzzentrum für Chirurgie des oberen Gastrointestinaltraktes. Dies erfolgte zunächst anhand standardisierter einfacher Trainingseingriffe entsprechend der minimal invasiven Expertise an unserem Zentrum bis hin zur roboterassistierten thorakalen Ivor Lewis Ösophagektomie im Rahmen eines modularen step up approaches.

Ergebnis Im Zeitraum 02/2017 bis 04/2018 erfolgten insgesamt 52 roboterassistierte Eingriffe (OGI u.a.: Cholezystektomie, $n=8$; Funduplicatio, $n=3$; Heller Myotomie $n=8$; Gastrolyse, $n=5$; thorakale MIC Ösophagektomie, $n=24$). Alle Eingriffe konnten sicher und ohne operationsassoziierte Komplikationen durchgeführt werden. Durch einen sogenannten modularen step-up approach konnte der Schwierigkeitsgrad sukzessive ohne Qualitätseinbußen gesteigert werden. Ein Video eingesetzter Technologien wird präsentiert.



► Abb. 1 ICG Gastrolyse mit Stryker 5 mm Optik

Schlussfolgerung Durch ein standardisiertes Trainingscurriculum am Großtiermodell sowie am Simulator, durch eine gezielte Schulung des OP Personals sowie den modularen step-up approach konnten alle Eingriffe komplikationslos durchgeführt werden und somit die beschriebene neue Technologie erfolgreich und sicher eingeführt werden.

Verbesserung der Aus- und Weiterbildung in der Viszeralmedizin

Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:12, 22b

KV 500 Der Einfluss von Auszubildenden (Trainees) auf die Adenomdetektion und Nachsorgeempfehlungen bei Vor- und Nachsorge-Koloskopien

Autoren Eckardt A¹, Kheder J², Anjali B³, Silverstein T⁴, Patel K², Mahmood M², Al-Azzawi Y², Ellis D², Gillespie W², Carrasquillo Vega Y², Levey JM²

Institut 1 DKD Helios Klinik Wiesbaden, Gastroenterologie und Hepatologie, Wiesbaden, Deutschland; 2 University of Massachusetts, Gastroenterology, Worcester, Vereinigte Staaten von Amerika; 3 Gastroenterology Affiliates of Southeastern Massachusetts PC, Brockton, Vereinigte Staaten von Amerika; 4 MSPB Gastroenterology, Lake Worth, Vereinigte Staaten von Amerika

DOI 10.1055/s-0038-1669138

Einleitung Die Koloskopie gilt als Standarduntersuchung zur Kolonkarzinomvorsorge. Die Ausbildung zukünftiger Endoskopiker ist essenziell, um dem Bedarf gerecht zu werden. Bisherige Studien zeigen überwiegend einen positiven Effekt von Auszubildenden auf die Adenomdetektionsrate (ADR) bei der initialen Vorsorge. Anschließende Nachsorgeuntersuchungen wurden jedoch bisher nicht untersucht und oft wurden Auszubildende im ersten Jahr ihrer Ausbildung aus Studien ausgeschlossen.

Ziele Das Ziel dieser US-amerikanischen Untersuchung war es, den Einfluss von Auszubildenden (inkl. Auszubildenden im 1. Jahr) auf die ADR bei Vor- und Nachsorgekoloskopien zu evaluieren.

Methodik Eine retrospektive Studie wurde im „University of Massachusetts Medical Center“ durchgeführt bei der 4922 konsekutive Vorsorgekoloskopie in einem Zeitraum von 3 Jahren (2004–2006) eingeschlossen wurden. Des Weiteren wurden auch 2184 anschließende Nachsorgekoloskopien evaluiert.

Ergebnis Auszubildende nahmen an 1131 (23%) der initialen Vorsorgekoloskopien teil und an 232 (11%) der anschließende Nachsorgeuntersuchungen. Die ADR bei Koloskopien mit Beteiligung von Auszubildenden (ADR 19,5%) war im Vergleich zu denen ohne Teilnahme eines Auszubildenden (ADR 21,4%) nicht signifikant unterschiedlich ($P=0,19$). Auch bei anschließenden Nachsorgekoloskopien mit Auszubildenden (ADR 22,4%) und ohne Auszubildende (ADR 27,5%) war die Detektion nicht signifikant unterschiedlich ($P=0,1$), insgesamt aber höher als bei der Vorsorge. Eine Multivarianzanalyse zeigte keinen Einfluss der Teilnahme von Auszubildenden im 1. Jahr auf die

ADR. Verkürzte Nachsorgeintervalle wurden häufiger empfohlen, wenn Auszubildende an der Untersuchung teilnahmen ($P = 0,0001$).

Schlussfolgerung Die Teilnahme von Auszubildenden bei der Koloskopie hat keinen negativen Effekt auf die ADR bei Vorsorge- oder anschließenden Nachsorge-Untersuchungen. Die Beteiligung von Auszubildenden im ersten Jahr ihrer Ausbildung ändert dies nicht. Allerdings führt die Teilnahme von Auszubildenden eher zu einer Verkürzung der Nachsorgeempfehlung.

KV 501 Der Gebrauch von Narrow Band Imaging durch unerfahrene Endoskopiker ist der hochauflösenden Weißlicht-Koloskopie bei Screening- und Überwachungskoloskopien bei der Adenomdetektion überraschend unterlegen

Autoren Bürger M^{1,2}, Sauer V¹, Rüdell J¹, Weber M¹, Handel L^{1,3}, Petersen I^{4,5}, Stallmach A¹, Schmidt C^{1,6}

Institut 1 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Jena, Deutschland; 2 aktuelle Adresse: Uniklinik Köln, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Köln, Deutschland; 3 Robert-Koch-Krankenhaus, Klinik für Innere Medizin, Apolda, Deutschland; 4 Universitätsklinikum Jena, Institut für Pathologie, Jena, Deutschland; 5 aktuelle Adresse: SRH Wald Klinikum Gera, Institut für Pathologie, Gera, Deutschland; 6 aktuelle Adresse: Klinikum Fulda, Medizinische Klinik II, Fulda, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669139

Hintergrund Die Rate nicht erkannter Adenome ist mit bis zu 20% hoch und trägt zu der Entstehung von Intervallkarzinomen bei. Verbesserte bildgebende Verfahren wurden mit dem Ziel eingeführt, die Adenomdetektionsrate (ADR) zu erhöhen. Narrow Band Imaging (NBI; EXERA II Serie, Olympus) war jedoch bezgl. der ADR nicht signifikant besser als die High-Definition-Weißlicht-Koloskopie (WLE) [1]. Die EXERA III-Serie zeichnet sich durch eine bessere Ausleuchtung des Darmlumens aus und kann möglicherweise zu einer höheren ADR führen.

Ziele Ziel der Studie ist der Vergleich von WLE und NBI bezgl. der ADR während Vorsorge- und Überwachungskoloskopien.

Methoden In einer prospektiven randomisierten Studie wurden Patienten zwischen Januar 2015 und April 2017 eingeschlossen. Die Endoskopiker wurden in zwei Subgruppen in Abhängigkeit ihrer individuellen Erfahrung (\geq bzw. $<$ 450 durchgeführte Koloskopien vor Beginn der Studie [2]) eingeteilt. Nach Randomisierung wurde der Rückzug mit einem der beiden Verfahren durchgeführt.

Ergebnis 553 Patienten nahmen an der Studie teil; 473 konnten final ausgewertet werden. Das Durchschnittsalter war 66,9 Jahre (SD 10,3 Jahre), 253 waren männlich (53,5%). Die durchschnittl. Rückzugzeit inkl. Polypektomien betrug 17,2 min (SD 11,3 min). Die ADR aller Patienten mittels WLE lag bei 39,4%, jedoch bei nur 29,1% bei Gebrauch von NBI ($p = 0,02$). Die Anzahl der Polypen/Patient war mittels NBI niedriger (0,58 vs. 0,86; $p = 0,02$). Interessanterweise war die Polypendetektionsrate mit NBI im Vergleich zur WLE nicht geringer (49,8% vs. 53,3%; $p = 0,463$). Die Subgruppenanalyse zeigte eine Unterlegenheit von NBI ggü. der WLE nur bei unerfahrenen Endoskopikern (22,5% vs. 45,3%; $p = 0,003$); erf. Untersucher: 32,7% vs. 36,3%; $p = 0,549$.

Schlussfolgerung Die ADR war unter Verwendung von NBI niedriger. In der Subgruppenanalyse traf dies jedoch nur auf unerfahrene Untersucher zu. Die Benutzung von NBI bezgl. der ADR scheint anspruchsvoller zu sein und bedarf eines intensiven Trainings vor Implementierung dieser Technik in die tägliche klinische Praxis. Dennoch konnte mittels NBI die ADR auch bei erfahrenen Untersuchern im Vergleich zur WLE nicht verbessert werden.

Referenzen [1] Nagorni et al., Cochrane Database Syst Rev. 2012

[2] Munroe et al., Gastrointest Endosc. 2012

KV 502 Einfluss der Spielerfahrung auf laparoskopische Fähigkeiten

Autoren Datta RR¹, Chon SH¹, Müller L¹, Plum P¹, Bohle J¹, Dratsch T¹, Bludau M¹, Wahba R¹, Bruns C¹, Kleinert R¹

Institut 1 Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669140

Einleitung Es gibt Hinweise, dass Computerspielerfahrung einen positiven Einfluss auf laparoskopische Fertigkeiten hat. Objektive Verfahren, diese Spielerfahrung zu bemessen, gibt es bisher nicht.

Ziel Etablierung und Validierung von zwei von uns programmierten und dadurch den Probanden gänzlich unbekanntem Spielen als Messinstrument, um den Zusammenhang zwischen Spielerfahrung sowie der laparoskopischen Lernkurve und zwischen der selbsteingeschätzten Computerspielerfahrung und der tatsächlichen Spielperformance darzustellen.

Methodik Zur Validierung der Spiele wurden 30 Profispieler aus der ESL (Electronic Sports league) mit 30 „Durchschnitts-PC-Nutzern“ verglichen. Anschließend wurden insgesamt 135 Medizinstudenten (80 weiblich, 55 männlich; Alter: $M = 23,7$) ohne laparoskopische Vorerfahrung in die Studie eingeschlossen. Drei Übungen (Rope Pass, Papercut, Peg Transfer) mit je drei Wiederholungen an laparoskopischen Übungsboxen wurden durchgeführt. Zeit und die Fehlerrate jeder Übung wurden bemessen. Nach dem Spielen der zwei Computerspiele beantworteten die Studierenden verschiedene Fragebögen zum aktuellen und vergangenen Computerspielverhalten.

Ergebnis Bei allen laparoskopischen Aufgaben zeigte sich eine zeitliche Verbesserung vom 1. ($M = 249,4$, $SD = 65,4$) bis zum 3. Durchgang ($M = 155,9$, $SD = 30,7$), $F(2, 56) = 56,7$, $p < 0,001$, Partial Eta Squared = 0,670.

Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Performanz in der Aufgabe Rope Pass und den erreichten Punkten im 3D-Spiel (Tunnel Game), Kendall's Tau = -0,151, $p = 0,019$, sowie zwischen der Performanz in der Aufgabe Paper Cut und den erreichten Punkten im Blast Game, Kendall's Tau = -0,180, $p = 0,008$. Ebenfalls bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Performanz in allen drei Aufgaben (Rope Pass, Paper Cut und Peg Transfer) und den erreichten Punkten im 3D-Spiel (Kendall's Tau = -0,134, $p = 0,036$) sowie den erreichten Punkten im 2D-Spiel (Kendall's Tau = -0,163, $p = 0,011$).

Schlussfolgerungen Die Spielerfahrung hat einen positiven Einfluss auf die laparoskopische Performanz.

Die selbsteingeschätzte Computerspielerfahrung und die Performanz im Spiel und Laparoskopie haben einen Zusammenhang.

KV 503 Einflussfaktoren auf das Outcome eines Basistrainings in der Minimal-Invasiven Chirurgie für Medizinstudentinnen und angehende Chirurginnen ohne Vorerfahrung

Autoren Kimmerling V¹, Hoffmann T¹, Dürsch M², Schlitt HJ¹, Hornung M¹

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg, Deutschland; 2 St. Vincenz-Krankenhaus Paderborn, Paderborn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669141

Einleitung Minimal-invasive Operationen erfreuten sich in den letzten zwei Jahrzehnten immer größerer Beliebtheit. Diese Art des Operierens kann sehr gut an Simulatoren geübt werden. Da die Anzahl an Medizinstudentinnen und folglich auch Ärztinnen immer weiter zunimmt, gilt es auf die Bedürfnisse und Ansprüche dieser neuen Zielgruppe in der chirurgischen Ausbildung einzugehen.

Ziele Ziel ist es, mögliche Einflussfaktoren auf ein MIC-Basistraining an einem Simulator zu erkennen und anhand der Ergebnisse einen optimalen Kurs zum Erlernen minimal-invasiver Fähigkeiten zu entwickeln. Dieser soll in das chirurgische Curriculum eingebaut werden, um so Medizinstudentinnen früh für die

Chirurgie zu begeistern. Dadurch kann möglicherweise auch der Nachwuchsmangel in der Chirurgie behoben werden.

Methodik 100 Novizinnen auf dem Gebiet der MIC absolvierten ein vierstufiges Training an einem Boxsimulator. Der Erfolg des Trainings wurde anhand der zeitlichen Verbesserung definiert. Analytierte Einflussfaktoren waren beispielsweise Gruppenzusammensetzung, Fehleranzahl, Umgreifen der Instrumente oder geistig anstrengende Tätigkeit vor dem Training. Als statistisches Verfahren wurde für die gesamte Studie die Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet.

Ergebnis Die Gruppenzusammensetzung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die zeitliche Verbesserung der Teilnehmerinnen. Es gab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich Fehleranzahl ($p = 0,001$) und Anzahl des Umgreifens ($p = 0,002$). Teilnehmerinnen, die ihren Teampartner beim Training beobachteten, haben sich zeitlich mehr verbessert als diejenigen, die kein Interesse an anderen zeigten ($p = 0,017$). Probandinnen, die eine geistig anstrengende Tätigkeit vor dem Training ausgeführt, erreichten eine größere zeitliche Verbesserung als ihre Kolleginnen, die sich mit einer solchen Tätigkeit nicht befasst hatten ($p = 0,043$).

Schlussfolgerung Es gibt verschiedene Faktoren, die in der Planung eines MIC-Trainings für Frauen berücksichtigt werden sollten. Vorbereitung mittels eines theoretischen Kurzvortrags über Technik und Teamwork vor dem Training sowie Beobachten des Teampartners beim Training scheinen das Trainingsprogramm positiv zu beeinflussen.

KV 504 Schnelle Lernkurve von chirurgischen Novizen mit der neuen Single Port Plattform SymphonX – Minimierung des OP Traumas auf einen 15 mm Zugang

Autoren Datta RR¹, Schönhage S¹, Chon SH¹, Plum P¹, Bohle J¹,

Dieplinger G¹, Stippel D¹, Kleinert R¹, Bruns C¹, Fuchs HF¹

Institut 1 Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669142

Einleitung Minimal Invasive Single Port Chirurgie war bisher mit Inzisionen von 2–3 cm sowie mit kompliziertem Handling aufgrund fehlender Triangulation und Arbeiten über Kreuz verbunden.

Ziele Ziel dieser prospektiven monozentrischen Studie ist die Untersuchung der Lernkurve einer neuen single port Plattform, die über einen standard 15 mm Trokar eingeführt werden kann und über robotische Features verfügt.

Methodik Die neue Technologie hat durch unsere Mitarbeit in der Entwicklung seit 10/2016 die FDA Zulassung und mit dem CE Zeichen die Freigabe für den europäischen Markt für abdominelle Chirurgie. Die Plattform verfügt über eine Vielzahl triangulierender Instrumente und einen wiederverwendbaren Introducer.

Es wurden jeweils drei Übungen (Rope Pass, Papercut, Peg Transfer) mit je drei Wiederholungen an laparoskopischen Übungsboxen durchgeführt. Jeder Studierende musste je einen kompletten Durchgang mit dem Single-Port-System sowie konventionell laparoskopisch durchführen. Es wurden jeweils die Zeit und die Fehlerrate jeder Übung bemessen.

Ergebnis In der laufenden monozentrischen prospektiven Studie wurden bisher die Daten von zehn Studierenden ausgewertet (männlich: weiblich 5: 5, medianes Durchschnittsalter 23 Jahre).

Sowohl im konventionellen Laparoskopie-Trainer als auch im Single Port-Trainer wurden die Aufgaben von den Studenten erfolgreich absolviert.

Für die Absolvierung der Aufgaben mithilfe des Single Port-Trainers ($M = 317,3$ s, $SD = 73,9$) benötigten die Studenten mehr Zeit die Aufgaben zu lösen als mit dem klassischen Laparoskopie-Trainer ($M = 214,7$ s, $SD = 58,4$). Die Fehlerrate war bei der Single Port Plattform erhöht gegenüber der konventionellen Laparoskopie ($M = 4,4$, $SD = 2,6$ vs. $M = 2,9$, $SD = 2,0$). Die Lernkurve verlief bei beiden Verfahren vergleichbar steil.

Schlussfolgerung Das Benutzen der SymphonX Plattform ist für chirurgische Novizen gut möglich und die Akzeptanz ist eindrücklich. Die Lernkurve erscheint kurz und verläuft für beide Verfahren vergleichbar schnell. Aktuell erfolgt die weitere Rekrutierung und Validierung der neuen Technologie.

KV 505 Lernkurvenvergleich in der 2D-/3D-Laparoskopie bei laparoskopisch-naiven Probanden – eigene Untersuchungen und Literaturübersicht

Autoren Herrmann C¹, Danzer C², Mantke R¹

Institut 1 Städtisches Klinikum Brandenburg, Hochschulklinikum der MHB, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Brandenburg, Deutschland; 2 Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Brandenburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669143

Einleitung Noch immer findet ein Großteil der minimal-invasiven Operationen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie mithilfe der 2D-Laparoskopie statt. Der Technikfortschritt ermöglicht den Einsatz der dreidimensionalen Laparoskopie und somit eine bessere räumliche Wahrnehmung.

Ziele Aufgrund heterogener Aussagen in der Literatur zum Vorteil dieser Technik wurde in dieser Studie untersucht, inwieweit eine zeitliche Überlegenheit der 3D- gegenüber der 2D-Laparoskopie in Bezug auf die Lernkurve bei laparoskopisch-naiven Probanden besteht. Vorteil könnte die Möglichkeit sein, Ärzte in Weiterbildung schneller in den Operationsalltag zu integrieren.

Methodik 45 nachweislich laparoskopisch-naive Probanden wurden prospektiv randomisiert und führten an der Lübecker Toolbox mit dem selben Laparoskopieturm in 10 Durchläufen die Übung „Koffer Packen“ entweder im 2D oder 3D Modus durch. Dabei wurden Versuchszeiten und Fehler erfasst. Die Datenauswertung erfolgte mittels SPSS.

Ergebnis Die statistische Auswertung ergab, dass kein Unterschied bei den Versuchszeiten zwischen 2D und 3D, sowohl beim ersten Versuch als auch im Verlauf der Versuchsreihe, vorlag. Beide Gruppen hatten eine gleich signifikante Lernkurve bis zum 6. Versuch. Ab dem 7. Versuch gab es keine erneute signifikante Reduzierung der Zeit. Die 2D- und 3D-Variante wies die gleiche Fehlerquote auf.

Schlussfolgerung Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigen einige Studien zeitlich signifikante Vorteile der 3D-Laparoskopie in der Lernkurve bei laparoskopisch-naiven Probanden. Kritisch anzumerken ist, dass die vorteilhaften Ergebnisse selten über die gesamten Versuchsreihen signifikant waren. Andere Studien stellen ähnliche Ergebnisse zu unserer Untersuchung dar. Der Versuch wurde zunächst recht einfach gehalten. Inwieweit signifikante Unterschiede zwischen 2D und 3D-Laparoskopie bei komplexeren Aufgabenstellungen vorliegen, soll jetzt im Rahmen einer laufenden Folgeuntersuchung mit größerer Probandenzahl, verschiedenen Schwierigkeitsstufen und qualitativen Kriterien wie Kopfschmerzen und Schwindel geprüft werden.

KV 506 Einfluss der Kamera-Navigation auf das Operationsergebnis: Anwendung des SALAS Score für die virtuelle Cholezystektomie

Autoren Hüttl F¹, Huber T¹, Paschold M¹, Kneist W¹

Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669144

Einleitung Zur Objektivierung der Leistung des Kameraassistenten wurde der sog. SALAS Score (Structured Assessment of Laparoscopic Assistance Skills) entwickelt und für die laparoskopische Cholezystektomie (CHE) validiert. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Übertragbarkeit des SALAS Score auf die virtuelle CHE am Laparoskopiesimulator zu überprüfen.

Material & Methoden Insgesamt 81 Studenten wurden prospektiv zwischen 2015 und 2017 in die Studie eingeschlossen. Es wurde ein strukturierter zweitägiger Trainingskurs am Virtual Reality Laparoskopiesimulator mit insgesamt 8 Übungen durchgeführt. Im Anschluss assistierten die Probanden bei einer virtuellen CHE, welche alle durch denselben Chirurgen durchgeführt

wurden. Zur Berechnung des SALAS Score (Range 5 – 25 Gesamtpunkte) wurden die Fehleranzahl bei Zentrierung, Horizonteinstellung und Instrumentenübersicht sowie verbale und manuelle Korrekturen durch den Operateur von einem trainierten Beobachter erhoben. Die virtuellen Leistungsparameter wurden durch den Simulator erfasst. Individuelle Eigenschaften der Probanden wurden durch Fragebögen erhoben.

Ergebnisse Die virtuelle Operationsleistung bei der CHE korreliert positiv mit dem SALAS Score des Kameraassistenten ($p < 0,001$). Zudem war ein höherer SALAS Score mit einer kürzeren Operationszeit verbunden ($p < 0,01$). Das Kollektiv wurde anhand des medianen SALAS Score (Median (IQR): 11 (9; 13)) in zwei Gruppen aufgeteilt (Gruppe A: SALAS ≤ 11 , $n = 60$; Gruppe B: SALAS > 11 , $n = 21$). Im Gruppenvergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Leistungsparameter des Operateurs zugunsten der Gruppe B ($p < 0,001$). Zudem zeigte sich in Gruppe B eine signifikant kürzere Operationszeit (Median Gruppe A: 508 s (IQR: 429 s; 601 s); Median Gruppe B: 422 s (IQR: 365 s; 493 s); ($p = 0,001$)). Regelmäßiges Computer- oder Konsolenspielen war als einzige erfragte Probandeneigenschaft mit einem signifikant besseren SALAS Score assoziiert ($p = 0,013$).

Schlussfolgerung Der SALAS Score kann auch bei der virtuellen Cholezystektomie zur Qualitätskontrolle der Kameranavigation herangezogen werden und korreliert positiv mit den operativen Leistungsparametern.

KV 507 Analyse der Instrumentenbewegung bei der laparoskopischen Cholezystektomie – Prospektive Probandenstudie am Trainingsmodell

Autoren Jansen K¹, Model N¹, Miller J¹, Johannink J¹, Kirschniak A¹, Rolinger J²

Institut 1 Universitätsklinikum Tübingen, Allgemeine Viszeral und Transplantationschirurgie, Tübingen, Deutschland; 2 UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie, Hamburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669145

Hintergrund Während einer laparoskopischen Operation wird das verwendete Instrument wiederholt aus dem Sichtfeld der Kamera bewegt und stellt ein potentielles Risiko für eine iatrogenen Verletzung der umgebenen Strukturen dar. Analog dazu wurden als Komplikationen laparoskopischer Eingriffe in diversen Publikationen insbesondere thermische Schäden benachbarter Organe herausgearbeitet. Das Ziel dieser prospektiven Studie war die Quantifizierung solcher unbeabsichtigten Bewegungen außerhalb des Sichtfelds.

Methoden Im Rahmen einer prospektiven Probandenstudie wurden an einem Box-Trainer 11 laparoskopische Cholezystektomien von einem Team, bestehend aus verschiedenen Operateuren und Kameraassistenten (Assistenzärzte im 1. – 3. Weiterbildungsjahr) durchgeführt. Die Instrumentenführung (Bewegung des HF-Hakens aus dem Kamerasichtfeld) wurde von zwei voneinander unabhängigen Untersuchern visuell und manuell analysiert und hinsichtlich der Fehler ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit denen einer Gruppe aus 10 Medizinstudenten, welche jeweils 4 laparoskopische Cholezystektomien durchführten, verglichen. Der Kameraführungsassistent wurde dabei durch eine mittels Haltearm fixierte Kamera ersetzt.

Ergebnisse Bei der Auswertung der Operationen welche mittels Kameraassistent, von Ärzten durchgeführt wurden kam es in zu 24,18 (Range 7 – 54) Bewegungen aus die Sichtfeld der Kamera. Bei den von den Studenten durchgeführten Operationen mit fixiertem Versuchsaufbau, wurden zeigten mit 11,32 (Range 6,3 – 16,25) signifikant weniger (p -Wert 0,026) Bewegungen des Operationsinstrumentes aus dem Sichtfeld der Kamera.

Diskussion Während der laparoskopischen Cholezystektomie kommt es im Trainingssetting wiederholt zu unbeabsichtigtem Verlassen des Kamerasichtfeldes. Insbesondere durch die Applikation von HF-Strom kann es zur potentiellen Gefährdung benachbarter Strukturen außerhalb des Kamerasichtfeldes führen. Unter realistischen Bedingungen durch Hinzunahme eines Kameraassistenten steigt die Fehlerhäufigkeit im Vergleich signifikant an.

KV 508 Übertragbarkeit der mittels Virtual-Reality-Trainer erlernten kognitiven Fähigkeit: eine prospektive, monozentrische Studie

Autoren Yang C^{1,2}, Sander F¹, Helmert J³, Weitz J¹, Reißfelder C^{1,2}, Mees ST¹
Institut 1 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland; 3 Dresden University of Technology, Institute of Psychology, Unit of Engineering Psychology and Applied Cognitive Research, Dresden, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669146

Einleitung Minimal Invasive Chirurgie stellt eine besondere Herausforderung für junge Assistenzärzte dar. Ihr Erlernen beinhaltet das Erwerben motorischer sowie kognitiver Fähigkeiten. Die Bedeutung vom Virtual-Reality-Trainer (VRT) im Bereich des motorischen Lernens wurde bereits nachgewiesen. Seine Rolle beim kognitiven Lernen ist jedoch unklar.

Ziele Diese randomisiert kontrollierte, prospektive, monozentrische Studie untersuchte, ob das Training am VRT zum Erwerb kognitiver Fähigkeiten beitragen kann und ob diese kognitiven Fähigkeiten auf reale OPs übertragen werden können.

Methodik Für den Zeitraum von September 2016 bis November 2017 wurden 40 Probanden, die keine Vorerfahrungen in der Laparoskopie besaßen, in die Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer haben ein Lehrvideo für eine laparoskopische Cholezystektomie (LC) angesehen bevor sie in zwei Gruppen randomisiert wurden. Die Kontrollgruppe durfte lediglich zweimal das Lehrvideo anschauen. Die Trainingsgruppe durfte am VRT trainieren: dabei wurden sowohl die Teilschritte als auch das gesamte Procedere der LC nach Anweisung des VRT geübt. Zum Schluss mussten die Probanden einen Abschlusstest machen, bei dem Bilder aus realen OPs verwendet wurden. Die Probanden mussten offene Fragen zu anatomischen Strukturen, zum nächsten Schritt der Operation, benötigten Instrumenten sowie möglichen Gefahren beantworten.

Ergebnis Die Gesamtpunktzahlen unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Im Bereich Erkennen wichtiger anatomischer Strukturen, Planung des nächsten Schrittes der Operation, benötigter Instrumenten sowie möglichen Gefahren konnte ebenfalls keine Signifikanz festgestellt werden.

Schlussfolgerung Eine Optimierung des kognitiven Lernens durch Nutzung des VRT konnte in diesem Studiendesign nicht aufgezeigt werden. Für das Erlernen laparoskopischer Fähigkeiten sollten verschiedene Lernmöglichkeiten kombiniert werden. Mentoring könnte den Erwerb zusätzlich erleichtern.

Hernien

Hernien

Freitag, 14. September 2018, 11:00 – 12:28, 21b

KV 509 Die MILOS Technik mit Komponentenseparation – Erfahrungen aus 3 Jahren

Autoren Wilke R¹, Argast P¹, Stimac S¹

Institut 1 Kreisklinikum Calw-Nagold, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Nagold, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669147

Einleitung Die Sublayreparation ist das gültige Maß in Hinblick auf Rezidivfreiheit und physiologischer Rekonstruktion. Hierbei sollte die morphologische nerven- und gefäßschonende Rekonstruktion, als auch die extraperitoneale Netzaugmentation als Verstärkung der geschaffenen Reparatoren im Vordergrund stehen. Die MILOS Methode (minimally open sublay) verbindet die Vorzüge der laparoskopischen Chirurgie die mit denen der konventionellen Methode: minimales Weichteiltrauma mit anatomiegerechter Rekonstruktion und extraperitonealer Netzlage.

Methodik Seit März 2015 wird die MILOS Technik angeandt. Als Zugangsweg der MILOS Op dient eine ca. 5 cm lange supraumbilicalen Inzision. Zunächst wird die Faszie dargestellt und das hintere Rektusscheidenblatt eröffnet. Von da aus erfolgt die weitere Separation nach cranial mit Darstellung des Bruchsacks und des Peritoneums. Die weitere Separation erfolgt nach Einsetzen eines selbsthaltenden Sperrsystems unter laparoskopischer Sicht. Ziel jeder Operation ist der Verschluss der Rektusscheide und die passende Netzaugmentation (mind. 25 × 25 cm Netzfläche).

Ergebnisse Bislang wurden 70 Patienten in Milos Technik versorgt. Der Anteil der Narbenhernien umfasste dabei 61%, die der ventralen Hernien 39%. In 26/70 Fällen erfolgte zusätzlich eine Komponentenseparation (TAR). Die Operationszeit betrug durchschnittlich 69 Minuten, die allgemeine Krankenhausverweildauer 3,8 Tage. Wundkomplikationen oder relevante Serome wurden keine dokumentiert. Bei einem Patienten (starker Raucher und BMI 40) musste ein Rezidiv reoperiert werden. In 32/70 Fällen erfolgte die Implantation eines 20 × 30 cm Netzes, in 36/70 Fällen ein 15 × 25 cm Netz und in 2 Fälle wurde ein biosynthetisches Netz 20 × 20 cm augmentiert. Eine körperliche Einschränkung wurde für 3 Wochen erteilt, alle Patienten konnten ohne permanente Schmerzmedikation entlassen werden. Eine Nachkontrolle fand nach 3 Monaten statt. Die postoperative Zufriedenheit betrug 96%.

Schlussfolgerung Die MILOS Operationsmethode ist eine neue innovative Hernienversorgung und kann für die Zukunft einen festen Platz im Portfolio eines Hernienzentrums haben. Die Technik ist eine minimal invasive Weiterentwicklung des weit verbreiteten Sublayrepairs und bietet exzellente Ergebnisse.

KV 510 BIOLAP – Biological vs. synthetic mesh in laparoscopic hernia repair

Autoren Seefeldt CS¹, Meyer JS¹, Kniewel J², Rieger A¹, Lange J¹, Lefering R², Heiss MM¹

Institute 1 Kliniken der Stadt Köln, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Köln, Deutschland; 2 Universität Witten/Herdecke, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Köln, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669148

Inguinal hernia repair is one of the most common operations globally. Recurrence and the occurrence of chronic pain are the remaining significant clinical problems. Up to now, the use of synthetic meshes is the standard procedure, but there is raising evidence that biological meshes could be advantageous concerning occurrence of chronic pain due to a different postoperative remodeling, without the disadvantages of a life-long implant.

We hypothesize that the use of a biological mesh reduces postoperative pain without being inferior in terms of recurrence rate compared with a synthetic mesh.

The BIOLAP study is designed as a German national multicentre, prospective, randomized clinical study. The central element of our study design is self-control: Only patients with bilateral herniae will be included. Each patient will receive a biological mesh on one side, the other side will be repaired with a synthetic mesh. Randomization will preset which side is repaired with which material and study participants will not be informed about the location of each mesh type. 496 adult patients will be included, primary endpoints will be incidence of postoperative local pain and recurrent herniae within the first 2 years. Due to the self-controlled design, each patient is his/her own control preventing confounding factors as surgeon's experience and patient factors like metabolic disease.

Results cannot be shown yet since the trial has not finished. More than 30 patients have been operated within the study so far, a good feasibility was reported by all surgeons. The surgical challenge lies in the still unfamiliar handling of the biological mesh, which has less inherent tension. While some meshes are easier to handle when dry, other need to be moist in order to fit through the trocar. In the study group meeting most surgeons reported to

perform an atraumatic medial mesh fixation with glue to reduce the risk for recurrence.

Monitoring, including periodic on-site visits, was performed in compliance to the study protocol and GCP-standards. So far, no adverse effects occurred. As we compare CE-certified medical devices in their designated indication, without deviation from standard surgical technique, the medical risk is not different compared to routine clinical care.

KV 511 Effektivität der elektrischen Kauterisation des Bruchsacks im Rahmen der lap IPOM Hernioplastik, in Hinsicht auf postoperative Serombildung

Autoren Prassas D^{1,2}, Ntolia A¹, Spiekermann JD³, Stunneck D¹, Hallmann F¹, Rolfs TM¹, Schumacher FJ¹

Institut 1 Katholisches Klinikum Oberhausen, St. Marien Hospital, Chirurgie, Oberhausen, Deutschland; 2 Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; 3 Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669149

Einleitung Die laparoskopische IPOM Hernioplastik ist eine der am häufigsten durchgeführten Operationen zur Versorgung einer Ventral- und/oder Narbenhernie. Trotz der insgesamt zufriedenstellenden Ergebnisse bleibt die postoperative Serombildung eine relativ häufige Komplikation.

Ziele Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Effektivität der elektrischen Kauterisation des Bruchsacks im Rahmen der IPOM Technik, in Hinsicht auf postoperative Serombildung.

Methoden Zwischen Juni 2011 und Dezember 2014 wurden 94 lap. IPOM Operationen durchgeführt. Bei 20 davon wurde zusätzlich eine Kauterisation des Bruchsacks durchgeführt. Diese Patientengruppe (csIPOM) wurde mit einer Gruppe von 20 Patienten, die eine konventionelle lap. IPOM bekommen haben (sIPOM) verglichen. Dafür wurde ein Propensity Score Matching durchgeführt.

Ergebnisse Demographische Daten, Größe der Bruchpforte, BMI und Komorbiditäten waren ähnlich zwischen den zwei Gruppen. Die postoperative Serombildungsrate war signifikant niedriger bei der csIPOM Gruppe im Vergleich zu der sIPOM Gruppe [csIPOM vs. sIPOM: 0% vs. 25% (n=5), p<0,05]. Die Rezidivrate war signifikant höher bei der sIPOM Gruppe [csIPOM vs. sIPOM: 0% vs. 12,5% (n=2), p<0,05]. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich postop. Schmerzen.

Schlussfolgerung Die Elektrische Kauterisation des Herniensacks im Rahmen einer laparoskopischen IPOM Operation zeigte eine reduzierte postoperative Serombildungsrate im Vergleich zu der einfachen lap. IPOM Technik. Es werden randomisierte Studien benötigt, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

KV 512 Komplikationsreduktion bei komplexen Bauchwandrekonstruktionen durch risikostratifizierte Vakuumtherapie

Autoren Baschleben G¹

Institut 1 St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig, Klinik für Allgemein-, Viszeralchirurgie und Proktologie, Leipzig, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669150

Komplexe Narbenhernien und Bauchwanddefekte stellen uns, insbesondere auch unter dem Gesichtspunkt zunehmender Komorbiditäten, vor chirurgische und anästhesiologische Herausforderungen. Durch die Renaissance der Komponentenseparation bzw. der Etablierung des Transversus abdominis release können wir einen Großteil dieser Befunde technisch versorgen. Jedoch zeigen vorliegende Untersuchungen hohe Komplikationsraten bezüglich Wundinfektionen, Seromen und Faszien- bzw. Hautnekrosen. Notwendige operative Revisionen stellen dabei nicht nur das OP-Ergebnis in Frage sondern implizieren zusätzlich allgemeine Sekundärkomplikationen.

Ziel unserer Untersuchung war es, mittels risikostratifiziertem Einsatzes einer epifaszialen VAC-Therapie diese Komplikationen zu vermeiden.

Im Zeitraum 1.1.14 – 30.04.2018 wurden 40 Patienten (23 weibl./17 männl.) der Gruppe 3 nach dem Ventral Hernia Risk Score (VHRS nach Berger et. al) zusätzlich mit einer protektiven epifaszialen Vakuumversiegelung versorgt.

Als Operationsmethoden kamen das offene IPOM (n = 12) sowie die vordere Komponentenseparation bzw. das Transversus abdominis release (n = 28) zum Einsatz. Die durchschnittliche Defektgröße betrug 242,2 cm². Eingesetzt wurden biosynthetische Materialien (n = 15) sowie synthetische Netze (n = 15).

In einem Fall wurde die Vakuumtherapie bei persistierendem Infekt beendet und eine offene Wundbehandlung durchgeführt. Die SSI-Infektionsrate beträgt damit 2,7%.

Das mittlere follow-up der zur Auswertung kommenden 39 Patienten beträgt 22,2 Monate (8 – 44 Monate). Die mittlere Zeit bis zum sekundären Wundverschluss betrug dabei 10,2 Tage (4 – 53).

Die Rate an operationspflichtigen Komplikationen betrug 15,3% (Hämatom n = 1, cutane Fistel n = 2, Serom n = 3). Die Rezidivrate beträgt aktuell 2,5% (n = 1).

Im Literaturvergleich zeigen die vorliegenden Daten eine deutliche Reduktion der surgical site infection rate. Ebenso ist das Auftreten von Seromen und Hautnekrosen vermindert. Der längere stationäre Aufenthalt kann in Deutschland durch die Codierung der Vakuumtherapie zum Teil vergütet werden.

Die ersten Erfahrungen zeigen im eigenen Krankengut, dass der risikostratifizierte Einsatz eine deutliche Verbesserung der chirurgischen Ergebnisqualität bringt.

KV 513 Das chronische Schmerzsyndrom nach Leistenhernienoperation – der Versuch einer Schmerzklassifikation

Autoren Wilke R¹

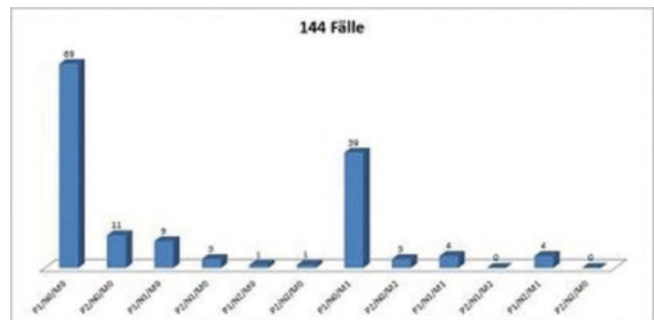
Institut 1 Kreisklinikum Calw-Nagold, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Nagold, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669152

Einleitung Trotz Einzug der laparoskopischer Techniken werden weiterhin Patienten mit postop. Schmerzen behandelt. Registerstudien zeigen einen nicht unerheblichen Anteil an Patienten, die auch nach laparoskopischer Operation über ein chronisches Schmerzsyndrom klagen. Neben dem Ultraschall bietet das MRT durch Einsatz sichtbarer MRT-Netze die Möglichkeit, eine postoperative Nachsorge objektiv visuell darzustellen. Die Erfahrungen mit dem MRT zeigten, dass der postoperative Schmerz nicht selten eine Korrelation mit der Netzlage aufweist. Um diese Fälle in Zukunft für den behandelnden Arzt besser zu dokumentieren und unnötige Zweituntersuchungen zu vermeiden, wurde anhand der dokumentierten Fälle eine Klassifikation entwickelt.

Methodik Innerhalb von 3 Jahren wurden 1083 Tapp's mit MRT Netzen durchgeführt. 181 Pat. gaben postoperative Schmerzen an, hier erfolgte ein Ultraschall. In 144 Fällen erfolgte die Durchführung eines MRTs innerhalb von 3 Monaten nach Operation.

Ergebnisse Sonographische Serome (54) stellten sich im späteren MRT als nicht relevant heraus. Sonographische Hämatome (41) zeigten im MRT in 12/38 eine Netzverschiebung. In 3/144 konnte eine Netzdislokation dargestellt werden, die in einem Fall zu einer erneuten Operation führte. Zu einer med. Netzschumpfung kam es in 11/144 und in 14/144 zu einer caud. Schumpfung. Schmerzen traten insbes. bei lateraler suboptimaler Lage des Netzes vor. Sportlich aktive Pat. (4) zeigten ein zentrales Einziehen des Netzes. In 6/144 zeigte sich eine Narbenbildung des Netzes bei intakter Netzlage. In 12/144 wurde ein präperitoneales Lipom gefunden. Weiter zeigte das MRT diverse andere gelagerte Befunde, die präoperativ nicht bekannt waren, wie z. B. Balsendivertikel und ältere Beckenfrakturen.



► Abb. 1 Klassifikation

Schlussfolgerung Eine Unterscheidung zwischen netzassoziierten und neurogenen Schmerzen ist wichtig. Eine Klassifikation der Ursachen in Pain (0–2), Nerve (0–2), Mesh (0–2) hat sich für den weiteren klinischen Verlauf bewährt.

KV 514 Narbenbruch-Rezidiv: Schicksal oder eine Frage des GRIP

Autoren Kallinowski F¹, Gutjahr D¹, Harder F², Vollmer M³, Nessel R⁴

Institut 1 Univ.-Klinikum Heidelberg, Chirurgie I (Prof. Bächler), Heidelberg, Deutschland; **2** Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim, Deutschland; **3** Institut für Biomechanik, Technische Universität Hamburg-Harburg, Hamburg, Deutschland; **4** Klinik für Viszeral-, Tumor- und Kinderchirurgie, Heilbronn, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669152

Ein präklinisches Modell wurde entwickelt zur Testung von Versorgungen ventraler Hernien. Das Modell nutzt Schweinebauch-Präparate, die mit repetitiven dynamischen Stossbelastungen, ähnlich Hustenstößen, belastet werden. Eingebracht wurden 77 verschiedene Versorgungen mit unterschiedlichen Netzen und Fixationsmöglichkeiten zur Überbrückung von Hernien mit Öffnungen von 5 bis 10 cm Durchmesser (Kallinowski F, Vollmer M, Nessel R. Ein Weg zur sicheren Hernienversorgung: das GRIP-Konzept. Chirurgische Allgemeine 18: 252 – 254, 2017).

Bei der Entwicklung eines Fixationsstandards ist eine Formel zur Berechnung der Haltbarkeit vieler verschiedener Versorgungsformen gefunden worden. Die Berechnung führt zu einer einheitlichen Maßzahl, genannt GRIP, die die resultierende Haftreibung aus einer Kombination von Netzart und – position, Fixation und bestimmten Aspekten operativer Technik quantifiziert. Die GRIP-Berechnung wurde an drei verschiedenen Netzen evaluiert. Es wurde jeweils eine untere Grenze gefunden, ab der die Versorgung 425 repetitiven DISStößen, auch bei Variation der Herniengröße, standhielt. Dies ermöglicht für diese Versorgungen die prospektive Erfassung in einer klinischen Beobachtungsstudie (STRONGHOLD Erweiterung von HERNIAMED). Zukünftig können die Rezidivhäufigkeit der Bauchwandhernien und das Auftreten chronischer Schmerzen der gewählten Versorgung als Funktion des GRIP prospektiv evaluiert werden (Kallinowski F, Harder F, Gutjahr D, Raschidi R, Silva TG, Vollmer M, Nessel R. Assessing the GRIP of ventral hernia repair: how to securely fasten DIS classified meshes. Front. Surg. 4: 78. doi: 10.3389/fsurg.2017.00078, 2018).

Die GRIP-Berechnung erlaubt die Bestimmung der Komponenten zu einer sicheren Versorgung von Narbenhernien.

KV 515 Management septischer Spätkomplikationen nach IPOM-Implantation: Fallserie aus einem Hernienzentrum

Autoren [Donchev R¹](#), [Akkaya T¹](#), [Banysch M¹](#), [Kaiser GM¹](#)

Institut 1 St. Bernhard-Hospital, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Kamp-Lintfort, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669153

Einleitung Die am Anfang des 21. Jahrhunderts sehr verbreitete IPOM-Methode ist für viele Chirurgen eine pragmatische Lösung für die operative Therapie der ausgedehnten und komplexen Bauchwandhernien. Wenige Jahre nach den Netz-Implantationen sind wir mit einer Reihe von Spätkomplikationen des IPOM-Verfahrens konfrontiert. Hier nehmen die chronischen septischen Komplikationen wie Netzinjektion und Fistelbildung eine herausragende Stellung ein. **Ziele** Unsere Erfahrungen mit der operativen Therapie von schweren septischen Spätkomplikationen nach Bauchdeckenaugmentation mit intraperitonealen Onlay-Mesh darzustellen. Reevaluieren der Indikationen für das IPOM aus jetziger Sicht.

Methodik Für den Zeitraum 02/16 – 04/18 wurden in unserer chirurgischen Klinik 9 Patienten mit septischen Spätkomplikationen nach IPOM-Versorgung operiert. 7 davon hatten ursprünglich eine offene IPOM-Versorgung bei medianer Narbenhernie bekommen. 2 Patienten waren wegen großen umbilikalen Hernien operiert – 1 konventionell und 1 laparoskopisch. Die Index-Eingriffe fanden zwischen 2010 und 2017 statt. Es wurden dabei 6 verschiedene Netze von 2 Herstellern angewandt. Alle Patienten wurden nach entsprechender Vorbereitung elektiv reoperiert.

Ergebnis Bei den meisten Patienten waren mehrzeitige Prozeduren erforderlich um eine entsprechende Infektsanierung zu erreichen. Wegen enterokutanen Fisteln wurden bei 5 Patienten Darmresektionen mit primärer Anastomosierung durchgeführt. In allen Fällen wurde das initial implantierte Netz entfernt. Für die Rekonstruktion der Bauchdecke kamen sowohl plastische Verfahren als auch Implantation von resorbierbaren und nicht resorbierbaren Netzen zum Einsatz.

Schlussfolgerung Bei den septischen Komplikationen des IPOM-Verfahrens ist eine konsequente Therapie mit hohem Zeitaufwand, somit auch hohen Kosten erforderlich. Die meist mehrzeitigen Eingriffen sind mit ausgedehnten Adhäsiosen und Darmresektionen verbunden. Die Indikation zur intraperitonealen Netzimplantation soll nicht unkritisch gestellt werden und alternative Verfahren sollen immer erwogen werden. Das entspricht unserer aktuellen Strategie. Es gibt natürlich spezielle Fälle wie sehr große Bauchwanddefekte, bei denen das IPOM eine geeignete Therapieoption zur spannungsfreien Versorgung darstellt.

KV 516 Langzeitergebnisse der laparoskopischen Narbenhernienreparation in IPOM-Technik

Autoren [Prinz C¹](#), [Stubbe H¹](#), [Hartkopf F²](#), [Zvingelis G²](#)

Institut 1 KMG Klinikum Güstrow, Chirurgie, Güstrow, Deutschland; 2 KMG Klinikum Güstrow, Güstrow, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669154

Die Reparatoren von Narbenhernien ohne Verwendung eines Netzes führt zu hohen Rezidivraten in bis zu 50% d. Fälle. Aber auch bei Verwendung Konvent. Netzplastiken werden kumulative Rezidivraten zwischen 20 und 36% beschrieben. Im Gegensatz dazu sind beim minimal invasiven Narbenhernienrepar (lap. IPOM-Technik) Rezidivraten von unter 5% dokumentiert. Von 04/2007 bis 04/2018 wurden 312 Pat. (167 Männer, 145 Frauen) mit einer Narbenhernie in der lap.-IPOM-Technik versorgt. Der BMI lag im Durchschnitt bei 32,4 kg/m², die durchschnittlich implantierte Netzgröße bei 428,4 cm². Das operative Vorgehen war standardisiert. Die lokalen Komplikationen wurden während des stat. Aufenthaltes dokumentiert. Zur Evaluierung erfolgten regelmäßig ambulante Kontrollen sowie die schriftliche Erhebung der follow up-Daten im Rahmen der Herniamed-Qualitätssicherung.

Im ges. Beobachtungszeitraum entwickelten 10 Pat. (3,2%) ein Rezidiv. Alle innerhalb der ersten 2 Jahre p.o. Bei den Revisionen konnten 5 Pat. (1,6%) erneut mit einem Mesh in lap.-IPOM-Technik versorgt werden. Die Rezidivbrüche waren am Netzrand lokalisiert. 1 Pat. lehnte einen erneuten Eingriff ab. 4 Pat. (1,3%) wurden offen nach Ramirez (2 Fälle) oder in sublay-Technik (2 Fälle) versorgt. In 4 Fällen (1,3%) beobachteten wir postoperativ Hämatome, die konservativ ausbehandelt werden konnten. 12 Pat. (3,8%) entwickelten p.o. sonografisch Serome. In 4 Fällen (1,3%) fiel ein Spätserom auf, das amb. punktiert wurde. Es kam zur kompletten Ausheilung. Fistelbildungen konnten wir nicht dokumentieren. In der Inaugurierungsphase der Methode kam es während der Operation im Rahmen der Adhäsiole in 3 Fällen (1%) zu einer Dünndarmläsion. In 1 Fall erfolgte die suffiziente Versorgung minimalinvasiv. In 2 Fällen konvertierten wir und führten die Narbenhernienversorgung offen durch. Die Läsionen heilten folgenlos aus. Wundinfektionen, Abszesse, Magen-Darm-Atonien, Fisteln oder Netzexplantationen konnten nicht konstatiert werden.

Nach 11 Jahren standard. Versorgung v. Narbenhernien in lap.-IPOM-Technik zeigt sich eine konstant geringe Rezidivrate ohne Mesh- und Wundinfektionen. Die Technik ist komplikationsarm durch einen erfahrenen, minimal invasiv tätigen Chirurgen durchführbar und bietet sehr gute Langzeitergebnisse.

KV 517 Klinisch Eindeutig: mediale Leistenhernie! – Intraoperativ: Intra- und extraperitoneale Epidermiszyste der Leiste bei einer jungen Frau – ein seltener Fall

Autoren [Limper B¹](#), [Kamrath L¹](#), [Ebel T²](#), [Celesnik J¹](#)

Institut 1 Knappschaftskrankenhaus Bottrop, Chirurgie, Bottrop, Deutschland; 2 Zentrum für Pathologie Essen-Mitte, Essen, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669155

Einleitung Eine 23-jährige Patientin stellt sich mit seit dem Vortag auftretender Schwellung im Bereich der rechten Leiste in einer auswärtigen Klinik vor. Dabei wird eine Leistenhernie diagnostiziert. Eine Woche später Vorstellung in unserem Hernienzentrum. Klinisch und auch sonographisch zeigt sich aus unserer Sicht eine reponible Leistenhernie, sodass die operative Indikation zur OP gegeben ist. Aufgrund des Alters entscheiden wir uns im Konsens mit der Patientin für eine konventionelle Hernienreparation nach Shouldice.

Methode/Operation Nach standardisiertem Zugang inguinal und Durchtrennung der M. obliquus externus zeigt sich im inneren Leistenring mit Ausdünnung der Fascia transversalis eine Hernierung eines Tischtennisball-großen Tumors mit teigiger Konsistenz, welcher sich nicht reponieren lässt. Unsere Vermutung ist eine Zökumeinklemmung. Deswegen führen wir eine diagnostische Laparoskopie über den Nabel durch. Bei der Exploration zeigt sich ein weiterer Tischtennisball großer Tumor im Bereich der rechten Leiste. Es besteht eine Verbindung beider Tumor über den Leistenkanal. Bei Kontakt der Membran des Tumors kommt es zu einer Eröffnung mit Ausfluss von cremigen Sekret und vermuteten Haaren. Aus unserer intraoperativen Sicht handelt es sich um ein Teratom. Der intra- und extraperitoneale Tumor wird vollständig inklusive der Kapsel exstirpiert. Das Abdomen wird ausreichend gespült und mit einer Easyflow-Drainage drainiert. Von anterior wird nun über den transinguinalen Zugang eine Hernienreparation nach Shouldice durchgeführt. Histologie: 7 und 5 cm große Epidermiszyste, kein Anhalt für Malignität.

Ergebnis Der postoperative Verlauf war unauffällig. Die Leiste stabil. Die Patientin konnte am 3. Postoperativen Tag die Klinik verlassen.

Fazit Wir beschreiben einen seltenen Fall.

Nur durch die diagnostische Laparoskopie konnten wir die Klärung bei Verdacht auf nicht reponible Leistenhernie erzwingen. Dies ist wiederum ein Standardvorgehen in unserem Zentrum und sollte in unklaren Fällen durch Experten durchgeführt werden.

KV 518 Die akute Fasziendehiszenz nach Laparotomie – Ist das Erregerspektrum relevant?

Autoren Kandemir F¹

Institut 1 Marienhospital Stuttgart, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Stuttgart, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669156

Einleitung Die akute Fasziendehiszenz (Syn. Platzbauch) ist eine seltene, jedoch ernstzunehmende Komplikation nach abdominaler Chirurgie. Ihre Genese ist multifaktoriell – während für die frühe Form eher (naht-)technische Aspekte verantwortlich gemacht werden, ist v. a. die späte Form mit einer tiefen Wundinfektion assoziiert. Bisher liegen jedoch keine detaillierten Angaben zum Erregerspektrum vor.

Ziele Ziel der Analyse ist, den infektiologischen Aspekt der Fasziendehiszenz sowie das auftretende, potentiell begünstigende Erregerspektrum zu charakterisieren.

Methodik Im Rahmen einer retrospektiven Matched-Pair-Analyse wurden 53 Patienten, die im Zeitraum von Jan. 2011 bis Juli 2016 nach Laparotomie in unserer Abteilung eine Fasziendehiszenz entwickelten, mit 53 Kontrollen nach chirurg. Prozedur, Operateur, Geschlecht und Alter gematcht und auf potentielle Risikofaktoren sowie das auftretende Keimspektrum untersucht. Insgesamt wurden 117 mikrobiologische Befundberichte analysiert und die Antibiotikaprophylaxe und -therapie auf Resistenzen überprüft.

Ergebnis Im Median trat die Fasziendehiszenz am 8. postoperativen Tag auf. Ein abdominaler Keimnachweis im Rahmen der primären Laparotomie führte signifikant häufiger zu einer Fasziendehiszenz ($p = 0,039$). Dies galt im Besonderen für Gram-positive Erreger ($p = 0,008$). Enterokokken und *Candida* spp. traten im Rahmen der primären Laparotomie signifikant häufiger auf. Sie waren bei 73,2 und 22,0% der Patienten nicht durch die kalkulierte Therapie abgedeckt worden (21,9 und 9,4% für die Kontroll-Gruppe). Von 49 Patienten lag mind. ein Abstrich bei Fasziendehiszenz vor. Hier ließen in 85,7% der Fälle Gram-positive Erreger nachweisen- für Gram-negative Erreger lag der Anteil bei 22,4%. Die häufigsten nachgewiesenen Erreger waren *E. faecium* (40,8%), *E. faecalis* (32,7%), *Candida* spp. (16,3%) und *E. coli* (14,3%).

Schlussfolgerung Gram-positive Erreger, v. a. Enterokokken, beeinträchtigen das Wundmilieu und sind mit einem erhöhten Risiko einer Fasziendehiszenz assoziiert. Präventiv sind tiefe Wundinfektionen zu vermeiden; ggf. kann die Einbeziehung von Enterokokken bei der Wahl der kalkulierten Therapie vorteilhaft sein. Auch ist der Einsatz von neuen, antimikrobiell beschichteten Nahtmaterialien (z. B. Triclosan) zu diskutieren.

KV 519 ICG-Fluoreszenzangiografie als Hilfsmittel für die intraoperative Entscheidungsfindung bezüglich Darmresektion bei einer eingeklemmten Obturatorhernie. Kasuistik

Autoren Daskalopoulou D¹, Ambe P¹, Zarras K¹

Institut 1 Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimalinvasive und Onkologische Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669157

Hintergrund Die Inkarzeration des Bruchinhaltes mit resultierender Darmischämie stellt die gefürchtete Komplikation einer Hernie dar. Hierbei ist die intraoperative Entscheidungsfindung in Bezug auf die Notwendigkeit der Darmresektion bei Durchblutungsstörung nicht immer einfach. Der Stellenwert der intraoperativen Fluoreszenzangiografie mit Indocyaningrün als Hilfsmittel zur Beurteilung der Vitalität des Darms wird in diesem Fallbericht vorgestellt.

Fallpräsentation Eine 96-jährige Patientin wurde in unsere Klinik mit dem klinischen Bild eines Dünndarmileus vorgestellt. Der Lokalbefund bei der Vorstellung zeigte eine betagte Patientin in stark reduziertem Allgemein- und Esszustand. Die liegende Magensonde förderte Dünndarmstuhl. In der angefertigten Computer-Tomografie des Abdomens fand sich eine eingeklemmte Hernia Obturatoria links als Korrelat für den Ileus. Bei der diagnostischen

Laparoskopie fand sich ein eingeklemmtes Ileumsegment in der vorbeschriebenen Hernie, welche reponiert wurde. Optisch erscheint das reponierte Darmsegment ausreichend perfundiert. Bei anschließenden ICG Fluoreszenzangiografie stellte sich jedoch das betroffene Segment durchblutungsgestört dar, sodass eine Segmentresektion mit Ileostomie vorgenommen wurde. Der Eingriff und der postoperative Verlauf gestalteten sich regelrecht.

Diskussion Die Hernia obturatoria stellt mit einer Häufigkeit von knapp 1% aller Hernien eher eine seltene Diagnose dar. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Darmeinklemmung mit entsprechenden Ileusbeschwerden vor. Die minimal-invasive Behandlung stellt bei geeigneten Patienten die Therapie der Wahl dar. Darminkarzeration stellt hierbei eine relevante Komplikation dar. Hierbei kann die objektive Beurteilung der Darmdurchblutung eine Herausforderung darstellen. Diese Schwierigkeit lässt sich mit der Verwendung der ICG Fluoreszenzangiografie überwinden. In dem vorgestellten Kasus wurde die gefährdete Durchblutung des betroffenen Darmsegments erst nach ICG Anwendung festgestellt.

Zusammenfassung Die ICG Fluoreszenzangiografie kann ein nützliches Instrumentarium zur Beurteilung der Darmdurchblutung nach Reposition eines eingeklemmten Darmsegments mit der Notwendigkeit einer Resektion sein.

Klinische Praxis und Versorgungsforschung

Perioperative Medizin/Versorgungsforschung/Outcome Donnerstag, 13. September 2018, 08:00 – 09:36, 21a

KV 520 Das Patientenmodell – Schlüssel für die modellbasierte Chirurgie

Autoren Vogel T¹, Feußner H¹, Friess H¹, Marahrens N², Kohn N², Ostler D², Wilhelm D¹, Kranzfelder M¹

Institut 1 Klinikum Rechts der Isar der TU München, München, Deutschland; 2 Technische Universität München, Forschungsgruppe MITI, München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669158

Einleitung Die „Kognitive Chirurgie“ ist Ziel wissenschaftlicher Bemühungen. Diese setzt voraus, dass „intelligente OP-Systeme“ das Geschehen während der Operation verstehen und den Operateur als „kooperatives“ System unterstützen. Dazu ist neben einer Beschreibung des chirurgischen Ablaufs (Operationsmodell) auch die Berücksichtigung des einzelnen Patienten essentiell (Patientenmodell).

Ziele Ziel dieser Arbeit ist es zu beurteilen, ob und inwieweit präoperative Daten Aufschluss über den Verlauf und gewisse Anforderungen einer Operation geben.

Methodik In dieser Studie wurden bei $n = 70$ Patienten mit laparoskopischer Cholezystektomie sowohl prä- als auch intraoperative Parameter erfasst. Präoperativ wurden unter anderem Laborergebnisse, biometrische Daten, die Dimensionen der Gallenblase registriert. Intraoperativ wurde neben der insufflierten Gasmenge, der Abstand zwischen Bauchdecke/Calot Dreieck auch die Dauer einzelner Operationsphasen ermittelt. Mögliche Zusammenhänge wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman und einer univariaten Varianzanalyse analysiert.

Ergebnis Es zeigten sich beim männlichen im Vergleich zum weiblichen Geschlecht mit $p < 0,05$ die insufflierte Gasmenge mit einem F: 7,6 über Fcrit: 4,0, die Präparationsdauer mit F: 4,4 über Fcrit: 4,0 und die Gesamtoperationsdauer F: 5,7 über Fcrit: 4,0. Die Gallenblasenwanddicke zeigte bei verdickter Wand eine Zunahme der Präparationsdauer mit F: 7,1 bei Fcrit: 4,0 bei $p < 0,05$. Des Weiteren ergab sich ein Einfluss des Hüftumfanges auf die Präparationsdauer mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,50 bei $p < 0,05$. Die präoperativ vermessene Bauchdeckendicke wirkte sich mit 0,48, der Hüftumfang mit 0,57 und der Taillenumfang mit 0,57 bei $p < 0,05$ auf den Abstand zwischen Bauchdecke und Calot Dreieck aus.

Schlussfolgerung Präoperative Parameter haben unterschiedlichen Einfluss auf den Verlauf einer Operation. Dies bietet nicht nur Grundlage einer gewissen Prädiktion, sondern auch Basis für patientenindividuelle Chirurgie. Der spezifische Wert verschiedener Daten ist jedoch unterschiedlich. Die modellbasierte Chirurgie benötigt daher die Erfassung möglichst vieler Daten. Hierzu wäre eine umfassende standardisierte Datenerfassung im Idealfall multizentrisch wünschenswert.

KV 521 Verstehen Patienten im Anamnese-Gespräch die Fragen Ihrer Ärzte? Kenntnisstand von Patienten bezüglich häufiger medizinischer Begriffe und Krankheitsbilder – eine Querschnittstudie

Autoren Parasisir P¹, Mühling T², Haller B³, Schepp W², Gundling F²
Institut 1 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Herzchirurgie, München, Deutschland; 2 Klinikum Bogenhausen – Klinikum München GmbH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, München, Deutschland; 3 Technische Universität München, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, München, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0038-1669159

Einleitung Systematische Untersuchungen zum Anamnese-Gespräch in Bezug auf das medizinische Wissen und Nichtwissen auf Patientenseite aus Deutschland sind selten.

Ziele Ziel dieser Arbeit war eine systematische Evaluation des medizinischen Kenntnisstands bei Patienten bezüglich häufiger im ärztlichen Alltag vorkommender Fachbegriffe.

Methodik In dieser Querschnittserhebung wurden 196 Patienten in stationären viszeralmedizinischen Fachabteilungen mittels eines zuvor entwickelten Fragebogens untersucht. Dieser enthielt 43 Fragen zu häufig vorkommenden Symptomen, Fachbegriffen und Krankheitsbildern. Untersucht wurde, in wie weit Patienten angaben, dass Ihnen der Begriff bekannt sei, ferner, welche Inhalte sie darunter verstehen und wie sich diese Inhalte zur korrekten fachlichen Definition verhalten. Zusätzlich wurde eine Assoziation mit verschiedenen potentiellen Einflussfaktoren (u. a. Ausbildung und Versicherungsstatus) durchgeführt.

Ergebnisse Die Patienten waren zu 38% weiblich, das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren. Bei allen Inhalten des Fragebogens gaben mehr Patienten an, deren Bedeutung zu kennen, als dies bei objektiver Überprüfung tatsächlich der Fall war. Die Assoziation des medizinischen Kenntnisstands mit verschiedenen potentiellen Einflussfaktoren ergab, dass Frauen tendenziell häufiger über korrektes medizinisches Wissen verfügten als Männer ($p=0,12$). Das Lebensalter hatte einen signifikanten Einfluss ($p<0,003$), nach Erreichen des höchsten medizinischen Kenntnisstands zwischen dem 35. und 49. Lebensjahr nahm dieser mit steigendem Lebensalter ab. Die Länge der Schulausbildung war hochsignifikant mit einem besseren medizinischen Kenntnisstand assoziiert ($p<0,0001$). Privat versicherte Patienten waren signifikant besser medizinisch gebildet als gesetzlich Versicherte ($0=0,005$). Zeitungs- und Fernsehkonsum hatten wenig Einfluss auf Bekanntheitsgrad und korrektes Verständnis der genannten Begriffe, ebenso war die Anzahl der Arztkontakte nicht mit einer Verbesserung des medizinischen Kenntnisstands vergesellschaftet ($p=0,2$).

Schlussfolgerung Ärzte sollten insbesondere suggestive oder zu komplexe Fragen vermeiden und im Zweifelsfall durch aktives Nachfragen sicherstellen, dass sie von ihren Patienten tatsächlich korrekt verstanden werden.

KV 522 Prädiktiver Wert wiederkehrender Laborwertkonstellationen für die frühe Detektion relevanter intraabdomineller Organverletzungen beim polytraumatisierten Patienten

Autoren Fabig S¹, Weigert N¹, Hofmann GO², Kleeff J¹, Mendel T²
Institut 1 BG Klinikum Bergmannstrost, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Halle/Saale, Deutschland; 2 BG Klinikum Bergmannstrost, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Halle/Saale, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0038-1669160

Fragestellung Intraabdominelle Verletzungen (IV) werden beim Polytrauma-Patienten (PT) mit einer Häufigkeit von bis zu 25% angegeben. Ihre frühe Erkennung in der Schockraumphase ist entscheidend für Prognose und Outcome des Patienten. Oft werden IV jedoch trotz CT und Sonografie (FAST) unterschätzt oder entgehen der Diagnostik ganz. Kann die begleitende Labor-diagnostik entscheidende Hinweise für Art und Ausmaß intraabdominaler Organverletzungen liefern? Welche Laborparameter können als Prädiktoren herangezogen werden?

Methodik Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung wurden aus einer Gesamtkohorte von 1053 Polytraumen, Patientendatensätze mit intraabdominaler Verletzung (AV+) aus dem Zeitraum von 2005 bis 2017 ausgewertet. Die Fälle wurden entsprechend der Verletzung von Hohlorganen (H), von Parenchymorganen wie Leber und Milz (P) bzw. von urogenitalen Organen (U) in folgende Gruppen untergliedert: H+/P-, H-/P+, H+/P+ und U+. Als Kontrollgruppe wurde eine Kohorte von PT-Patienten ohne Bauchtrauma (AV-) herangezogen.

Ergebnisse und Schlussfolgerung Insgesamt wurden bisher 109 Datensätze in AV+ eingeschlossen ($n=33$ H+/P-, $n=28$ H+/P+, $n=33$ H-/P+, $n=15$ U+). Die Kontrollgruppe AV- wurde von 165 Patienten gebildet. Im Vergleich zwischen AV+ und AV- zeigten die Transaminasen deutliche Unterschiede. In AV+ war die ASAT mit $0,72 \mu\text{mol/l}$ im Vergleich zur Gruppe AV- mit ASAT $0,102 \mu\text{mol/l}$ signifikant höher. Bei der Ausbildung einer Leukozytose gab es zwischen den Obergruppen keinen Unterschied. Es bestehen außerdem signifikant höhere Myoglobinwerte in AV+.

Im Rahmen der inflammatorischen Reaktion nach einem Trauma kommt es unabhängig vom Verletzungsmuster zur Leukozytose. Die Myoglobinerhöhung der Gruppe AV+ lässt sich schwer in die Differenzialdiagnostik integrieren. Die Leber reagiert sensibel auf äußere Gewalteinwirkung. Erhöhte Leberenzyme sind Ausdruck der Parenchymläsion und stellen daher einen reliablen Indikator für eine intraabdominale Verletzung dar. Bei einer Erhöhung sollte von einem relevanten Bauchtrauma ausgegangen werden, auch wenn FAST und CT-Bildgebung zunächst noch blande Befunde bieten können. Wiederholte kurzfristige Sonografie- und Laborkontrollen sind erforderlich, um eine etwaige Befunddynamik zeitnah zu erfassen.

KV 523 HbA_{1c}-basiertes Screening zur Erfassung eines unerkannten Diabetes mellitus bei gastroenterologischen Patienten in einer Klinik der Maximalversorgung

Autoren Fründt T¹, Schröder N¹, Pinnschmidt H², Hölzemer A¹, de Heer J³, Lohse AW¹, Schrader J¹
Institut 1 UKE Hamburg, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland; 2 UKE Hamburg, Institut für Medizinische Biometrie & Epidemiologie, Hamburg, Deutschland; 3 UKE Hamburg, Klinik und Poliklinik für interdisziplinäre Endoskopie, Hamburg, Deutschland
 DOI 10.1055/s-0038-1669161

Einleitung In Deutschland sind etwa 2% der 18- bis 79-jährigen Bevölkerung unerkannt an Diabetes mellitus erkrankt (Heidemann et al, 2017). Da zum Zeitpunkt der Diagnose oft bereits asymptomatische Endorganschäden bestehen ist eine frühzeitige Diagnosestellung essentiell zur Vermeidung von Folgeerkrankungen (Koopmann et al, 2006). Zur verbesserten Diabetes-Früherken-

nung wurde in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf im Januar 2017 ein Routinescreening stationärer Patienten implementiert.

Ziele Evaluation eines Diabetes-Screening mit Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes sowie der Nüchternplasmaglukose (NPG) aus Routineblutentnahmen bei stationär behandelten gastroenterologischen Patienten und Identifikation von Risikofaktoren für einen unerkannten Diabetes.

Methodik Retrospektive Datenanalyse stationär behandelter Patienten im Zeitraum vom 01.01.- 31.03.2017. Diabetes mellitus wurde diagnostiziert gemäß der Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (*Landgraf et al, 2016*) bei einem HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5\%$ oder HbA_{1c} $\geq 5,7 - < 6,5\%$ und NPG > 126 mg/dl.

Ergebnis 606 (68%) von 882 stationär behandelten Patienten konnten anhand Routineblutentnahmen gescreent werden. Das Durchschnittsalter betrug 58,4 Jahre (19 – 101 Jahre), 59% waren männlich, der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug 26,1 kg/m². 120 Patienten (19,8%) hatten einen vorbekannten Diabetes, hiervon hatten 28 Patienten (27%) einen HbA_{1c}-Wert $\geq 8\%$. Bei 81 Patienten (13,4%) lag ein Prädiabetes (HbA_{1c}-Wert $\geq 5,7 - < 6,5\%$) vor. Ein unerkannter Diabetes wurde bei 24 Patienten (4,5%) diagnostiziert. Die *Number needed to screen* (NNS) war $n = 25$ (Patienten > 50 Jahre: NNS = 19; Patienten < 50 Jahre: NNS = 84). Höheres Alter, Kortisontherapie und eine Leberzirrhose auf dem Boden einer primär sklerosierenden Cholangitis konnten in einer Multivarianzanalyse als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines unerkannten Diabetes identifiziert werden.

Schlussfolgerung Die Prävalenz des unerkannten Diabetes bei stationär behandelten, gastroenterologischen Patienten ist im Vergleich zur Bevölkerung der 18- bis 79-jährigen deutlich erhöht. Ein routinemäßiges HbA_{1c}-basiertes Diabetes-Screening erscheint sinnvoll bei Patienten über 50 Jahren sowie beim Vorliegen von Risikofaktoren.

KV 524 Unterstützen Laborwerte beim akuten Abdomen in der Notaufnahme die Indikationsstellung?

Autoren [Wegner V¹](#), [Pönitz S¹](#), [Ritz JP¹](#)

Institut 1 Helios Kliniken Schwerin, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Schwerin, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1669162](#)

Einleitung Das akute Abdomen ist vielschichtig und bedarf schneller medizinischer Entscheidungen. Trotz klinischer Scoresysteme und Verbesserung der technischen Geräte bleibt die Diagnose- und Indikationsstellung schwierig.

Ziel Analyse des Stellenwertes und Schwellenwertes von klassischen Infektparametern für die Indikationsstellung und Patientenselektion zur Operation beim akuten Abdomen.

Methodik Im Rahmen dieser klinischen Studie wurden alle Patienten untersucht, bei denen im Zeitraum von 2012 bis 2014 eine notfallmäßige Operation wegen einer akuten Appendizitis oder Cholezystitis erfolgt ist. Neben den klinischen und bildgebenden Befunden wurden insbesondere die präoperativ entnommenen Laborwerte (CRP und Leukozyten) untersucht. Die Befunde wurden dann mit den intraoperativen und histologischen Befunden korreliert.

Ergebnisse In die Studie wurden 239 Patienten mit einer Appendizitis und 293 Patienten mit einer akuten Cholezystitis eingeschlossen. Die Höhe des CRP-Wertes korrelierte bei beiden Krankheitsbildern signifikant ($p < 0,001$) mit dem Schweregrad des intraoperativen und histologischen Befundes. Bei der Leukozytenzahl fand sich keine signifikante Korrelation ($p = 0,055$) zum intraoperativen Befund bei der Appendizitis. Es konnte ein Cutpoint des CRP-Wertes für den intraoperativen Befund der Appendixperforation von 63,85 mg/dl (Sensitivität = 0,80, Spezifität = 0,73) errechnet werden. Bei der perforierten Cholezystitis lag der Cutpoint bei einem CRP-Wert von 120,90 mg/dl (Sensitivität = 0,81, Spezifität = 0,73). Für die Leukozyten konnten keine aussagekräftigen Schwellenwerte errechnet werden. Die klinische Untersuchung leistete keine gute Diskriminierung bezüglich des Schweregrades bei beiden Krankheitsbildern. Die Befunde der Sonografie waren oft falsch-negativ.

Schlussfolgerung Das CRP liefert für beide Entitäten eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage des Schweregrades der Entzündung und es konnte ein hilfreicher Cutpoint errechnet werden. In Kombination mit der klinischen Untersuchung sind die Entzündungswerte ein wichtiges, untersucherunabhängiges Diagnostikum und unterstützen die sichere Indikationsstellung zur Operation.

KV 525 Suprapubische Harnableitung und Periduralkatheter nach abdominalchirurgischen Eingriffen – ein Risiko für Harnwegsinfekte?

Autoren [Wagner J¹](#), [Eiken B¹](#), [Germer CT¹](#), [Wiegering A¹](#)

Institut 1 Universitätsklinikum Würzburg, Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Würzburg, Deutschland

DOI [10.1055/s-0038-1669163](#)

Einleitung Periduralkatheter (PDK) werden häufig zur postoperativen Analgesie angewendet. Deren Anwendung kann zu einem Harnverhalt führen, was oftmals zu einer längeren Liegedauer des Blasenkatheters führt.

Ziel Unser Ziel war es den optimalen Zeitpunkt für die Entfernung des Blasenkatheters zu identifizieren, um das Risiko für Komplikationen im Sinne von Harnwegsinfekten (HWI) zu minimieren.

Methodik Insgesamt wurden 501 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen, die einen Periduralkatheter sowie einen suprapubischen Blasen-katheter im Rahmen eines allgemeinchirurgischen Eingriffs erhalten hatten. Die Patienten wurde anhand des Zeitpunktes der Entfernung des Blasen-katheters in Bezug zum Zeitpunkt der Entfernung des PDKs aufgeteilt und das Auftreten eines HWIs analysiert. Zusätzlich haben wir eine Umfrage an 102 deutschen Kliniken durchgeführt und die 83 erhaltenen Antworten hinsichtlich der aktuellen Handhabung von PDK und Harnableitung evaluiert.

Ergebnis In unserem Patientenkollektiv zeigte sich in 6,67% ein Katheter-assoziiertes HWI. Signifikant mehr Frauen als Männer hatten ein HWI (10,71% versus 2,53%, $p = 0,000091$). Es zeigte sich ein Trend zur erhöhten Rate an HWIs, wenn der Blasen-katheter nach dem PDK entfernt wurde, jedoch ohne statistische Signifikanz (vor PDK-Entfernung: 5,41%, zeitgleich: 2,47%, nach PDK-Entfernung: 7,72%). Die deutschlandweite Umfrage konnte zeigen, dass in fast allen Krankenhäusern (98,80%), die Patienten einen PDK und eine Harnableitung nach einem größeren abdominalchirurgischen Eingriff erhalten hatten. Es wurde häufiger ein transurethraler als ein suprapubischer Katheter verwendet. Der Zeitpunkt der Entfernung der Harnableitung war gleichmäßig verteilt auf die Zeitpunkte vor, zeitgleich und nach Entfernung des PDKs.

Schlussfolgerung Der Zeitpunkt der Entfernung der Harnableitung in Bezug zum Zeitpunkt der Entfernung des PDKs scheint keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Harnwegsinfektes zu haben. Es zeigt sich lediglich ein Trend zu einer leicht erhöhten Rate an HWIs, wenn der Blasen-katheter nach dem PDK entfernt wurde. Die aktuelle Handhabung in Deutschland zeigt sich sehr inhomogen, sodass weitere Studien notwendig sind, um die postoperative Versorgung zur standardisieren.

KV 526 The role of saline irrigation prior to wound closure in the reduction of surgical site infection. A systematic review and meta-analysis. Systematic Review Registration: PROSPERO: CRD42018082287

Authors [Ambe P^{1,2}](#), [Zarras K³](#), [Pieper D⁴](#), [Rombe T⁴](#), [Dörner J²](#), [Rembe JD²](#), [Zirngibl H²](#)

Institute 1 Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimal-invasive und Onkologische Chirurgie, Düsseldorf, Deutschland; **2** Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten Herdecke, Lehrstuhl für Chirurgie II, Wuppertal, Deutschland; **3** Marien Hospital Düsseldorf, Klinik für Viszeral-, Minimal-invasive und Onkologische Chirurgie, Düsseldorf,

Deutschland; 4 Institute for Research in Operative Medicine, Chair of Surgical Research, Witten/Herdecke University, Köln, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669164

Background Surgical site infection describes an infectious complication of surgical wounds. This single complication is thought to occur in close to 20% of surgical cases. This complication has been described in all kinds of surgical procedure including minimally invasive procedures. Wound irrigation is frequently used as a means of reducing surgical site infection. However, there is lack of solid evidence to support routine wound irrigation. The aim of this review is provide evidence for the efficacy of routine wound irrigation with normal saline in preventing surgical site infection. The rate of surgical site infection in cases with and without wound irrigation will be analyzed.

Methods/Design Systematic literature searches will be conducted to identify all published and unpublished studies. The following databases will be searched for citations from inception to present: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via EMBASE), and CENTRAL (via the Cochrane library). The search strategy will be developed by the research team in collaboration with an experienced librarian and checked by a referee according to the Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS) guideline. A draft of the PubMed search strategy could be: (irrigation[tiab] OR „Therapeutic Irrigation“[mesh] OR lavage[tiab]) AND (saline[tiab] OR „Sodium Chloride“[mesh] OR sodium chloride[tiab]) NOT („Comment“ [Publication Type] OR „Letter“ [Publication Type] OR „Editorial“ [Publication Type]). No time limits will be set. The reference lists of eligible articles will be hand searched.

Results Relevant data will be extracted from eligible studies using a previously designed data extraction sheet. Relative risks will be calculated for binary outcomes and mean differences or standardized mean differences, if necessary, for continuous outcomes. For all measures 95% confidence levels will be calculated. Both arms would be compared with regard to the rate of surgical site infection within 30 days following surgery. We will report the review using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement.

Discussion This review aims at investigating the value of routine wound irrigation using normal saline in preventing surgical site infection.

KV 527 Definition und Prädiktion des Schweregrads von Lymphfisteln nach radikaler inguinaler Lymphknotendissektion

Autoren Gerken A¹, Herrle F¹, Jakob J¹, Hohenberger P¹, Rahbari NN¹, Weiß C², Nowak K^{1,3}, Weitz J⁴, Reißfelder C¹, Dobroschke J⁴

Institut 1 Universitätsmedizin Mannheim, Chirurgische Klinik, Mannheim, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Statistik, Mannheim, Deutschland; 3 RoMed Klinikum Rosenheim, Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Rosenheim, Deutschland; 4 Uniklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Dresden, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669165

Einleitung Nach radikaler inguinaler Lymphknotendissektion (ILND) treten Lymphfisteln mit einer Häufigkeit von ca. 60% auf. Eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse unserer Arbeitsgruppe untersuchte die Evidenz des Einsatzes von Hämostyptika zur Reduktion der Lymphfistelrate. Es zeigte sich, dass die Endpunkte der unterschiedlichen randomisierten Studien schwer zu vergleichen waren, da keine einheitliche Definition des Begriffs „Lymphfistel“ existiert.

Ziele Ziel ist die standardisierte und evidenzbasierte Definition des Begriffs „Lymphfistel“ und die Evaluation der täglichen Drainagemengen zur Prädiktion des Schweregrads von Lymphfisteln nach ILND.

Methodik Es erfolgte eine multizentrische retrospektive Analyse von 82 Patienten, welche sich zwischen 04/2009 und 07/2014 einer ILND unterzogen hatten. Neben patientenspezifischen Daten wurden tägliche Drainagemen-

gen sowie das Auftreten von Reintervention, Reoperation oder Verzögerung der geplanten adjuvanten Therapie ausgewertet.

Ergebnis Als Grad A Lymphfistel wurde eine prolongierte postoperative Sekretion über die Drainage von mehr als 50 ml/24 h für mehr als 5 Tage, maximal 8 Tage postoperativ bezeichnet unter der Voraussetzung dass kein interventionspflichtiges Serum bestand.

Als Grad B Lymphfistel wurde eine postoperative Sekretion über die Drainage für mehr als 8 Tage postoperativ oder das Vorhandensein eines interventionspflichtigen Seroms bezeichnet.

Eine Grad C-Lymphfistel stellte eine Fistel dar, welche einer Reoperation bedurfte oder welche zu einer Verzögerung einer geplanten adjuvanten Therapie führte.

Patienten, die eine Lymphfistel Grad B oder C entwickeln, wiesen bereits an den ersten beiden postoperativen Tagen höhere Drainagemengen auf. In der ROC-Analyse zeigte sich, dass sich die Drainagemenge am zweiten postoperativen Tag als Prädiktor für die Entwicklung einer schweren Lymphfistel (Grad B oder C) eignet.

Schlussfolgerung Zur Vereinheitlichung der Endpunkte zukünftiger Studien, die die lymphogene Morbidität nach ILND beschreiben, schlagen wir eine standardisierte und auch klinisch anwendbare Definition der Lymphfistel in Grad A, B und C vor. Die Drainagemenge am zweiten postoperativen Tag eignet sich als Prädiktor für das Auftreten von Lymphfisteln Grad B oder C.

KV 528 Prospektive Untersuchung mittels PiCCO zur Hämodynamik beim Anschluss an das Extrakorporal-Verfahren ADVOS (Advanced Organ Support)

Autoren Huber W¹, Leinfelder M¹, Lahmer T¹, Herner A¹, Mayr U¹, Batres-Baires G¹, Hartter I¹, Wießner J¹, Schmid R¹

Institut 1 Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669166

Einleitung Intensivpatienten leiden häufig an einem Multi-Organ-Versagen. Daher könnte ein extrakorporaler Multi-Organ-Ersatz ein Konzept der Zukunft sein. Kürzlich wurde das ADVOS („advanced organ support“) Verfahren eingeführt. ADVOS verbindet Leber- und Nieren-Ersatz mit CO₂-Elimination und Modulation des Säure-Basen-Haushalts. Um die Effizienz zu steigern, beinhaltet der extrakorporale Kreislauf zwei Dialysatoren. Dadurch erhöht sich das Blutvolumen im Extrakorporal-Kreislauf auf ca. 500 mL.

Ziele Ziel dieser Studie war, zu untersuchen, ob das erhöhte Extrakorporal-Volumen von 500 mL beim Anschluss des Patienten an das ADVOS-System zu einer Kreislauf-Belastung führt.

Methodik Thermodilutions-Messungen (PiCCO; Pulsion; Feldkirchen) unmittelbar vor und nach Konnektion (T1, T2) an ADVOS sowie vor und nach Diskonnektion (T3; T4). Der Extrakorporal-Kreislauf wurde vor der Konnektion mit 0,9% NaCl vorgefüllt („akutes Anhängen“). Konnektion, ADVOS-Therapie und Diskonnektion wurden mit einem Blutfluss von 100 mL/min durchgeführt. Die Vasopressor-Dosis wurde beim An- und Abhängen nicht geändert.

Ergebnisse 25 ADVOS-Behandlungen bei 6 Patienten (5 m; 1 w), 65 ± 18 Jahre, SOFA-Score 11 ± 3, Aetiologie: 3 * Zirrhose, 1 * alkoholische Steatohepatitis, 2 * Sepsis; mechanische Beatmung bei 24 von 25 Behandlungen (96%); Vasopressoren 20/25 (80%).

Der Anschluss an den ADVOS-Kreislauf führte bei keinem der folgenden Parameter zu einer signifikanten Änderungen zum Zeitpunkt T2 vs. T1: mittlerer Blutdruck MAP (77 ± 9 vs. 81 ± 8 mmHg; p = 0,054), systemic vascular resistance index SVRI (953 ± 318 vs. 926 ± 326 d dyn * s * cm⁻⁵ * m²; p = 0,599), ZVD (20,3 ± 6,9 vs. 22,7 ± 8,5 mmHg; p = 0,060); globaler enddiastolischer Volumen Index GEDVI (888 ± 250 vs. 912 ± 243 mL/m²; p = 0,20), Herzfrequenz (102 ± 12 vs. 102 ± 12/min; p = 0,614), dPmax (1460 ± 347 vs. 1483 ± 381 mmHg/s; p = 0,840) und globale Auswurfraction GEF (26,1 ± 6,0 vs. 26,8 ± 6,2%; p = 0,134).

Nur der extravaskuläre Lungenwasser-Index EVLWI ($10,3 \pm 5,3$ vs. $11,0 \pm 5,4$ mL/kg; $p = 0,032$), der Herzzeitvolumen-Index HZVI ($5,17 \pm 1,53$ vs. $5,49 \pm 1,30$ L/min/m²; $p = 0,022$) und der Cardiac Power Index CPI ($0,89 \pm 0,31$ vs. $1,00 \pm 0,30$ W/m²; $p = 0,005$) sanken geringfügig.

Schlussfolgerung Das „akute“ Anschließen an das vor-gefüllte ADVOS-System führt zu keiner relevanten Kreislaufbelastung.

KV 529 Vorgehen und Zusammenarbeit von Haus- und Fachärzten bei Leberwerterhöhungen – Ergebnisse der Befragungen von Allgemeinmedizinern und Fachärzten mit gastroenterologischem Schwerpunkt in Rheinland-Pfalz und im Saarland

Autoren Jansky M¹, Nguyen-Tat M², Arslanow A², Galle PR³, Wangler J¹
Institut 1 Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Allgemeinmedizin und Geriatrie, Mainz, Deutschland; 2 Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland; 3 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Cirrhose Centrum Mainz (CCM), Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0038-1669167

Einleitung Leberwerterhöhungen können Ursache von chronischen Lebererkrankungen sein und langfristig zur Entwicklung einer Leberfibrose oder Leberzirrhose führen, wobei die meisten Patienten bei frühzeitiger Diagnose einer ursächlichen Behandlungsintervention zugänglich sind. Aufgrund der Unterschiede in der haus- und fachärztlichen Abklärung ist eine Mit- und Weiterbehandlung für die Diagnosestellung und Prognose des Patienten von entscheidender Bedeutung.

Ziele Präsentiert werden Ergebnisse zweier Befragungen von Hausärzten und Fachärzten mit gastroenterologischem Schwerpunkt. Der Vortrag stellt beide Gruppen hinsichtlich des Vorgehens sowie der Abklärung (unklar) erhöhter Leberwerte gegenüber. Insbesondere Herausforderungen bei der Zusammenarbeit stehen im Mittelpunkt.

Methodik Anonymisierte Befragung von 391 Hausärzten (HA) und 54 Fachärzten mit gastroenterologischem Schwerpunkt (FA) in Rheinland-Pfalz und im Saarland zu Vorgehen und Zusammenarbeit bei der Abklärung (unklar) erhöhter Leberwerte.

Ergebnis Bei der Abklärung von (unklar) erhöhten Leberwerten zeigen sich Unterschiede zwischen Haus- und Fachärzten. Im Rahmen einer Screening-Untersuchung werden u. a. die Laborwerte Gamma-Glutamyltranspeptidase, Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase unterschiedlich häufig bestimmt (96%, 66%, 60% von HA vs. 100%, 98%, 96% von FA). 58% der HA und 35% der FA plädieren für ein kontrolliertes Zuwarten. Die Kooperation zwischen den Versorgungsebenen wird von 51% der HA und 68% der FA als gut bewertet. Kritik der HA bezieht sich auf eine mangelnde Aufklärung des Patienten durch fachärztliche Kollegen, zudem gingen Befunde zu spät ein. FA monieren die im Vorfeld von HA geleistete Abklärung und Diagnostik. Über 80% der HA und FA sprechen sich für die Einführung eines strukturierten Algorithmus für die Verbesserung der Früherkennung sowie für die bessere Koordination zwischen den Versorgungsebenen aus.

Schlussfolgerung Ein Diagnosealgorithmus zur Einordnung und Bewertung erhöhter Leberwerte könnte ein wertvolles Instrument sein, um Hausärzte effektiv bei der Diagnostik zu unterstützen und die Zusammenarbeit mit Fachärzten besser zu strukturieren. Dies wird im Rahmen der G-BA-geförderten SEAL-Studie untersucht.

KV 530 Umfrage bei Viszeralchirurginnen in NRW unter Berücksichtigung des beruflichen und privaten Umfeldes

Autoren Pustu H¹, Braun A¹, Banysch M¹, Radunz S², Schulze M², Kaiser G¹
Institut 1 St. Bernhard Hospital, Kamp-Lintfort, Deutschland; 2 Universitätsklinik Essen, Essen, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669168

Einleitung Derzeit beträgt der Frauenanteil der berufstätigen Ärzte ca. 46,5%. In den Krankenhäusern ist der Anteil bereits etwas höher und wird künftig weiter ansteigen. Der Frauenanteil bei den Studienanfängern im Fach Medizin liegt bei über 60%. Mit Blick auf die Sicherung der Gesundheitsversorgung und den bereits spürbaren Mangel an ärztlichem Personal in bestimmten Fachrichtungen und Regionen, fällt es auf, dass die Teilhabe von Frauen in den einzelnen Fachgebieten sehr unterschiedlich ist. In der Gynäkologie/Geburts-hilfe oder Kinder/Jugendmedizin sind Frauen stark vertreten (> 50%). Es gibt bestimmte Fächer in denen der Frauenanteil signifikant niedrig ist. Hierzu zählt die Chirurgie (< 20%).

Material/Methoden Im Februar 2018 wurde ein Fragebogen mit 33 Fragen verschickt, davon 31 MC- Fragen, 2 offene Fragen. Dieser wurde mit dem Programm SurveyMonkey erstellt. Es wurden 306 E-Mail-Adressen von Viszeralchirurginnen in NRW ermittelt. Via SurveyMonkey wurden d. Ärztinnen zur Teilnahme an der Umfrage eingeladen. Die deskriptive Auswertung erfolgt mit SurveyMonkey. Die Daten werden zudem mittels SPSS ausgewertet.

Ergebnisse Teilgenommen haben 125 Ärztinnen in der Fachabteilung der Viszeralchirurgie in NRW. Die Hauptgruppe dieser sind Weiterbildungsärztinnen, 48%. Das durchschnittliche Alter ist 38 alt. Diese sind überwiegend in Kliniken der Grund/Regelversorgung tätig, 46%. 76% der Ärztinnen leben in einer Partnerschaft. 43% d. Ärztinnen haben Kinder, 71% haben einen Kinderwunsch. Ärztinnen möchten in Zukunft in einer Großstadt arbeiten, 62%. 12,4% d. Ärztinnen streben eine Karriere in einer in einer Uniklinik an, obwohl zum Zeitpunkt der Erhebung signifikant mehr Ärztinnen an Universitätskliniken arbeiten, 26,2% ($p < 0,05$). 77,4% d. Ärztinnen sehen sich zukünftig in einer Führungsposition als OÄ oder CÄ.

Schlussfolgerung Frauen in der VC möchten Führungspositionen erlangen. Nach der Facharztausbildung ist eine Karriere in einer leitenden Position angestrebt mit einem Kinderwunsch, 71%. Ärztinnen bevorzugen es zu ähnlichen Teilen in einer Klinik der Grund/Regelversorgung sowie in einer Klinik der Maximalversorgung zu arbeiten 33,3% vs. 28,6%. Dabei ist eine Anstellung in Vollzeit mit der Versorgung von Kindern umsetzbar. Ein Strukturwechsel um die Teilhabe von Chirurginnen zu steigern scheint notwendig.

KV 531 Vorstellung NoDeB – Normalization of postoperative Behaviour after liver resection without beD

Autoren Buchner D¹, Bruns C¹, Wahba R¹
Institut 1 Uniklinik Köln, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Tumorchirurgie, Köln, Deutschland
DOI 10.1055/s-0038-1669169

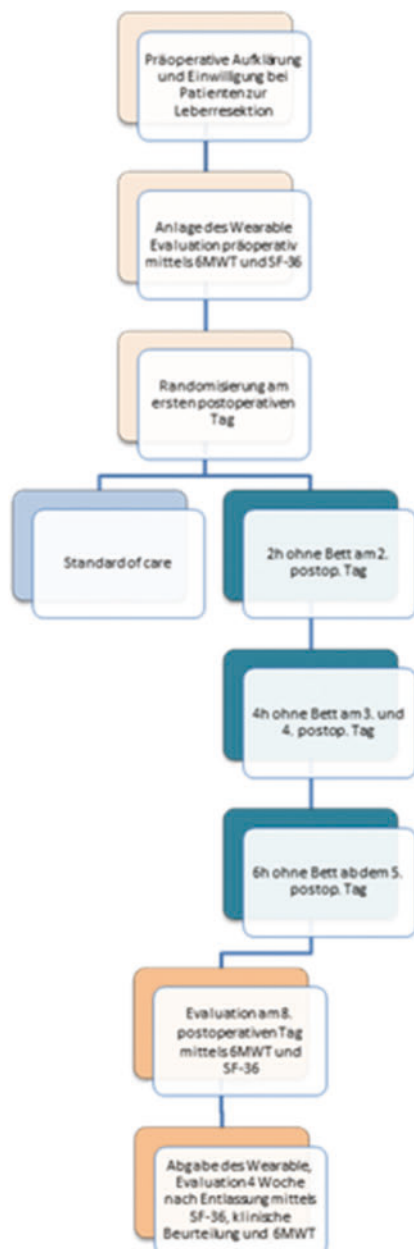
Einleitung Bisher warten Patienten nach Operationen im Bett auf Besserung. Dieses Konzept wollen wir in Fragen stellen und ein neues Konzept der Patientenversorgung etablieren. Die gängigen ERAS-Programme sind häufig sehr umfangreich und haben deshalb Probleme bei der routinemäßigen Umsetzung und der standardmäßigen Etablierung im klinischen Alltag.

Ziele Durch eine simple Methode, wie der stufenweise Änderung der Zimmermöblierung, soll die Mobilisation auf einfache Weise angeregt und den Patienten schneller zu Ihrer präoperativen Fitness verholfen werden.

Methodik Die Studie wird als randomisierte, kontrollierte Feasability-Studie mit insgesamt 20 Patienten erfolgen. Eingeschlossen werden Patienten nach Leberresektion (10 laparoskopisch, 10 offen.) Diese werden in eine Interventionsgruppe (zeitweiser Bettenentzug beginnend an Tag 2 postoperativ) und eine Kontrollgruppe (Standard of care) randomisiert. Dabei erhalten alle

Probanden vom Einschluss in die Studie bis 4 Wochen nach Entlassung ein Wearable zur Messung der Fitness. Dabei können auf eine innovative Weise neben einer 24-h-Pulsmessung auch Schrittmenge, Kalorienverbrauch, Schlafdauer und -kontinuität gemessen werden. Die subjektive Lebensqualität wird durch den SF-36 ermittelt. Zusätzlich können die Probanden über das Wearable ein Feedback ihrer Aktivität und dadurch eine zusätzliche Motivation erhalten. Studienplan im Anhang.

Ergebnis Ergebnisse liegen noch nicht vor. Basierend auf Vorarbeiten, wollen wir neben dem möglichen Vorteil des simplen Bettenentzugs im Vergleich zu aufwendigen ERAS-Programmen evaluieren, ob Komplikationen, wie Pneumonien durch das Wearable früh detektiert werden können.



► Abb. 1 Studienplan NoBeD

Schlussfolgerung Falls eine Umsetzung der Studie möglich ist, hoffe wir diese an einer größeren Kohorte im Rahmen einer randomisierten, multizentrischen Studie weiter evaluieren zu können und hoffen, dass unser Konzept eine breite Umsetzung in der klinischen Routine finden kann.

Hinweis

Dieser Artikel wurde gemäß des Erratums vom 02.03.2022 geändert.

Erratum

G Kaplan, M Berg, C Friedrich et al.

Abstract "Endosonographisch gesteuerte Feinnadelbiopsie vs. Feinnadelaspiration von Pankreaskarzinomen.

Z Gastroenterol 2018; 56(08): e327

Liebe Leserinnen und Leser,

wir möchten Sie in diesem Abstract auf die Korrektur der folgenden Fehler hinweisen. Richtig muss es heißen:

- Hierbei waren 32 per FNA (EchoTip Ultra, 22 Gauge, Cook Medical) und 37 mittels FNB (SharkCore™ FNB Needle, 22-Gauge, Fa. Medtronic) erfolgt.
- 46,8% (7/15) der negativen FNB- sowie 65,2% (15/23) der negativen FNA Proben blieben auch in der Nachverfolgung negativ.

Wir bedauern diesen Fehler und bitten um Beachtung
Ihr

Georg Thieme Verlag

Namenverzeichnis / Authors' Index

A

- Abdelhafez M e365
 Achterfeld A e262
 Adams DH e269
 Adebayo D e276
 Adedokun J e220
 Adekunle F e279
 Adelhafez M e190, e366
 Ademaj K e208
 Adler A e348, e362, e374
 Aehling N e276
 Afshin M e257
 Agaimy A e336
 Agha A e344, e363
 Aghdassi A e185
 Ai J e237
 Aigner E e281
 Aigner F e349
 Akkaya T e386
 Aksan A e208, e214
 Al Arabi N e227
 Alakus H e305
 Al-amodi O e183, e200
 Al-Azzawi Y e380
 Al-Batran SE e306, e318
 Albers D e190, e247
 Albert J e373
 Albertsmeier M e338, e339
 Albrecht H e232, e371
 Aldag I e248
 Algül H e237, e238, e245, e247, e260
 Allgaier HP e373
 Allo G e368
 Allo RS e234
 Alqasim K e242
 Alshuth U e286
 Altendorf-Hofmann A e266, e330
 Althoff P e207
 Altmayer N e211
 Alvarez H e322
 Amanzada A e220
 Ambe P e211, e225, e228, e261, e292, e332, e387, e389
 Ammar N e321
 Amygdalos I e256, e317
 Anastasiou O e287
 Andersen J e307
 Andreola F e276
 Andreou A e241
 Andresen V e233
 Anemüller J e358
 Angele M e264, e268, e298, e338, e339
 Angele MK e298
 Anigbo G e354
 Anjali B e380
 Anneken A e371
 Anspach M e287
 Anthuber M e374
 Antoni C e266, e286
 Appenrodt B e227
 Araos J e307
 Archid R e347
 Ardy RC e221
 Aretz S e192, e299, e303, e367
 Argast P e383
 Arlt A e189, e243, e321
 Armacki M e205
 Armbruster FP e188
 Armbruster NS e203
 Armerding P e219
 Arnhold J e187
 Arnim U von e197, e198
 Arnold A e306
 Arnold F e321, e322
 Arroyo V e277
 Arsenic R e253, e254, e259
 Arslanow A e281, e391
 Arsova M e189
 Artmann R e283
 Arvanitaki M e366
 Asbach P e335
 Aschenbrenner E e203, e270, e309, e310
 Aschenbrenner K e227
 Aselmann H e243
 Ashfaq-Khan M e249, e282, e285, e310, e311
 Aslam M e249, e252, e282, e285, e310, e311
 Asmus M e313
 Atanasov G e318, e337
 Atreya R e206, e212, e213, e215, e367
 Attaran-Bandarabadi M e212
 Auberval M e282
 Augustin L e325
 Aust D e301
 Aust DE e303
 Avalueva E e219
 Axt S e379
 Azizian A e293, e294, e338
 Azoitei N e205

B

- Babatz J e189
 Bachmann O e212, e263
 Backhus J e255
 Bader A e372
 Bader F e215
 Bader PFG e229
 Baecker J e336
 Bagheri M e304
 Bahra M e238, e240, e241, e242, e243, e318
 Baier S e326
 Baines JF e199
 Bajbouj M e219
 Balaban Ü e317
 Bamberg LV e295
 Bang C e277
 Bannert K e350
 Bantel H e274
 Banysch M e386, e391
 Barat S e275
 Barberio M e195, e223, e224
 Barlag H e300
 Baron JS e274
 Barreton G e199
 Bartels M e186
 Barth T e205
 Barth TF e260
 Bartholomé B e356
 Bartsch D e234, e295
 Bartsch F e295
 Bartsch H e250
 Bartz J e187
 Baschleben G e384
 Basic M e199
 Batres-Baires G e274, e390
 Bauder M e377
 Bauer C e215, e325, e365, e368
 Baulain U e373
 Baumann S e252
 Baumert T e287
 Baumhauer A e314
 Bausch D e185, e239, e241
 Bauschke A e266, e330
 Bayer M e185
 Bazhin A e339
 Bazhin AV e323
 Bechmann LP e314
 Bechstein WO e262, e295, e317, e327
 Beck A e260
 Becker A e205
 Becker D e307
 Becker T e243
 Becker-Pauly C e301
 Beckert S e341
 Bednarsch J e256, e257, e317, e350
 Bedreli S e262
 Beer S e245
 Behn J e369
 Behrens HM e301, e302
 Beiderwellen K e207
 Beigel F e183, e200
 Beißbarth T e293
 Beitz A e245
 Belle S e193, e295
 Bellinghausen I e231
 Bellon E e362
 Belyaev O e242, e244, e327, e328, e329
 Benedix F e343
 Benesic A e250
 Benitz S e236
 Bentzien F e286
 Benzing C e254, e264, e318, e348, e374
 Berg C e286, e289
 Berg E e301
 Berg F e229
 Berg M e327
 Berg T e186, e276, e277, e278, e284, e286, e291, e310, e313
 Bergen M von e252
 Berger A e238, e290, e320
 Berger C e188
 Berger T e378
 Bergheim J e333
 Bergman J e364
 Bergmann F e327
 Bergwelt M von e324
 Berlin P e350
 Berth F e196, e305
 Bernhardt J e375
 Bernard V e322
 Bernhardt M e338
 Berning M e189
 Berninger A e237
 Berthold J e212
 Bertram F e232, e233
 Besselink MG e185
 Best J e314
 Betge J e295, e334
 Bettac L e205
 Bettenworth D e205, e208, e209, e210, e357, e358, e359
 Bettinger D e186, e273
 Beul L e273
 Beuter F e320
 Beyer G e236, e324
 Beyna T e191, e359, e366
 Bhuria V e308, e319, e320
 Biebl M e256, e349, e374
 Biesel EA e242
 Bilianskyi L e219
 Bilzer M e288
 Binder P e257
 Binnebösel M e247
 Birk P e341
 Birk D e201
 Birtwistle J e269
 Bischof J e297, e323
 Bisschops R e364
 Bitzer M e315
 Blätte T e320
 Bleich A e199
 Blöchinger M e358, e376
 Bludau M e304, e306, e381
 Blüher M e347
 Blumenstein I e214, e306
 Blüthner E e257, e350

- Böcher A e188
 Böck S e324
 Bockamp E e279
 Böcker J e256, e317, e329
 Bodelle B e262
 Bodoky G e314
 Boedecker C e335
 Boenicke L e230
 Boettler T e186, e287
 Bogardus K e294
 Bogumil A e222
 Bohle J e381, e382
 Bohle W e335
 Böhm C e331
 Böhm ET e305
 Böhm K e268
 Bohnenberger H e293, e294
 Bojarski C e231
 Bojunga J e246
 Bokemeyer A e208, e357, e358, e359
 Bokemeyer B e213, e221
 Böker KHW e291
 Bollschweiler E e305
 Bolm L e241
 Boone J e206, e208
 Bootz F e302
 Borchard S e281
 Borchardt J e214, e216
 Borckenstein DP e197
 Bösch F e339
 Böttcher M e204
 Böttler T e273
 Boutros M e295, e334
 Bozko P e308, e319, e320
 Boztug K e221
 Branchi F e231
 Branchi V e296, e302, e317
 Brandes A e210, e217, e218
 Brandl L e308
 Braren R e226
 Braumann C e236
 Braun A e355, e360, e369, e391
 Braun G e369
 Braun I e215
 Braun M e379
 Braunsdorf C e199
 Brazil JC e201
 Brechmann T e207
 Breder VV e314
 Breiderhoff T e204
 Breikopf-Heinlein K e250, e252, e307
 Breunig M e234, e321
 Brinkmann J e233
 Brock A e248
 Brockmann L e232
 Bröker K e286
 Bronowicki JP e314
 Brosch M e284
 Brown H e366
 Brücklmeier L e370
 Brückner M e205
 Brückner S e189, e243
 Bruewer M e201
 Bruix J e314
 Brüne B e275
 Brunner M e336
 Brunner S e295
 Brunner TB e186
 Bruns C e304, e306, e380, e381, e382, e391
 Bruns CJ e193, e298, e305, e330
 Bruns T e309, e346
 Brütting A e371
 Brys R e282
 Buchalow I e329
 Bucher J e264
 Buchholz M e235, e236, e296, e297, e325
 Buchholz S e326
 Büchler M e331
 Büchler MW e258, e351
 Buchner D e391
 Buchwalow I e329
 Buck A e313
 Budach V e335
 Buggisch P e273, e291
 Bui KC e308, e319, e320
 Bullinger L e320
 Bultmann U e238, e241
 Büning J e213
 Bürger M e368, e381
 Bürgermeister E e183, e294, e295, e296
 Burkard N e201
 Busch OR e185
 Busse A e335
 Busse H e245
 Büttner N e186, e273
 Büttner R e305
- C**
- Caca K e191, e355, e369, e373, e375, e377
 Caesar J e200
 Cai C e250, e252, e275, e307
 Campbell-Hill S e217, e218
 Canbay A e198, e305, e314, e318, e364
 Canli Ö e315
 Carrasquillo Vega Y e380
 Carty DG e247
 Caruso ML e249
 Casar C e277
 Casper M e227, e309
 Castell C von e233
 Castven D e307
 Cavallaro A e193
 Ceglarek U e304
 Celesnik J e386
 Centner FS e345
 Ceyhan G e229, e243, e244
 Ceyhan GO e240, e247, e295, e325
 Chalopin C e195, e223, e224, e225
 Chang J e277
 Cheung H e257
 Chon S e368
 Chon SH e305, e381, e382
 Chopra S e362
 Christ B e251, e252
 Christen U e185
 Christiansen N e284
 Churin Y e311
 Ciecieski KJ e237
 Ciesek S e287
 Cismarova H e214
 Claussen F e253
 Clement-Lacroix P e282
 Coch C e192, e367
 Colombel JF e209
 Conrad G e373
 Cornberg M e286, e288, e290, e291
 Cornelius C e353
 Cornillie F e213, e220
 Crämer JC e262
 Crispin A e328
 Curvers W e364
 Czauderna C e307
 Czigan Z e256, e317
- D**
- Daberkow O e301
 Dakkak D e190
 Damanakis AI e330
 Damm R e337
 Dammer SS e373
 Dammermann W e286
 Dango S e293
 Daniels T e329
 Danzer C e382
 Darstein F e264
 Daskalopoulou D e387
 Datta RR e381, e382
 Datz C e284
 Dauer M e189
 Daum S e231, e238, e301, e304, e306
 Davies N e276
 Dawson H e355
 De Chiara F e276
 De Groof J e364
 de Heer J e388
 De Toni EN e308, e315
 De Vos S e282
 Decassian T e189
 Dechêne A e207
 Dehlke K e258
 Deichmann S e241
 Dejong CHC e256, e317
 Delius S von e190, e366
 Della Penna A e347
 Demir E e243, e244
 Demir IE e240, e247, e325
 Demir M e312
 Denecke C e348
 Denecke T e238
 Denk G e277, e281, e283, e315
 Denzer U e287, e365, e368
 Develing L e211
 Deviere J e366
 Dewidar B e251
 D'haese J e324, e328
 D'Haese JG e194, e323
 Dhayat SA e236
 Di Fazio P e234, e235
 Diakopoulos KN e237, e247
 Diana M e195, e223
 Dichtl K e245
 Diener MK e351
 Dieplinger G e382
 Dietrich A e300
 Dietrich C e196
 Dietrich D e302, e333
 Dietrich J e302, e333
 Dietz J e289
 Dignaß A e210, e216, e219
 Diken M e249
 Dimitriou I e238, e241
 Ding NS e209
 Discher T e286, e289
 Distler M e239, e243, e326, e330
 Dixon M e257
 Dmytrus J e221
 Dobos G e208
 Dobos GJ e206, e207
 Dobroschke J e390
 Doerner J e211
 Dohmen J e302
 Dold L e359
 Dollhopf A e365
 Dollhopf M e358, e371, e376
 Dolnik A e320
 Domaratus C e313
 Donchev R e386
 Dooley S e249, e251, e274, e282, e309, e320
 Dörflinger A e379
 Dörje F e215
 Dörner J e389
 Dornseifer U e229
 Dragoi D e250
 Dralle H e240
 Dratsch T e381
 Drescher HK e284
 Dreyer T e236
 Drolz A e268
 Dropmann A e251, e320
 Duarte P e353
 Düber C e264
 Dultz G e246, e291
 Dumoulin FL e371, e373
 Dürsch M e381

Düx M e306
Dziodzio T e348

E

Ebel T e386
Eberhard J e295
Ebert M e252, e266, e307, e324
Ebert MP e183, e193, e251, e282, e294, e295, e296, e309, e334
Ebert MPA e274
Ebigbo A e354, e369, e373, e374
Eckardt A e380
Eckardt M e193
Eckel F e365
Ecker KW e211
Edsks S e248
Egidi M e235
Ehehalt R e217, e218
Ehlken H e278
Ehmann D e199
Ehrlich A e286
Eichfeld U e300
Eichler K e262, e306
Eickhoff R e244
Eickhoff RM e247
Eiken B e389
Einem J von e298
Einer C e281, e283
Einsiedel J von e271
Eiseler T e205, e324
Eisenblätter M e205
El Youzouri H e317
Elleisy N e203
Ellenrieder V e220, e258, e283, e325, e326, e361, e373
Ellis D e380
Ellrichmann M e189, e243
Ellwanger A e205
Elnegouly M e365
Enderes J e344
Engel S e331, e354
Engelbogen N e249
Engelmann C e186, e276
Esenauer R e234
Erichson-Kirst L e245
Ernst D e225
Eslam M e310
Esposito I e236
Estévez-Schwarz L e304
Ettrich T e238, e320
Etzold C e302
Evert M e312

F

Faber A e358
Faber KN e314
Faber W e257
Fabig S e388
Faehling V e334
Fahlbusch T e236
Fahrner T e205
Faiss S e373
Faller M e372
Fanter L e210, e216
Farin G e372
Farkas S e312
Farrag K e188, e208, e214
Fauvelle C e287
Fedtke K e347
Feist DTJ e233
Feisthammel J e352, e372
Feldbrügge L e318
Fellermann K e219
Felten G e280, e331
Feng R e274
Ferstl P e316
Feußner H e378, e387
Feyerabend B e329

Fichtner-Feigl S e242, e340
Fietkau R e327
Figura G von e253
Fimmers R e192, e367
Finkelmeier F e315, e316
Fischbach W e368
Fischer J e310
Fischer S e215, e268, e271
Fischer T e213
Fischer-Posovszky P e345
Fitting D e275
Flammang I e236
Fleischmann C e370, e373
Flemming S e201
Foerster F e264
Forstmeyer D e313
Franck S e307
Franke A e277
Franz M e198
Franzen S e376
Frappart P e237, e321, e322
Frappart PO e322
Freise I e202
Freivogel K e358
Freuer D e369
Frey A e263, e288
Friedel H e210
Friedmann RA e323
Friedrich C e327
Friedrich M e204
Friedrich T e294
Friedrich-Rust M e246
Frieling T e190, e368
Friesenhahn-Ochs B e255
Friess H e229, e240, e243, e244, e247, e253, e265, e295, e325, e378, e387
Frohneberg L e241
Frontini R e339
Fründt T e222, e388
Fuchs C e193
Fuchs H e193, e304, e306, e380
Fuchs HF e382
Fuchs J e351
Fuchs M e377
Fuchs S e185
Fueloep B e310

G

Gabriel MM e273
Gademann G e256, e337
Gaedcke J e293, e294, e338, e361
Gagliani N e204, e232
Gaida M e324
Gaiser T e295
Gaitantzi H e250, e252, e307
Gallante A e222
Galle PR e222, e259, e264, e273, e274, e285, e286, e288, e307, e364, e365, e366, e373, e391
Gallmeier E e238, e296, e297, e368
Gallwas J e227
Gandla J e324
Ganschow P e298
Ganther J e204
Garcia Park L e272
Garcia Perez L e322
Garcia AJ e201
García-Hernández V e201
Gärtner D e347
Gaßner J e253
Gasparri M e300
Gastinger I e240, e297
Gebauer F e304, e305, e306, e330
Geier A e283, e313
Geigis L e233
Geisler F e286
Geißler M e334
Geiss D e202
Geissler E e265
Geissler M e238
Gemeinhardt M e354
Gemeinhardt O e314
Genesca J e281
George J e310
Georgiadou E e210
Gerber L e246
Gerbes A e250
Gerbes AL e254, e270, e273, e308, e315
Gerbeth L e204
Gerges C e191
Gerhardt F e313
Gerken A e390
Gerken G e262, e263, e265, e287, e288, e314
Germer CT e201, e227, e229, e337, e389
Gerolami R e314
Gevensleben H e333
Geyer B e314
Ghadimi BM e293
Ghadimi M e293, e294, e327, e338, e361
Giannelli G e249
Giardino M e252
Giese T e193
Giesler M e273
Gillespie W e380
Gittel N e202, e203
Gkika E e186
Glanemann M e227
Glaser N e369
Glass Å e203, e351
Glatz T e340
Glauben R e202, e204, e231
Globig AM e204
Globke B e241
Glöckner J e234
Gluhmann A e248
Gockel I e195, e223, e224, e225, e300, e302, e304, e339, e340
Gödde D e225, e292
Goelder S e374
Goerdts AM e363
Goertz R e216
Goertz RS e192, e193
Goesser T e312, e368
Goetz M e370
Goetze O e313
Goetze RG e326
Goetze T e306
Goetze TO e318
Göhl J e336
Göke B e358
Golcher H e327
Gölder S e352, e369
Golling M e347
Goni E e324
Gonzalez-Carmona M e317
Goos KH e187
Gopalakrishnan S e199
Görgülü K e237
Gorris D e371
Görtz RS e206
Göß A e260
Göser T e227
Gotthardt D e188, e278, e319
Götz M e209, e373
Götzberger M e376
Götzel K e300
Gout J e237, e321, e322
Grade M e294, e338
Graf C e291
Grambihler A e286
Grammatikos G e316
Granito A e314
Greeve J e260, e334
Greiber A e336
Greif H e332, e333
Greinwald R e219
Gremse F e284

- Gress T e215, e234, e235, e325, e365
 Gress TM e296, e297, e368
 Greten FR e315
 Grevelding CG e308
 Greverath LM e278
 Griesmann H e235
 Grilli M e346
 Grimminger P e365, e366, e373
 Groh C e262
 Grone J e293
 Gropp R e183, e200
 Gross D e357, e358
 Grosu AL e186
 Grote T e365, e368
 Grottemeyer K e267
 Grott M e184
 Grümmer H e213
 Grund KE e360, e372
 Grunert P e263
 Grünewald I e271
 Grüngreiff K e273
 Grünhage F e227
 Grützmann K e251, e303
 Grützmann R e292, e327, e336
 Gu W e274
 Guba M e264, e268, e338, e339
 Guerro P e322
 Guhlich M e326
 Guldiken N e280, e281
 Gül-Klein S e374
 Gundling F e272, e344, e349, e354, e358, e363, e377, e388
 Gündogar U e227
 Günther C e254, e298
 Günther R e291
 Günther V e288
 Guo F e209
 Güthle M e342
 Gutjahr D e385
 Gutschow CA e261
 Gutt C e343
 Gutting T e294, e295, e296
 Guttmann S e250
- H**
- Haag E e194
 Haas P e378
 Haase L e302, e339, e340
 Haber P e264
 Haber PK e254, e256, e261
 Habtesion A e276
 Haderer M e203, e270
 Haenle M e342
 Haens GD e209
 Hage S e245
 Hagel A e232, e371, e378
 Hagel C e266
 Hahn R e229
 Haist T e196
 Haken R von e312
 Halekotte J e323
 Haller B e190, e366, e388
 Hallfeldt K e227
 Hallmann F e384
 Halloul Z e355
 Halske C e301
 Hamelmann F e328
 Hamesch K e280, e281
 Hamm J e199
 Hammad S e249, e251
 Hammon M e193
 Hammoud D e187
 Hampe J e187, e189, e199, e209, e230, e243, e284, e373
 Han G e314
 Han M e251, e282
 Handel L e381
 Hanke LI e335
 Han-Kwang Y e196
 Hänle M e255
 Hanlon A e325
 Hann A e189, e247, e342, e353
 Hannheide S e283
 Hansen O e342, e343, e344
 Hao J e264
 Hapfelmeier A e245, e365
 Harder F e385
 Hardtke S e273
 Harloff H e306
 Harrison P e221
 Hartkopf F e386
 Hartl J e278
 Hartmann A e367
 Hartmann D e304, e373
 Hartmann H e217, e218, e273
 Hartmann L e223
 Hartmann M e248, e307
 Hartmann N e307
 Hartmann P e213
 Hartmann S e316
 Hartter I e390
 Hartwig V e251
 Hartwig Y e199
 Haspel J e372
 Hass P e256, e337
 Hasselblatt P e204, e219
 Hassler G e300
 Haupts A e307
 Hausen A e357
 Hausmann J e214
 Häussinger D e234, e273
 Hayakawa Y e323
 Hecker A e295
 Heckl S e302
 Hedinger A e233
 Heib V e183, e231, e279
 Heidemann J e210
 Heiduk M e326
 Heilmann-Heimbach S e307
 Heimes CV e280, e281
 Heinemann H e219
 Heinemann V e298, e324, e334
 Heinlein W e358
 Heinold A e263
 Heinrich S e264, e307
 Heinrich T e247
 Heinsen FA e277
 Heintz L e283
 Heinzow H e358
 Heinzow HS e210
 Heise M e264, e317
 Heiss M e341
 Heiss MM e384
 Heitland W e215
 Held S e334
 Heldt C e231
 Heling D e192, e299, e303, e357, e367
 Hellebrandt P e196
 Heller S e321
 Helmert J e383
 Helmschrodt A e188
 Helwig U e217, e218, e221
 Hempel M e252
 Hempel S e330
 Henke RP e293
 Henn SJ e296
 Henne-Bruns D e260, e297, e311, e323
 Hennig R e346, e348
 Herber A e276
 Herbold T e247
 Herrmann F e254
 Herrmann T e362
 Herner A e390
 Herrle F e345, e390
 Herrmann C e382
 Herrmann E e291
 Herrmann HJ e212
 Herrmann K e206, e207
 Herrmann L e361
 Herrmann S e376
 Herweck F e296
 Herzberg J e353
 Herzer K e262, e263, e265, e288
 Herzinger B e260
 Herzog T e242, e244, e248, e328, e329
 Hesselbarth N e343
 Hessmann E e325
 Hetjens S e266
 Hettinger J e291
 Heublein S e339
 Heucke N e254, e259
 Heyne von Haußen R e327
 Heyne R e278, e286, e288, e310
 Hielscher T e193
 Hilbert J e347
 Hildenbrand R e371
 Hilgarth R e201
 Hillenbrand A e260
 Hiller J e287
 Hinrichsen H e284, e288, e289
 Hinsenkamp I e183, e295
 Hintermann E e185
 Hinz M e280, e331
 Hinz S e243
 Hippchen T e188
 Hirsch D e254
 Hirschmann S e215
 Hirth M e324
 Ho N e373
 Hochberger J e356, e373
 Höde P e295
 Hoepfner J e196, e299
 Hofer J e258
 Hoffmann K e258, e351
 Hoffmann L e298
 Hoffmann T e381
 Hoffmeister A e326, e352, e372
 Hofmann GO e388
 Hofmann K e317
 Hofmann M e204, e251
 Hohenberger P e390
 Hohenberger S e213
 Hohenberger W e327, e336
 Hohenester S e277, e281, e283, e315
 Hohmann M e189, e263
 Hohwieler M e234, e321
 Holdt L e200
 Hoffert N e225
 Holinski-Feder E e299
 Hollborn H e203
 Hollenbach M e326, e352, e372
 Hölscher AH e305
 Holtkamp-Endemann F e213
 Holz R e283
 Hölzemer A e388
 Holzmann B e253
 Honarpisheh H e353
 Honselmann K e241
 Hoppe-Lotichius M e264
 Hopt U e327
 Hopt UT e242
 Horenkamp-Sonntag D e331, e354
 Horn A e356
 Horn D e304
 Horn P e346
 Horn PA e263
 Horner R e253
 Hornung M e265, e381
 Horvatits T e268, e287
 Horynski M e219
 Horyński M e219
 Hotfiel K e232
 Howaldt S e216
 Hsieh CJ e308

- Hsu MJ e252
 Hu Z e308
 Huang YH e314
 Hübener S e232
 Huber F e215
 Huber S e204, e232
 Huber T e382
 Huber W e245, e260, e274, e390
 Huber Y e273, e274, e285
 Huber-Lang M e205
 Hummel M e301, e306
 Hummel R e300
 Hundorfean G e206
 Hüneburg R e192, e299, e303, e357, e367
 Hupa KJ e344
 Hüppe D e280, e291, e331
 Hüser N e253
 Hüsing-Kabar A e271
 Huss R e298
 Huth A e202, e203
 Hüttl F e382
- I
- Ianes C e297, e323
 Iesalnieks I e221
 Ijoma U e354
 Ilmer M e323
 Ingiliz P e291
 Ittrich H e268
 Itzlinger A e231
 Iuga AC e323
- J
- Jacob M e267
 Jacob T e351
 Jafari A e317
 Jäger C e229, e243, e244
 Jäger K e246
 Jah F e360
 Jakob J e390
 Jalan R e276
 Jamoul C e221
 Janciauskiene S e280, e281
 Janelidze S e215
 Janelidze S e214, e216
 Janka R e193
 Janot M e328, e329
 Jansen C e267, e268, e277
 Jansen K e383
 Jansen-Winkel B e195, e223, e224, e225, e300, e302, e304, e339, e340
 Jansky M e391
 Janssen C e204
 Janssen KP e296
 Jara M e254, e257
 Jaster R e202, e203, e350
 Jeffery HC e269
 Jensen BA e203
 Jessen P e213
 Jimenez-Heredia R e221
 Jin Y e279
 Jo P e338
 Job A e296, e297
 Jodeleit H e183, e200
 Johannink J e378, e379, e383
 John C e288
 John DS e185
 Jonas J e347
 Jörgensen E e213
 Jörn G e184
 Jung C e361, e373
 Jung MC e290
 Jüngst C e227
 Juratli M e317
 Jürgen R e193
 Jürgensen B e317
 Jürgensen C e243
 Jurowich C e229
- Just K e251
 Justinger C e336
 Jütte H e208
 Južnić L e187
- K
- Kabacaoglu D e237
 Kabar I e271, e358
 Kaczmarek DJ e192, e246, e357, e367
 Kaffarnik M e254, e257, e259
 Kahlert C e301, e332, e333
 Kahlke V e230
 Kahn T e186, e313
 Kai-Henrik P e291
 Kaiser G e391
 Kaiser GM e386
 Kaiser R e267
 Kaiser T e186, e277
 Kakavand N e199
 Kalesse M e308
 Kalff J e299, e333
 Kalff JC e272, e277, e296, e302, e317, e322, e344
 Kalkhof S e252
 Kallinowski F e385
 Kälsch J e273
 Kamali C e254
 Kaminska E e321
 Kamlage B e284
 Kamrath L e386
 Kandemir F e387
 Kandulski A e356, e357
 Kankam J e228, e261
 Kannapin F e201
 Kantowski M e360, e362
 Kanzler S e334
 Kaplan G e327
 Kaps L e249, e252, e310
 Kara D e271
 Karampinis I e346
 Karanicolas P e257
 Karber M e350
 Karch J e250
 Karcz K e194
 Karpathaki AF e237
 Karstensen JG e209
 Kaser L e310
 Kasper P e312, e368
 Kästner A e256, e261
 Katchanov J e226
 Katsounas A e262
 Kauff DW e335
 Kaul J e345
 Kaya-Aksoy E e237
 Kazak B e378
 Keck T e185, e239, e241, e300
 Keeney J e201
 Kehrl W e360
 Keilholz U e335
 Keitel-Anselmino V e234, e287
 Keller J e233
 Kemen M e343
 Kempf C e217, e218
 Kempf VAJ e269
 Kersting S e292
 Kessel J e269
 Khan M e183, e231
 Khandagale A e200
 Kheder J e380
 Kickuth R e313
 Kielisch C e192, e193
 Kienle P e184, e211, e345
 Kiesslich R e353
 Kim YO e249, e285, e310
 Kimmerling V e381
 Kircheis G e272, e273
 Kircher M e313
 Kirchner T e308, e324
- Kirsch C e189
 Kirschniak A e378, e379, e383
 Kissler H e266
 Kittner J e259
 Kittner JM e200, e286
 Kitzig E e311
 Kiudelis G e227
 Klar E e350
 Klare P e190, e365, e366
 Klassert C e368
 Klaus J e212
 Klausen G e288
 Klaus M e312
 Klaus S e247
 Kleeff J e236, e237, e388
 Kleger A e205, e234, e237, e320, e321, e322
 Kleilein J e235
 Klein F e238, e240, e241, e242, e243
 Klein G e230
 Klein LM e277
 Kleine H e291
 Kleinert R e381, e382
 Klem MT e229
 Klenske E e215, e367
 Kleo K e306
 Kliment M e361
 Klingler T e334
 Klingmüller U e258
 Klink B e303
 Klinker H e286, e288, e289, e290, e291
 Klöckner R e264
 Klose J e331
 Klötters-Plachky P e188, e278
 Klump J e233
 Kluth A e251
 Kluwe J e268
 Knappe-Drzikova B e351
 Knebel P e351
 Kneist W e335, e365, e373, e382
 Knief J e239
 Knierim J e319
 Knievel J e384
 Knippschild U e297, e311, e323, e345
 Knitter S e254
 Knoll M e376
 Knop J e216, e217, e218
 Kobelt D e301
 Kobilya M e296
 Koch A e208, e266
 Koch AK e206, e207
 Koch C e306
 Koch F e215
 Koch M e187
 Köchling C e194
 Kockelmann F e212
 Köckerling F e361
 Koczan D e203
 Koeninger L e203
 Koerkamp BG e185
 Köhler H e195, e223, e224, e225
 Köhler JP e183, e234
 Köhler P e373
 Kohn N e387
 Kölbel C e376
 Kolck G e222
 Kollar B e200
 Koller L e272
 Kolligs F e373
 Kolterer S e209
 Kong B e237
 Kong SH e196
 König A e238, e338
 Königsrainer A e341, e347, e360, e361
 Königsrainer I e341
 Königer J e346, e348
 Koop H e331, e354
 Koop O e194
 Kopeleva O e300

- Kornberg A e265
 Kornberg J e265
 Kornmann M e297
 Korte I e268
 Kortus-Götze B e215
 Koschny R e188
 Kosmol I e321
 Kottmann T e196, e379
 Koukoulioti E e310
 Koutsou A e255
 Kowalska M e237
 Kowalski M e219
 Krabbe V e268
 Kraef C e287
 Krag A e280, e281
 Krah R e265
 Krah S e332
 Krämer B e269
 Krämer M e305
 Kranzfelder M e378, e387
 Kratochvil I e252
 Kratt T e370
 Krause L e258
 Krause T e214
 Krawczyk M e227, e255, e283, e285
 Kraywinkel K e316
 Krebs J e345
 Krebs S e215
 Krefl A e365
 Kreis M e314
 Kreis ME e184, e223, e227, e257, e335
 Kremer M e371
 Krenkel O e282
 Krenzien F e254, e256, e264, e318, e348, e374
 Kressel J e232
 Kretz AL e311
 Kreuser N e304
 Kreutzer T e377
 Krischke E e232
 Kristiansen G e192, e333, e367
 Kröger N e244
 Krohn S e186, e276
 Kroy DC e284
 Krug S e235
 Krüger K e361
 Kruger S e324
 Krüger S e301, e302
 Kruis W e336
 Krummenerl A e213
 Krutzenbichler I e377
 Kubesch A e214, e271
 Kucharzik T e230
 Küchle M e356, e357
 Kück M e212
 Kudo M e314
 Kühbacher T e219, e221
 Kuhlbusch-Zicklam R e190
 Kuhn M e288
 Kühn M e378
 Kühne H e252
 Kukuk G e271
 Kulak N e250
 Kulemann B e299
 Küllmer A e369
 Kümmerli C e261
 Kuner R e324
 Kunert W e378, e379
 Kunsch S e258, e361, e373
 Kunst C e203, e270, e309, e310
 Kupcinskaskas J e227, e305
 Kupcinskaskas L e227
 Kurz E e222
 Kusters D e201
 Kütting F e312
 Kuvendjiska J e299
 Kzhyshkowska J e296
- L**
 Labenz C e273, e274, e285
 Labenz G e197
 Labenz J e196, e197, e198, e272, e342, e343
 Ladurner R e227
 Lahmer T e245, e274, e390
 Laimas J e227
 Lammert F e227, e255, e267, e280, e281, e283, e285, e286, e309
 Lammert H e306
 Lampert C e298
 Lamprecht AK e300
 Lamprecht G e202, e203, e350, e351
 Landmann E e325
 Lang G e207
 Lang H e264, e295, e307, e335
 Lang S e312
 Lang SA e340
 Lange C e185, e271, e275
 Lange CM e269
 Lange J e341, e347, e384
 Lange UG e340
 Lange V e361
 Langenbach MR e230
 Langgartner D e205
 Langheinrich MC e292
 Langhoff E e324
 Langhorst J e206, e207, e208, e219
 Langner C e305
 Lankat-Buttgereit B e297
 Lapa C e313
 Lasitschka F e331
 Latif MU e283
 Lauenstein T e207
 Lauscher JC e227, e257, e335
 Layer P e233
 Le HS e319
 Leber N e252
 Leder A e264
 Lee A e257
 Lee HJ e196
 Lee SH e313
 Lee WJ e209
 Leers J e304, e306, e380
 Leers JM e193
 Lefering R e384
 Lehmann J e267, e268, e271
 Lehmann K e314
 Leibundgut-Landmann S e199
 Leicht E e278
 Leimbach T e377
 Leinfelder M e390
 Leithäuser F e297
 Leitzinger C e281
 Lellwitz S e372
 Lemke J e311
 Lemke N e378
 Lenschow C e337
 Lenz P e205
 Lenze F e210, e357, e358, e359
 Leopold Y e278
 Lerch M e272, e358
 Lerch MM e185, e284, e324
 Lerner C e368
 Lesina M e237
 Letizia M e202
 Letsch M e342, e344
 Leuffert J e222
 Leventi E e208
 Levey JM e380
 Lewerenz B e377
 Lewrenz B e358
 Li H e254, e270, e274
 Li J e295, e308
 Li Y e206, e207
 Liceni T e213
 Lichtenberger JJ e308
 Lieb W e277
- Liebau S e234
 Liebentraut J e331, e354
 Liedke M e362
 Limper B e386
 Lin K e332
 Lin T e251
 Lincke T e313
 Linder N e245
 Lindhauer C e280, e281
 Lingohr P e296, e302, e317
 Link A e305, e314, e364
 Lion E e346
 Lippert H e297
 Liß I e254, e270
 Lisovets R e230
 Lissner D e231
 Liwinski T e277, e278
 Loch F e184
 Lock J e227
 Loeck J e360
 Loeffelholz C von e346
 Löffler M e341
 Löhr H e286
 Lohse AW e222, e268, e277, e278, e287, e388
 Loibl R e197, e198
 Long S e310
 Longrich T e312
 Lopez R e208, e209
 Lordick F e313, e339, e340
 Lorenz J e326
 Löser H e304, e305, e306
 Loske G e194, e360, e362, e363
 Lu M e253, e287
 Lu QB e326
 Lubczyk V e372
 Lubgan D e327
 Lücken H von e360
 Ludewig E e233
 Ludwig A e252
 Ludwig K e375
 Ludwig M e243
 Luetgehetmann M e287
 Lügering A e213
 Luissint AC e201
 Lukosiene JI e227
 Lurje G e244, e256, e317
 Lüth S e222, e286
 Lutz P e269, e309
 Lutz V e325
 Luu A e242, e244, e248
 Lyros O e300, e304, e340
 Lysson M e344
- M**
 Maasberg S e350, e351
 Maaser C e213
 Macchini M e323
 Mackay TM e185
 Mäder U e337
 Madisch A e342, e343
 Mahajan UM e324
 Mahendran P e297
 Mahle M e245
 Mahmood M e380
 Mahn FL e307
 Maier T e215
 Mainz D e197, e198
 Mairinger F e306
 Maiss J e373
 Maitra A e322
 Majchrzak-Stiller B e236
 Makowiec F e242
 Maktabi M e195, e223, e224, e225
 Malek N e315
 Malek NP e199, e203, e308, e319, e320, e370
 Malessa C e266
 Malfertheiner P e198, e305, e364
 Malinka T e238, e240, e242

- Malinowski M e227, e257
Malke S e194, e260
Mandorfer M e280, e281
Manegold P e204
Manekeller S e272, e277, e317
Manka P e314
Manner H e353
Manns MP e212, e290, e291
Manschikow SG e241
Mansmann U e335
Mantke R e382
Manzeneder J e352
Manzini G e261
Marahrens N e378, e387
Marano C e220
Marek P e336
Marienfeld R e320
Markus Z e244
Markwardt D e273
Marquardt JU e264, e273, e274, e307, e364
Marsais F e282
Martens U e334
Martinez Y e271
Martini V e299
Marwitz T e299, e303
Maschmeier M e271
Masi G e314
Masri-Zada R e353
Mateus D e190
Matrood S e235
Matsui T e209
Matthaei H e296, e302, e317, e322, e333
Matthes K e189, e209, e243
Matthias E e250
Matthiesen L e187
Matzschenz K e289
Maurer P e209
Maus M e193, e380
Mauss S e289, e291
Mavrommatakis I e188, e208
Mavropoulou E e220
Max K e294
May P e234
Mayatepek E e234
Mayer A e269
Mayer B e342
Mayerle J e185, e236, e245, e308, e315, e324, e373
Mayr U e274, e390
McKeating JA e251
Mechie NC e220
Mees ST e383
Mehdorn M e224, e300, e302, e304, e340
Mehlhase N e342
Mehrabi A e312, e351
Mehrl A e356, e357
Meier B e191, e355, e375, e377
Meile T e346, e348
Meinecke AC e326
Meinhardt G e314
Meining A e189, e247, e353, e364, e375, e377
Meir M e201
Meister F e256, e317
Meister T e210
Melsheimer R e220
Melzer A e195, e224, e225
Mendel T e388
Menge D e233
Menke V e342, e343, e344
Menze C e293
Merkel A e295
Merkel S e292, e336
Merker SR e303
Merkle J e321
Merle P e314
Messerschmidt I e314
Messmann H e191, e352, e354, e369, e370, e373, e374
Messmer M e185
Metter K e372
Metzger J e222
Metzing B e346
Meves V e356
Meyer zum Büschenfelde D e277
Meyer C e251, e267, e268, e271, e282, e309
Meyer F e240, e256, e297, e337, e355
Meyer J e212
Meyer JS e384
Meyer KL e293
Meyer S e215
Mhanna M e355
Michalski C e237, e324
Michalski CW e236
Michiels F e300
Michl P e235, e245, e326
Miehlke S e197, e198
Mielke S e234
Mieth M e312
Miksch R e328
Miksch RC e323
Miller J e379, e383
Mirow L e225
Mittler J e264
Mix H e273
Moche M e186
Model N e383
Moeller LS e280, e281
Möhler M e259, e364
Mohnike K e256, e337
Mohr E e277
Mohr I e312
Mohr R e357
Moll R e365
Montani M e284
Moos V e231
Moosburner S e253
Morales Santana D e256, e317
Morgül H e337
Mörk H e373
Moshage H e314
Möslein G e211, e292, e332
Mössner J e245, e326, e352, e372
Mothes H e330
Moulla Y e224, e300, e302, e304
Mross M e217, e218
Mrózek A e304
Mücke MM e209, e269, e275, e290, e291, e316
Mücke VT e269, e290, e316
Muders M e199
Muecke M e185
Mühling T e388
Müller CT e194, e363
Müller F e359
Müller G e336
Müller J e194
Müller K e265
Müller L e381
Müller M e197
Müller MH e223
Müller N e258
Müller R e219
Müller T e259, e277, e278, e289, e291, e344
Müller V e349
Müller-Dornieden A e361
Müller-Schilling M e203, e270, e289, e309, e310, e356, e357
Müssle B e330
- N**
Naegel A e370, e376
Nagel M e273, e274, e285
Nagore D e215
Nannen-Ottens S e233
Nassir M e304
Nattermann J e192, e246, e269, e299, e303, e357, e367
Naumann U e288, e291
Navab N e190
Navarro-Avila F e190
Neeff HP e340
Neeße A e326
Neesse A e258
Nehrlisch A e377
Nelson P e298
Nennstiel S e358, e365
Nessel R e385
Neu B e358
Neubauer P e206
Neuber S e284
Neuhaus H e191, e364, e366
Neuhaus L e191, e369
Neumann H e364, e365, e366, e373
Neumann J e339
Neumann PA e229
Neumann S e337
Neumann UP e244, e247, e256, e317, e329
Neumann-Haefelin C e186, e287, e289
Neumuth T e195, e223, e224, e225
Neurath M e370, e376
Neurath MF e192, e193, e206, e212, e215, e367
Nguyen LT e319
Nguyen MLT e308, e320
Nguyen TML e319
Nguyen-Tat M e364, e391
Nicolas V e207
Nie L e300
Nieber K e187
Niebisch S e300, e304, e340
Niederer C e289, e291
Niedergethmann M e238, e241, e298
Niehues S e314
Niemietz C e250
Nieß H e298
Niesert H e359
Niertert M e338
Ning O e326
Nischalke HD e309
Nitschke P e326
Nölle B e223
Nonnenmacher I e186
Nordkild P e203
Nösser M e253, e254
Novacek G e219
Novelli S e276
Nowacki T e205, e210, e357, e358, e359
Nowak K e342, e343, e390
Ntolia A e384
Nusrat A e201
Nwosu ZC e251, e309
- O**
Obermeier A e260
Oberstein PE e323
Obst W e318
Ochsenkühn T e214, e215, e216
Ockert D e376
Oehme F e332
Oettle H e327
Ofner A e315
Oh SY e196
Ohe M von der e280, e331
Oldhafer K e295
Oldhafer KJ e329
O'Leary MN e201
Oleynik O e219
Olive KP e323
Öllinger R e256, e261
Ollivier-Hourmand I e314
Oo Y e269
Oria M e276
Orlemann T e212
Ormanns S e324
Orth V e225
Ostertag L e330

Ostler D e378, e387
 Otto G e264
 Otto M e346
 Otto R e297
 Overhaus M e272
 Ozga AK e268

P

Pace A e343
 Pachthofer A e335
 Padem S e308
 Pahle J e301
 Panaccione R e209
 Pangerl A e291
 Pannach S e189
 Pansa C e211, e214, e263
 Pantea R e211
 Pantelis D e299, e303
 Paolucci V e318
 Papa A e264
 Papapostoli I e255
 Pape UF e337, e350, e351
 Parasiris P e388
 Park KS e249
 Park SH e196
 Parkos CA e201
 Pascher A e236, e337, e350, e351
 Paschold M e382
 Patel K e380
 Pathil-Wartha A e286
 Paul A e263
 Pauthner M e196
 Pauziene N e227
 Pavel M e337
 Pech O e364
 Pedersoli F e244
 Pehl A e365
 Pehl C e345
 Peifer C e323
 Peiffer K e315
 Peiffer KH e289, e290
 Peine S e287
 Peiseler M e278
 Pelczar P e204
 Pencek R e279
 Pereira S e307
 Pereira VM e281
 Perez D e360
 Perkhofer L e237, e321, e322
 Pession U e317
 Peter L e233
 Peters N e337
 Petersen I e381
 Petersen J e278, e289
 Petersen TO e313
 Petros S e276
 Petrova E e185, e239
 Petrowsky H e261
 Petzold G e258
 Peuker K e187
 Pevny S e350, e351
 Pfeifer L e192, e193
 Pfeiffenberger J e312
 Pfeilschifter J e316
 Pflaum J e288
 Pham VT e319
 Philip G e220
 Philipp M e351
 Phillip V e226, e245, e365
 Philipsen H e190
 Pichler G e250
 Pichler M e245
 Piecha F e268
 Pieper C e268
 Pieper D e389
 Pinato DJ e186
 Pinnschmidt H e388
 Piorońska W e309

Piras-Straub K e262, e265
 Pirkl A e327
 Pischke S e287
 Pitton M e264
 Plambeck J e228, e261
 Plentz RR e308, e319, e320
 Plum P e381, e382
 Plum PS e305
 Poch F e314
 Pohl J e373
 Pohl S e248
 Pohlmann A e268
 Polaschek S e324
 Polewski L e263
 Pollinger K e203, e270, e309, e310
 Pöllmann B e264
 Polychronidis G e351
 Polywka S e287
 Pommer C e340
 Ponchon T e190
 Pönitz S e389
 Pons M e281
 Popov Y e249
 Popp F e330
 Pörner D e357
 Poszler A e190, e366
 Pouw R e364
 Powerski M e256
 Poyda O e219
 Präg C e340
 Praktiknoj M e267, e268, e271, e277
 Prassas D e384
 Pratschke J e238, e240, e241, e242, e253, e254, e256, e257, e259, e261, e264, e318, e337, e348, e349, e350, e362, e374
 Pratschke S e339
 Prinz C e332, e386
 Probst A e191, e369, e370, e373
 Probst P e351
 Proneth A e340
 Pschowski R e361
 Ptok H e240, e297
 Puengel T e282
 Pujuguet P e282
 Pullmann D e191
 Purz S e313
 Pustu H e391

Q

Qemalli E e228
 Qiu TB e209
 Quaas A e304, e305, e306
 Quack T e308
 Quante M e347
 Queck A e269
 Quenstedt L e271
 Quinn S e314
 Quint J e254, e259, e349
 Quiros M e201
 Qureshi MA e249, e285, e310, e311

R

Rabe SM e195, e223, e224, e225
 Radeleff B e312
 Radermacher P e205
 Radunski U e268
 Radunz S e391
 Rafiee P e300
 Rahbari M e301
 Rahbari N e295
 Rahbari NN e301, e333, e390
 Rahman F e365, e366, e373
 Rahman I e353
 Rahman KF e364
 Raithel M e232, e371, e378
 Ramming A e215
 Rao V e332
 Rao VS e333

Rapp M e259
 Rasch S e245, e274
 Raschzok N e253
 Rashidi Alavijeh J e262
 Rath T e367, e370, e376
 Rathmayer M e272, e358
 Ratsch B e210
 Rau B e301, e304
 Rau M e283
 Rauchfuß F e312, e346
 Rauchfuss F e295
 Raulefs S e237
 Rauschek L e212
 Rauscher B e334
 Rayes N e223
 Rebay N von e344
 Reber SO e205
 Rebholz A e193
 Rebholz C e285
 Reese M e236
 Regel I e236, e237
 Reiche C e326
 Reichel S e189
 Reichert MC e227, e280, e281
 Reim D e240
 Reimann M e329
 Reinacher-Schick A e238, e334
 Reinartz Groba S e250
 Reincke C e298
 Reindl W e296
 Reinehr R e373
 Reiner CS e261
 Reiner J e350, e351
 Reiners C e337
 Reinhardt C e200
 Reinhardt L e289
 Reinheckel T e185
 Reinhold S e326
 Reinisch W e219
 Reißfelder C e184, e326, e345, e383, e390
 Reiter FP e283, e315
 Reitz C e306
 Reljic D e212
 Remane Y e339
 Rembe JD e389
 Renner J e190
 Renz BW e323
 Reuken P e309
 Reutlinger K e325
 Reutzel-Selke A e253
 Rey J e353
 Rhode P e302
 Richter J e297
 Ricke J e256, e337
 Rickert A e184
 Riebold M e319
 Rieder F e208, e209
 Riedl K e338
 Riedl M e286
 Riedl S e372
 Riefel B e194
 Rieger A e384
 Riemenschneider F e336
 Riera-Knorrenschild J e334
 Rindtorff N e295
 Ristig M e228
 Ritz JP e222, e228, e389
 Röcken C e183, e284, e295, e301, e302
 Röder H e214
 Roderfeld M e308, e311
 Rodríguez Sillke Y e231
 Roeb E e308, e311
 Roeth AA e247
 Roggenbrod S e349
 Rogler G e209
 Rohde M e203
 Rohde S e203
 Rohrbach H e221, e358

- Roke R e257
 Rolfs F e300
 Rolfs TM e384
 Rolinger J e383
 Rombe T e389
 Romberg L e243
 Römer J e271
 Römmele CF e352
 Rösch T e222, e360, e362
 Rosendahl J e245, e326
 Rosenhain S e284
 Rosenstiel P e199
 Rosigkeit S e183, e231, e252, e279
 Rosmorduc O e314
 Ross PJ e314
 Ross T e249
 Rössle M e273
 Roth W e364
 Rothe A e303
 Rutlinger K e283
 Rückert F e295
 Rucktäschel F e362
 Rüdgel J e211, e214, e381
 Rueter L e214
 Ruf E e372
 Ruffer A e206, e208
 Rühlemann MC e277
 Rühlmann F e293
 Rupp C e188, e278, e319
 Rüschenbaum S e185, e271, e275
 Rust C e373
- S**
- Sabri O e313
 Sack I e259
 Saint-Hill-Febles Y e190
 Saleh M e271
 Saloga J e231
 Sälter L e264
 Sälzer H e379
 Sanchez Rodriguez M e276
 Sander F e383
 Sandfort V e250
 Sandforth L e321
 Sandmann G e260
 Sandor D e260
 Sandra-Petrescu F e211
 Saner F e262
 Sanière L e282
 Santosa D e234
 Sargut M e243, e244
 Saricaoglu ÖC e247
 Sarrazin C e287, e289, e290, e291, e316
 Sauer IM e253, e254
 Sauer J e341
 Sauer P e188, e278
 Sauer V e381
 Sauter G e268
 Sauter HL e262
 Schad A e364
 Schaefer B e281
 Schäfer A e212
 Schäfer C e193, e296
 Schäfer H e321
 Schäfer N e272
 Schäffler H e202, e203
 Schafmayer C e230, e243, e284
 Schaible A e188
 Schaible P e183
 Schaltenberg N e232
 Schardey J e204
 Scharl M e263
 Schatke A e354
 Schattenberg J e264
 Schattenberg JM e273, e274, e285
 Schatz P e284
 Schaumburg T e352, e372
 Scheerer F e371
- Schellerer V e292, e336
 Schellhaas B e192, e193
 Schepp W e272, e344, e349, e354, e358, e363, e377, e388
 Schem S e270
 Schernhammer M e265
 Scheufele F e243, e244
 Schiefke I e348
 Schiergens T e283
 Schierwagen R e267
 Schiffelholz W e291
 Schildhaus HU e338
 Schilling D e342
 Schimanski CC e259, e327
 Schippers A e284
 Schirmer M e326, e338
 Schirra J e358
 Schirren R e240
 Schlag C e197, e198, e358
 Schlander M e354
 Schlegel N e201, e337
 Schlein C e287
 Schlitt H e265
 Schlitt HJ e295, e312, e381
 Schlöricke E e362
 Schlosser H e342
 Schlosser S e203, e270
 Schlosser T e352
 Schlune A e234
 Schmelz R e189
 Schmelzle M e254, e256, e261, e264, e318
 Schmid R e274, e390
 Schmid RM e190, e226, e237, e245, e260, e358, e365, e366
 Schmidbaur S e189, e353, e377
 Schmidt A e273, e327, e369, e375, e377
 Schmidt C e184, e381
 Schmidt EU e228
 Schmidt F e202
 Schmidt GE e325
 Schmidt H e250, e357, e358
 Schmidt HH e210, e271
 Schmidt K e213
 Schmidt M e275
 Schmidt S e320
 Schmidt T e331
 Schmiegel W e207
 Schmitt H e215
 Schmitt LM e297
 Schmitt W e371
 Schmuck R e242, e261
 Schneider A e354
 Schneider J e226, e245, e260
 Schneider M e191, e331, e366
 Schneider MR e205
 Schneider R e344
 Schneider T e231
 Schneider-Koriath S e375
 Schneidewind G e216
 Schneidinger A e229
 Schneiker B e344
 Schnekenburger J e248
 Schnell I e222
 Schnell N e347
 Schniewind B e230
 Schnitzbauer A e265, e316
 Schnitzbauer AA e262, e295, e317
 Schnitzler F e214, e215, e216
 Schob S e186
 Schoen MR e351
 Schoenberg M e264
 Scholta T e319, e320
 Scholten D e247
 Schölzchen J e304
 Schön M e336
 Schön MR e347
 Schönfels W von e284
 Schönhage S e382
- Schöning W e256, e317
 Schoon E e364
 Schoppmann S e342, e343
 Schorn S e240, e243, e244
 Schorsch T e194, e363
 Schott E e286, e310
 Schöttler A e347
 Schöttler J e345
 Schrader J e388
 Schramm C e227, e277, e278, e279, e312, e368
 Schreckenbach T e306
 Schreiber J e198
 Schreiber S e209, e213, e221
 Schröder D e208
 Schröder N e388
 Schröder W e193, e304, e306, e380
 Schroeder BO e199
 Schröfel P e311
 Schubert K e252
 Schubert S e217, e218
 Schuchmann M e286
 Schuh C e376
 Schuhmacher B e373
 Schüler P e361
 Schuller S e280
 Schulte am Esch J e194
 Schulte C e360
 Schultheiß M e273
 Schultheiss M e186
 Schultis H e232
 Schulz A e227
 Schulz C e298
 Schulz HG e343
 Schulz L e278
 Schulze Pellengahr S e284
 Schulze zur Wiesch J e289, e290
 Schulze M e391
 Schulze S e253
 Schulze W e194, e363
 Schumacher B e190, e247
 Schumacher FJ e384
 Schumann M e231
 Schuppan D e183, e231, e249, e252, e279, e282, e285, e310, e311
 Schwarzkopf K e269, e271, e275
 Schwarzkopf KM e185, e275
 Schweitzer A e213
 Schweizer U e360, e361
 Schwerdel D e238, e320
 Sebens S e321
 Sebode M e278
 Seefeldt CS e384
 Seefeldt S e341
 Seehofer D e186, e313
 Seelhoff A e361
 Seeliger H e304
 Seger R e294
 Seidensticker M e337
 SeidererNack J e221
 Seidlitz T e303
 Seif Amir Hosseini A e361
 Seifert AM e326
 Seifert L e326
 Seika P e240
 Seitz G e341
 Seitz T e216
 Selig L e372
 Semaan A e296, e302, e322, e333
 Sendler M e185
 Senkowski M e282, e285, e310
 Serfert Y e290, e291
 Settmacher U e266, e295, e312, e330
 Seufferelein T e237
 Seufferlein T e187, e205, e234, e238, e247, e255, e320, e321, e322, e324, e334
 Seuss H e193
 Seyfried S e346
 Shaker R e300

- Shoji KF e282
 Shrestha R e257
 Sick C e291
 Sick O e242
 Siebeck M e183, e200
 Siebler J e370, e376
 Siegmund B e202, e204, e216, e231, e301, e304
 Siemsen W e301
 Siersema PD e191
 Silberstein T e380
 Simon KG e288, e290, e291
 Singh A e209, e295
 Singh SK e283
 Sinn B e254, e259
 Sinning C e268
 Sipos B e370
 Sivanathan V e364
 Skieceviciene J e305
 Sklavounos P e255
 Skrobisch M e244
 Slobodkin I e329
 Slotta-Huspenina J e226
 Smits M e287
 Sohn M e363
 Söhn M e294
 Sommer F e199
 Sommer N e199
 Sommer U e303
 Sommerer I e326
 Song T e314
 Sonnenberg S e326
 Soukou S e232
 Soydemir M e328
 Spahn S e315
 Spampatti M e315
 Spee-Mayer C von e222
 Spengler U e269, e277, e286, e309
 Sperber K e212
 Spiekermann JD e384
 Spier I e192, e299, e303, e367
 Spink C e268
 Spinner CD e226, e245, e260
 Spitzner M e293
 Spivak I e281
 Splith K e254, e264
 Sprengel D e312
 Springfield C e312
 Sprinzel MF e264, e286
 Stadler M e308
 Stahr T e346
 Stallmach A e211, e214, e221, e263, e309, e381
 Stanescu-Siegmund N e320
 Stange DE e303
 Stange EF e203
 Stavrou G e295
 Steding K e212
 Steffen HM e312, e368
 Steffen I e337
 Steib CJ e254, e270
 Steiger K e236
 Stein H e239
 Stein J e188, e208, e214, e219, e221
 Stein K e344
 Stein U e301
 Steinacker J e320
 Steinbach F e183, e231, e279
 Steinert R e194, e260, e297
 Steinig J e350
 Steinke-Lange V e299
 Steins D e268
 Stephan AJ e338
 Stephan D e342, e343, e379
 Steponaitiene R e305
 Stepp H e227
 Sterneck M e263
 Stickel F e284
 Stiehl A e188
 Stiehr V e356
 Stier R e304
 Stiewe T e235
 Stimac S e383
 Stindt J e287
 Stintzing S e298
 Stippel D e382
 Stöckmann H e336
 Stockmann M e254, e257, e259, e349, e350
 Stodolski M e228
 Stoehr A e288, e290, e291
 Stokes CS e255
 Stoop TF e185
 Storz P e379
 Stöß C e253
 Stöver T e262
 Strand S e307
 Strassburg C e267, e268, e271, e277
 Strassburg CP e192, e246, e269, e299, e303, e317, e357, e359, e367
 Strate T e353
 Straub BK e307
 Stravodimos C e336
 Streetz K e196
 Stremmel W e219
 Strigli A e187, e199
 Strnad P e280, e281
 Strobel D e192, e193, e206
 Ströbel P e283, e338
 Ströhlein M e341
 Ströse AJ e236
 Stroux A e227
 Struck MF e352
 Strücker B e337
 Strum V e365
 Stubbe H e386
 Stückerle J e369
 Stüker D e360, e361
 Stumpf O e361
 Stunneck D e384
 Sturm A e221
 Sturm L e273
 Sucher R e277, e313
 Suchy C e371
 Suh YS e196
 Sulk S e189, e243
 Sunami Y e237
 Surov A e186
 Susser S e287
 Sydor S e314
 Sztwiertnia K e262
- T**
- Tabriz N e293
 Tacke F e282, e286
 Takoh J e195, e224
 Takoh JP e223, e225
 Tamelis A e227
 Tan M e242
 Tanaka T e323
 Tanay E e346, e348
 Tang P e253
 Tangermann P e231
 Tannapfel A e205, e208, e238, e331, e334
 Tappenbeck N e251
 Tasdogan A e187
 Tasset C e221
 Tatura M e296
 Taupitz M e184
 Tautenhahn M e266, e330
 Tegtbur U e212
 Teich N e213
 Teichmann JK e223
 Teller S e236, e325
 Tepasse PR e205
 Terzenbach R e286
 Teuber G e286, e291
 Teufel A e266, e312
 Theodoridou E e196
- Thieme R e300, e302, e304, e339, e340
 Thieringer F e364, e365, e366, e373
 Thimm E e234
 Thimme R e186, e204, e251, e273, e286, e287, e369
 Thomaidis P e341
 Thomaidis T e364
 Thomas D e267, e268, e316
 Thomas M e268, e298
 Thomaschewski M e300
 Thorgeirsson SS e307
 Thorns C e239
 Thrum K e265
 Thuß-Patience P e304
 Tian M e320
 Tieftrunk E e240, e243, e244
 Tiemann K e329
 Tiller M e344
 Timm J e288
 Timmer L e287
 Toex U e190
 Tontini G e367
 Touet A e256
 Töx U e368
 Trauner M e280, e281
 Trautwein C e280, e281, e282, e284
 Trebicka J e267, e268, e271, e277
 Treese C e301, e304, e306
 Trojan J e306, e316
 Trugenberger AK e205
 Trum S e363
 Tschada A e359
 Tschuschner A e308
 Tünnemann J e352
 Tuschl T e294
 Tyufekchieva S e258
 Tzatzarakis E e211, e345
 Tzschätzsch H e259
- U**
- Übel P e219
 Uder M e193
 Uhl W e236, e238, e242, e244, e248, e327, e328, e329
 Ullrich H e357, e358, e359
 Ullrich S e222
 Ulmer F e244
 Ulrich S e186
 Umutlu L e206, e207
 Ungermann E e309
 Urba M e305
 Uschner F e267
 Uslar V e293
 Uter W e215
 Uwe P e238
- V**
- Vahldiek J e314
 Valli PV e209
 van Beekum CJ e272
 van Bömmel F e310, e313
 Van der Aa A e221
 van der Kroft G e244
 van Geenen E e191
 van Gossun A e366
 van Heteret P e192, e367
 van Rijssen LB e185
 Vassilev G e346
 Vater A e264
 Velavan TP e319
 Veltzke-Schliker W e348, e362, e374
 Verburg FA e337
 Verheyen J e262
 Vermehren A e269
 Vermehren J e269, e289, e290, e291, e316
 Vermeire S e221
 Vetter M e378
 Vilchez Vargas R e314

- Villarroel Aguilera C e200
 Vilz TO e272
 Vissiennon C e187
 Vitali F e215, e370, e371, e376
 Vladimirov M e239
 Vlasenko D e374
 Vogel A e307
 Vogel T e240, e378, e387
 Vogeler M e312
 Vogelmann R e183
 Vogl TJ e262
 Vogt C e368
 Vollmar B e350
 Vollmer M e385
 vom Dahl S e234
 Von Delius S e365
 Vonderbeck D e351
 Voss J e280, e281
- W**
- Wabitsch M e345
 Wabitsch S e254, e256, e261, e264
 Wächter L e203
 Wachter N e335
 Wagner E e279
 Wagner J e389
 Wagner M e187
 Wagner-Golbs A e284
 Wahba R e381, e391
 Waidmann O e315, e316
 Walczak H e311
 Walczak P e219
 Waldschmidt D e314, e330
 Waldthaler A e368
 Walke M e256, e337
 Walker A e288
 Wallner I e280, e331
 Wallstabe I e348
 Walter B e189, e205, e353, e377
 Walter D e316
 Walther W e301
 Wandhöfer C e298
 Wandmacher M e295
 Wandrer F e274
 Wang B e253
 Wang J e199
 Wang S e274
 Wang TC e323
 Wang X e325
 Wangler J e391
 Wannhoff A e191, e319, e375, e377
 Wanzel M e235
 Weber A e245, e260
 Weber C e296
 Weber D e332
 Weber K e292, e336
 Weber L e187
 Weber M e211, e214, e381
 Weber S e227, e285
 Weber T e369
 Wedemeyer H e262, e263, e265, e273, e287, e288, e290, e291
 Wedi E e361, e366, e373
 Wegehaupt A e314
 Wegener L e253
 Wegner V e389
 Wehkamp J e199, e203
 Wehmeyer MH e268
 Wehner S e344
 Wehrmann S e312
 Weidemann J e348
 Weidhase L e276
 Weidinger C e202
 Weidner P e294, e296
 Weigand K e286, e356, e357
 Weigert A e275
 Weigert N e388
 Weigt J e318, e364
- Weiler N e262, e269
 Weiler-Normann C e278
 Weiling D e260
 Weimann A e348
 Weinmann A e264, e307
 Weiß C e184, e390
 Weise R e343
 Weißborn K e273
 Weismüller T e192, e303, e317, e367
 Weismüller TJ e246, e357, e359
 Weiss C e183, e324
 Weiss FU e185, e324
 Weiss KH e278, e281, e312, e319
 Weitz J e239, e243, e295, e301, e303, e326, e330, e332, e383, e390
 Weizsäcker F von e304
 Welker MW e262, e269
 Wellner U e185, e239, e241, e300
 Welsch C e271, e275
 Welsch T e239, e243, e303, e326, e330
 Welzel T e271, e289
 Welzel TM e273
 Wendler J e199
 Wendt S e233
 Weng H e274
 Weniger M e323, e328
 Wenserski L von e297
 Wenz T e288
 Werle J e249
 Werlich L e186
 Werner CR e370
 Werner J e194, e264, e265, e268, e298, e323, e324, e328, e338, e339
 Westhaus S e287
 Westhölter D e287
 Westphalen CB e323
 Weusten B e364
 Weyhe D e293
 Wichmann D e360, e361
 Wiebe B e213
 Wiedenmann B e278, e348, e350, e351, e362, e374
 Wiegering A e229, e389
 Wiegner R e205
 Wieland D e251
 Wiese D e235
 Wiesener V e302
 Wieser A e254, e270
 Wießner J e390
 Wiestler M e212
 Wilde A e278
 Wildgruber M e205
 Wildner D e206
 Wilfried R e307
 Wilhelm D e307, e387
 Wilhelm P e379
 Wilhelm T e211, e345
 Wilke R e383, e385
 Wilkens L e308, e319, e320
 Will U e189, e246
 Wille K e238
 Willeke F e342, e343, e379
 Willich C e256, e337
 Willuweit K e263, e265
 Wiltberger G e244
 Wimmer R e283, e315
 Windhof-jaidhauser IM e293
 Winkler S e252
 Winklmann T e261
 Winterfeld M von e301
 Wirjawan I e228
 Wiśniewski TT e368
 Wissniewski T e234, e235
 Witt A e268
 Witt L e323
 Witte M e350, e351
 Witte V e288
 Wittel U e327
- Wittel UA e242
 Wittenberg T e378
 Witt-Ramdohr M e321
 Wittstein K e308
 Wizenty J e254
 Wobar J e350
 Woditsch V e280, e281
 Wöhrle C e245
 Wolf E e183, e205
 Wolff HA e338
 Wolff S e297
 Wong FC e333
 Worm M e260
 Wörns MA e264, e273, e274, e285, e307
 Worst T e278
 Wosniok J e286
 Wottawa F e199
 Wünsch T e254, e259, e349
 Würstle S e245, e260
 Wyrwal D e253
- X**
- Xing J e308, e319, e320
 Xu L e314
 Xu P e345
- Y**
- Yang A e252
 Yang C e383
 Ye L e308, e315
 Yel I e262
 Yin S e296
 Yokosuka O e314
 Yuan X e274
 Yulis M e201
 Yurttas C e341
- Z**
- Zakrzewski F e303
 Zander T e305
 Zarras K e228, e261, e387, e389
 Zeisig S e243
 Zeißig S e205
 Zeissig S e187, e189, e199
 Zeissig Y e199
 Zeitz J e263
 Zeller K e186, e276
 Zemke J e280, e331
 Zenouzi R e277, e278
 Zentel R e252
 Zeuzem S e185, e246, e262, e269, e271, e275, e286, e288, e289, e290, e291, e315, e316
 Zhan T e193, e295, e334
 Zhang J e254, e270
 Zhang Q e326
 Zhou D e201
 Zhu CC e196
 Zhu W e209
 Zibert A e250
 Ziegler N e332, e333
 Zielinski V e239
 Ziesch A e315
 Zimmer J e339
 Zimmer V e227
 Zimmermann H e247
 Zimmermann T e222, e263, e264, e288, e365, e366, e373
 Zipprich A e248
 Zirngibl H e225, e228, e292, e389
 Zischka H e281, e283
 Zizer E e187, e255, e286, e342
 Zoller H e281
 Zoller WG e335
 Zopf Y e212
 Zorron R e348, e362, e374
 Zuber-Jerger I e356, e357
 Zundler S e215
 Zvingelis G e386