

# 51. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e. V.

**Datum/Ort:**

20.–21. Juni 2024, Marktberdorf

**Tagungspräsident:**

Prof. Dr. Helmut Diepolder, Kaufbeuren

## Top Abstracts

### TA1 Entwicklung der Antikörpertiter vor und nach der dritten Impfung gegen SARS-CoV-2 bei immunsupprimierten Patienten und Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

**Autorinnen/Autoren** J. M. Classen, A. Muzalyova, C. Römmele, S. Nagl, A. Ebigbo, H. Messmann, E. Schnoy

**Institut** Innere Medizin und Gastroenterologie, Universitätsklinikum Augsburg

**DOI** 10.1055/s-0044-1785605

**Einleitung** Patienten und Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die eine immunsuppressive Therapie erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion zu entwickeln. Insbesondere eine Therapie mit Steroiden ist als Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer Covid-Infektion bekannt. Eine Auffrischungsimpfung alle 12 Monate wird derzeit für immunsupprimierte Patienten und Patientinnen empfohlen. Ziel dieser Studie war es, die Entwicklung von Antikörpern bei immunsupprimierten Patienten mit CED im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen und die Wirkung verschiedener immunmodifizierender Therapien auf die Höhe der Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörperspiegel vor und nach einer dritten Impfung gegen SARS-CoV-2 zu ermitteln.

**Methodik** Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit einem retrospektiven Beobachtungsdesign. Wir nahmen einundsiebzig Patienten und Patientinnen mit CED in unsere "CED-Gruppe" auf und glichen die Daten nach dem Propensity-Score mit 71 gesunden Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen unseres Krankenhauses ab, die als Kontrollgruppe dienten. Beiden Gruppen wurde zu festgelegten Zeitpunkten vor und nach der dritten Auffrischungsimpfung Blut entnommen, um die Höhe der Antikörpertiter zu bestimmen. Wir untersuchten den Einfluss verschiedener Immunsuppressiva und Biologika auf die Antikörperspiegel in der CED-Gruppe. Beide Gruppen erhielten einen begleitenden Fragebogen.

**Ergebnisse** Alle Patienten und Patientinnen der CED-Gruppe (n = 71, 100 %) erhielten eine immunmodulatorische Therapie. Die Blutproben wurden im Durchschnitt 180,8 Tage nach der ersten Impfung in der IBD-Gruppe und 177,01 Tage nach der ersten Impfung in der Kontrollgruppe entnommen, um den Antikörperspiegel vor der dritten Impfung zu messen. Der mittlere Antikörperspiegel vor der dritten Impfung betrug 2421,49 U/ml (Standardabweichung [SD]: 1011,489) in der CED-Gruppe. In der CED-Gruppe war der Antikörpertiter nicht signifikant niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe (p = 0,088). Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des Antikörperspiegels. Patienten und Patientinnen mit TNF-alpha-Blockern hatten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant niedrigere Antikörpertiter (p = 0,011). Im Gegensatz dazu hatten

Patienten und Patientinnen mit einer Integrin-Inhibitor-Therapie signifikant höhere Antikörper-Titer (p = 0,003) als die Kontrollgruppe. Die Einnahme von Interleukin-Inhibitoren, Steroiden oder Mesalazin hatte keinen Einfluss auf die Höhe der Antikörper.

Nach der dritten Impfung wurde bei allen Patienten und Patientinnen der CED-Gruppe ein Anstieg der Antikörpertiter festgestellt. Der mittlere Antikörperspiegel betrug nach der dritten Impfung 2421,49 U/ml (SD: 383,823).

**Fazit** Insgesamt konnten wir bei allen Patienten und Patientinnen mit CED einen Antikörpertiter feststellen, der im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nicht signifikant niedriger war, auch nicht nach 177 Tagen nach der ersten Impfung trotz immunmodulatorischer Therapie. Patienten und Patientinnen, die TNF-alpha-Blocker einnahmen, hatten signifikant niedrigere Antikörperspiegel. Die Auffrischungsimpfung führte bei CED-Patienten und Patientinnen zu einem Anstieg der Antikörperspiegel. Die SARS-CoV-2-Impfung war sicher und gut verträglich und bei CED-Patienten und Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gleichermaßen wirksam.

### TA2 Circulating miRNA with predictive value in patients with hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab/bevacizumab

**Autorinnen/Autoren** K. Schondorff<sup>1</sup>, B. Hobeika<sup>1</sup>, D. Rössler<sup>1,2</sup>, H. Hirner-Eppeneder<sup>3</sup>, M. Heide<sup>4</sup>, O. Weigert<sup>4,5</sup>, I. Piseddu<sup>1</sup>, A. Philipp<sup>1</sup>, A. Geier<sup>6</sup>, F. Reiter<sup>5,6</sup>, O. Öcal<sup>3</sup>, C. M. Lange<sup>1</sup>, C. Mogler<sup>7</sup>, H. Török<sup>1</sup>, M. Seidensticker<sup>3</sup>, E. N. De Toni<sup>1,2,5</sup>, J. Ricke<sup>3</sup>, J. Mayerle<sup>1</sup>, M. Alunni Fabbroni<sup>3</sup>, N. Ben Khaled<sup>1,2,5</sup>

**Institute** 1 Department of Medicine II, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany; 2 Bavarian Cancer Research Center (BZKF), Erlangen, Germany; 3 Department of Radiology, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany; 4 Department of Medicine III, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany; 5 German Cancer Consortium (DKTK), partner site Munich, Munich; 6 Division of Hepatology Department of Medicine II, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany; 7 Institute of Pathology, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany

**DOI** 10.1055/s-0044-1785606

**Einleitung** Resistance to immune checkpoint inhibitor (ICI) therapies is common among patients with hepatocellular carcinoma (HCC) [1]. MicroRNA (miRNA), small non-coding RNA transcripts, are involved in post-transcriptional gene silencing and can influence immune checkpoint expression of cancer and immune cells. This study aims to assess the role of circulating miRNA in ICI resistance in HCC.

**Material und Methodik** Patients with HCC treated with atezolizumab/bevacizumab and available baseline blood samples were screened and classified according to their objective response in the first staging into early responders and progressors. Global profiling of around 1000 circulating miRNA in the blood was conducted in a discovery cohort (n = 12) and differentially expressed (DE)

candidate miRNA were identified ( $p < 0.05$ ). DE miRNA were subjected to miRNA enrichment analysis.

**Ergebnisse** We identified miRNA with reliable differential expression between early responders and progressors treated with atezolizumab/bevacizumab. Baseline characteristics among both groups were similar. miRNA enrichment analysis revealed that differentially expressed miRNA were involved in regulating T-cell function, suggesting that the identified miRNA could be reflective of ICI-resistance mechanisms in HCC.

**Zusammenfassung** Circulating miRNA may predict treatment resistance in HCC patients treated with atezolizumab/bevacizumab. To validate this hypothesis, the identified miRNA will be investigated in an expanded cohort.

#### Literatur

[1] Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 382 (20): 1894–905

### TA3 Prostata-Spezifisches Membran Antigen (PSMA)-gerichtete Theranostik in neuroendokrinen Neoplasien – Initiale Ergebnisse der GI-PSMA Phase II Studie

**Autorinnen/Autoren** A. Weich<sup>1,2</sup>, S. E. Serfling<sup>2,3</sup>, A. K. Buck<sup>3</sup>, T. A. Bley<sup>4</sup>, A. Meining<sup>1,2</sup>, H. Einsele<sup>1</sup>, M. Scheurlen<sup>1,2</sup>, T. Higuchi<sup>3,5</sup>, R. A. Werner<sup>2,3,6</sup>

**Institute** 1 Lehrstuhl für Gastroenterologie, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg; 2 NET-Zentrum Würzburg, European Neuroendocrine Tumor Society Center of Excellence (ENETS CoE), Universitätsklinikum Würzburg; 3 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg; 4 Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg; 5 Medizinische Fakultät, Zahnmedizin und Pharmakologie, Universität Okayama, Japan; 6 The Russell H Morgan Department of Radiology and Radiological Sciences, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, USA.

DOI 10.1055/s-0044-1785607

**Einleitung** Es sollen die vorläufigen Ergebnisse zu Prostata-Spezifischem Membran Antigen (PSMA)-gerichteter Theranostik in gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien im Rahmen einer monozentrischen Phase II Studie vorgestellt werden (“GI-PSMA”, NCT05547919).

**Material und Methodik** In der vorliegenden Interimsanalyse berichten wir über 11 Patienten mit GEP-NEN (G1, 1/11 [9%]; G2, 5/11 [45.5%]; G3, 2/11 [18.2%]; neuroendokrines Karzinom [NEC], 3/11 [27.3%]). Alle Patienten erhielten im Rahmen des initialen Stagings eine [18F]PSMA-1007-PET/CT und eine [18F]FDG-PET/CT. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Bildgebungen therapienaiv. Anschließend wurde die diagnostische Aussagekraft der PSMA-PET/CT auf Patienten- und Läsionsebene evaluiert und die spezifische Traceraufnahme in den Tumorabsiedelungen untersucht. Um das theoretische therapeutische Potential auszuloten wurden zusätzlich drei Dosimetrien über 96h in Patienten durchgeführt, die alle zugelassenen Therapieoptionen ausgeschöpft hatten.

**Ergebnisse** Alle 11 Patienten (100%) waren in beiden Bildgebungen positiv. Auf Läsionsebene wurden 32 konkordante Tumorabsiedelungen mit Traceraufnahme sowohl im FDG-PET/CT als auch im PSMA-PET/CT abgebildet. Weitere 20 Läsionen waren FDG(-)/PSMA(-) und 8 Tumormanifestationen waren lediglich im FDG-PET/CT abbildbar und nicht im PSMA-PET/CT. Die tumor-to-background-ratios im PSMA-PET/CT waren denen im FDG-PET/CT überlegen ( $14.7 \pm 9.7$  vs  $10.3 \pm 56.12$ ;  $P = 0.2$ ), woran sich eine bessere Kontrastierung in der klinischen Auswertung festmachen lässt. In den durchgeführten Dosimetrien zeigte sich in allen 3 Patienten ein schneller “wash-out” bereits 4h nach Applikation von <sup>177</sup>Lu-labeled PSMA.

**Zusammenfassung** PSMA-PET/CT lieferte im Vergleich zur leitliniengerechten Bildgebung in aggressiven GEP-NEN eine deutlich überlegene diagnostische Schärfe. Die vorläufigen Dosimetrien zeigen einen frühzeitigen “wash-out”, was gegen die Anwendung einer PSMA gerichteten Radioligandentherapie in diesen Tumoren spricht.

### TA4 Unraveling the Intricacies of IBD: Insights into TIM1 and TIM3 Surface Proteins and their Intracellular Signaling Pathways in View of a Possible Treatment

**Autorinnen/Autoren** 1,2,5, M. Gabel<sup>1,2,5</sup>, M. F. Neurath<sup>3,4</sup>, B. Weigmann<sup>1,2</sup>

**Institute** 1 Medizin 1, Forschungscampus, Universitätsklinikum Erlangen;

2 Medical Immunology Campus Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; 3 Medizin 1, Universitätsklinikum Erlangen;

4 Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI); 5 These authors are equal

contributors to this work and designated as co-first authors

DOI 10.1055/s-0044-1785608

**Introduction** The T cell immunoglobulin and mucin domain (TIM) receptors TIM1 and TIM3 are associated with T helper cells and act co-stimulatory or co-inhibitory respectively, leading to either T cell activation or apoptosis<sup>1-3</sup>. TIM proteins have been linked to the development of autoimmune disorders and inflammatory bowel disease (IBD)<sup>4-7</sup>. However, their specific role in IBD is still unexplained. Here, we investigate the possible connectivity between TIM receptors and the intracellular IL-2 inducible tyrosine kinase (ITK) in context with inflammation and colitis. ITK plays a crucial role as a regulator of T cell immune responses and is known as a driver of inflammation in ulcerative colitis<sup>8</sup>. We hypothesize that inhibition of TIM1 and stimulation of TIM3 prevents or improves the colitis outcome by influencing the ITK signaling pathway. The divergent effects of TIM1 and TIM3 on T cells make them a pivotal consideration in the context of ITK signaling and its association with IBD.

**Material and methods** Lamina propria mononuclear cells (LPMCs) and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from IBD patients and murine intestine samples were analyzed for the expression of TIM proteins. Furthermore, we tested the effects of stimulatory and inhibitory agents of TIM1 and TIM3 on intracellular ITK signaling. In vivo treatment with neutralizing antibodies against TIM receptors and mice with functional knockouts were used to decipher the role of TIM1 and TIM3 on induced colitis. Disease outcomes were evaluated through mini-endoscopy, in vivo imaging systems, and histological scoring. Overall, various methods such as FACS, ELISA, immunofluorescence staining, and qPCR were applied for a comprehensive analysis.

**Results** PBMCs from IBD patients showed no difference in TIM1 and TIM3 expression compared to healthy controls, whereas LPMCs from IBD patients showed elevated TIM protein levels on T cells in inflamed tissue compared to not inflamed areas. Similarly, a rise of TIM protein expression could be detected in inflamed tissue from mice and stimulated murine LPMCs. Blocking ITK counteracted this effect in isolated CD4+ T cells. Furthermore, ITK activation could be downregulated by stimulating TIM3, whereas stimulating TIM1 enhanced ITK activity. Treatment with an antagonistic antibody against TIM1 showed beneficial effects in experimental colitis models. Moreover, knocking out TIM3 exacerbated colitis severity in vivo and led to increased pITK levels in vitro in LPMCs [1–8].

**Summary** IBD patients, who have failed conventional therapies such as CsA or anti-TNF-Ab, require targeted therapeutic approaches that for example can inhibit the intracellular ITK signaling cascade. Here, we were able to show that TIM1 and TIM3 receptors in particular are promising targets for future specialized medication treating IBD. However, further research is required.

#### Literatur

[1] de Souza A.J. et al. T cell Ig and mucin 1 (TIM-1) is expressed on in vivo-activated T cells and provides a costimulatory signal for T cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102 (47): p. 17113–17118

[2] Umetsu S.E. et al. TIM-1 induces T cell activation and inhibits the development of peripheral tolerance. *Nature Immunology* 2005; 6 (5): p. 447–454

[3] Anderson A.C., Joller N., Kuchroo V.K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity* 2016; 44 (5): 989–1004

- [4] Zhang R. et al. Association between T-Cell Immunoglobulin and Mucin Domain 3 (TIM-3) genetic polymorphisms and susceptibility to autoimmune diseases. *Immunological Investigations* 2019; 48 (6): p. 563–576
- [5] Meyers J.H. et al. The TIM gene family regulates autoimmune and allergic diseases. *Trends in Molecular Medicine* 2005; 11 (8): p. 362–369
- [6] Yan K. et al. Immuno-modulatory mechanism of T cell immunoglobulin mucin-1 antibody in experimental colitis induced by dextran sulfate sodium. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017; 10 (4): p. 6548–6557
- [7] Shi F. et al. Dysregulated Tim-3 expression and its correlation with imbalanced CD4 helper T cell function in ulcerative colitis. *Clinical Immunology* 2012; 145 (3): p. 230–240
- [8] Lechner K. et al. Targeting of the Tec Kinase ITK Drives Resolution of T Cell-Mediated Colitis and Emerges as Potential Therapeutic Option in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021; 161 (4): p. 1270. +

## TA5 Purtscher-Retinopathie als seltene Komplikation einer akuten Pankreatitis

Autorinnen/Autoren N. Egenolf<sup>1</sup>, G. Freißler<sup>2</sup>, F. Gundling<sup>1</sup>

Institute 1 Medizinische Klinik II, Klinikum am Bruderwald, Sozialstiftung Bamberg; 2 Facharzt für Augenheilkunde, Bamberg

DOI 10.1055/s-0044-1785609

**Hintergrund** Die akute Pankreatitis ist eine häufige stationäre Aufnahmeindikation in der Gastroenterologie. Eine seltene assoziierte Komplikation stellt die Purtscher-Retinopathie (Synonym: Purtscher-like Retinopathy) dar, bei der durch eine Mikroembolisierung der retinalen Gefäße die Gefahr der Erblindung besteht.

**Fallbericht** Ein 50-jähriger männlicher Patient stellte sich mit starken epigastrischen Schmerzen seit dem Morgen, begleitet von Völlegefühl und Schüttelfrost, in der Notaufnahme vor. In der klinischen Untersuchung fiel ein geblähtes Abdomen mit ubiquitärem Druckschmerz mit punctum maximum im Epigastrium auf. Laborchemisch zeigte sich eine erhöhte Lipase von 1097 U/l bei geringfügig erhöhten Entzündungswerten. CT-grafisch stellte sich eine akute exsudative Pankreatitis mit mäßigem Vier-Quadranten-Aszites dar. Ein Anhalt für eine biliäre Genese, einen tumorsuspekten Befund oder eine lokale Komplikation ergab sich nicht. Bei regelmäßigem Alkoholabusus handelte es sich am ehesten um eine äthyltoxische Genese. Am Tag nach der stationären Aufnahme gab der Patient eine akute Visusverschlechterung sowie braune Flecken auf beiden Augen beim Sehen an. In der Funduskopie und optischen Kohärenztomographie stellten sich peripapillär beidseits ausgedehnte frische Cotton-wool-Herde und Ödeme der Fovea centralis dar. Im zwischenzeitlichen Verlauf war die Lipase rückläufig und die akute Pankreatitis klinisch unter der Therapie mit intensiver intravenöser Flüssigkeitssubstitution sowie schmerzadaptierter Analgesie mit Metamizol und Piritramid gebessert. Das Sehvermögen besserte sich spontan [1–6].

**Diskussion und Schlussfolgerung** Die akute Pankreatitis, insb. äthyltoxischer Genese, kann als seltene systemische Komplikation Mikroinfarkte der inneren Netzhautschichten hervorrufen, die zu einer plötzlichen Erblindung führen können. Die Entwicklung des Visus kann im Verlauf stark variieren. Bis zum Jahr 2023 wurden weltweit nur 47 Fälle einer Pankreatitis-assoziierten Purtscher-Retinopathie mit am häufigsten äthyltoxischer Genese der Pankreatitiden dokumentiert<sup>2</sup>. Eine Korrelation zum Schweregrad der Pankreatitis konnte bislang nicht festgestellt werden<sup>3</sup>, wobei das Auftreten einer Purtscher-ähnlichen Retinopathie bei einer schweren akuten nekrotisierenden Pankreatitis auf ein folgendes Multiorganversagen und eine schlechte Prognose hinweisen kann<sup>4</sup>. Ein Therapieansatz besteht in der Verabreichung hochdosierter Corticosteroide<sup>5</sup>, wobei bislang kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zu Patienten ohne spezifische Behandlung nachgewiesen wurde<sup>6</sup>. Die Behandlung der Grunderkrankung sollte an erster Stelle stehen.

### Literatur

- [1] Agrawal A, McKibbin MA. Purtscher's and Purtscher-like retinopathies: a review. *Surv Ophthalmol* 2006; 51 (2): 129–36

- [2] Almpani M, Ghannam F, Roldan AM, Walger M, Mishra S. Purtscher-like Retinopathy in a Patient with Acute Pancreatitis: A Case Report and Literature Review. *Brown Hospital Medicine* 2023; 2 (2):
- [3] Carrera, Clayton Rocha Lara, et al. "Purtscher-like retinopathy associated with acute pancreatitis." *Sao Paulo Medical Journal* 123: 2005; 289–291
- [4] Holló G et al. "Retinopathy of pancreatitis indicates multiple-organ failure and poor prognosis in severe acute pancreatitis." *Acta ophthalmologica* 1994; 72 (1): 114–117
- [5] Wang A, Yen M, Liu J. Pathogenesis and Neuroprotective Treatment in Purtscher's Retinopathy. *Japanese J Ophthalmol* 1998; 42: 318–22
- [6] Miguel AI, Henriques F, Azevedo LF, Loureiro AJ, Maberley DA. Systematic review of Purtscher's and Purtscher-like retinopathies. *Eye (Lond)* 2013; 27 (1): 1–13

## TA6 Akuter Leberschaden bei hämophagozytischer Histiolympozytose aufgrund einer viszerale Leishmaniose – Ein möglicherweise häufiger werdendes Krankheitsbild

Autorinnen/Autoren A. Benesic<sup>1</sup>, C. Mogler<sup>2</sup>, J. Dresel<sup>1</sup>

Institute 1 Gastroenterologisches Zentrum Krankenhaus GmbH Weilheim-Schongau; 2 Pathologisches Institut der TU München

DOI 10.1055/s-0044-1785610

**Einleitung** Die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) stellt ein seltenes, potenziell lebensbedrohliches Hyperinflammationssyndrom dar [1]. Wir berichten den Fall eines 66-jährigen Patienten, der aufgrund unklarer Leberwerterhöhung, Hepatosplenomegalie, Gewichtsverlust und Fieberschüben seit 3 Wochen in unserer Klinik vorgestellt wurde.

**Material und Methodik** Es erfolgte eine umfassende Abklärung mittels Laborchemie, Virologie, Mikrobiologie und Autoimmundiagnostik. Neben Sonographie, Schnittbildgebung und Endoskopie wurden eine Leberbiopsie und eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt.

**Ergebnisse** Befunde: 66-jähriger Patient in reduziertem AZ und gutem EZ (167cm, 68kg), RR126/87mmHg, Puls 102/min, Temp.: 38.2 °C. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Infektion mit HIV oder Hepatitisviren. Auffällig war eine EBV-Reaktivierung. Autoimmundiagnostik, Malignomsuche und Diagnostik bzgl. Seltenerer bakterieller Infektionen war negativ. In der Leberbiopsie zeigte sich eine granulomatöse Hepatitis. Bei Hyperferritinämie (max. 7.700µg/l), Bizytopenie (Thrombozyten 46G/l, Leukozyten 2.6G/l), Fieber bis 39 °C, Hypertriglyceridämie (230mg/dl) und Leberwerterhöhung (AST 126U/l) wurde bei positivem H-Score (> 200) der V.a. eine HLH gestellt und es erfolgte eine Knochenmarkspunktion zum Ausschluss Lymphom. Bei positiver Leishmanien-Serologie erfolgte die Gabe von liposomalem Amphotericin B. Hierauf entfieberte der Patient prompt. Drei Monate später zeigt sich der Patient deutlich beschwerdegebessert, fieberfrei und mit normalisierten Laborparametern.

**Zusammenfassung** Die hämophagozytische Lymphohistiozytose ist ein seltenes aber potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild, gekennzeichnet durch Hyperferritinämie, Hepatosplenomegalie, Leberwerterhöhung, Fieber und Zytopenien [2]. Im Vorgestellten Fall war Auslöser eine viszerale Leishmaniose, welche der Patient wahrscheinlich im Rahmen einer Griechenlandreise erworben hat. In der deutschen Registerstudie (2010-2017) [2], war die Leishmaniose in 3 von 137 Fällen (2.2%) Auslöser einer HLH. Neuere Daten suggerieren, dass mit den steigenden Temperaturen auch im Mittelmeerraum vermehrt mit Infektionsfällen zu rechnen ist [3], so dass diese seltene Differentialdiagnose in Zukunft womöglich auch in Deutschland zunehmend zu beachten sein wird.

### Literatur

- [1] *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2021; 116 (2): 129–134
- [2] *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146 (4): 1065–1077
- [3] *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20 (3): 1656

## Klinisch orientierte Forschung

### K1 Vedolizumab blockiert die $\alpha 4\beta 7$ -Integrin vermittelte T-Zell-Adhäsion an MAdCAM-1 bei mikroskopischer Colitis

**Autorinnen/Autoren** L. Besendorf<sup>1</sup>, T. M. Müller<sup>1,2</sup>, C.-I. Geppert<sup>3</sup>, I. Schneider<sup>1</sup>, L. Mühl<sup>1</sup>, I. Atreya<sup>1,2</sup>, F. Vitali<sup>1,2</sup>, R. Atreya<sup>1,2</sup>, M. F. Neurath<sup>1,2</sup>, S. Zundler<sup>1,2</sup>

**Institute** 1 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen;  
2 Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI), Universitätsklinikum Erlangen;  
3 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen  
**DOI** 10.1055/s-0044-1785611

**Einleitung** Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind zwei chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), bei denen der anti- $\alpha 4\beta 7$  Integrin-Antikörper Vedolizumab in Phase III Studien bereits eine gute Wirksamkeit zeigte und auch unter realen Bedingungen schon erfolgreich eingesetzt wurde. Vereinzelt wurde Vedolizumab auch bei anderen Formen der CEDs verwendet, unter anderem auch bei der Behandlung von mikroskopischer Colitis (MC). Allerdings wurden die Wirkmechanismen von Vedolizumab bei MC noch nicht untersucht. Daher war es unser Ziel, in dieser Arbeit im Rahmen einer Kohortenstudie mit MC-Patienten, die am Universitätsklinikum Erlangen in Behandlung sind, die Expression und funktionelle Rolle von gut-homing-Integrinen, insbesondere des  $\alpha 4\beta 7$ -Integrins zu erforschen.

**Material und Methodik** Wir untersuchten mithilfe von Durchflusszytometrie die Expression von gut-homing-Integrinen auf T-Zellen von Patienten mit MC und verglichen diese mit gesunden Kontrollen. Um die Funktion des  $\alpha 4\beta 7$ -Integrins bei MC und das Potenzial von Vedolizumab dieses zu blockieren zu analysieren, verwendeten wir dynamische Adhäsionsassays und Transmigrationsassays. Außerdem beschreiben wir zwei klinische Fälle von Patienten mit MC, die mit Vedolizumab behandelt werden.

**Ergebnisse** Es kann ein spezifisches Profil an gut-homing-Markern auf T-Zellen von MC Patienten ausgemacht werden. Das  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin führt zu einer festen Adhäsion der T-Zellen an MAdCAM-1 und unterstützt die Transmigration. Vedolizumab kann diese beiden Prozesse unterbinden. In zwei Fällen von MC beobachteten wir einen Rückgang der klinischen Symptome sowie eine Verbesserung der histologischen Befunde unter Vedolizumab-Therapie.

**Zusammenfassung** Unsere Daten weisen darauf hin, dass  $\alpha 4\beta 7$  das Homing von T-Zellen in den Darm bei MC vermittelt und dass Vedolizumab auf Zellebene die Funktion von  $\alpha 4\beta 7$  bei MC blockiert. Somit liefern wir mechanistische Hinweise, die Vedolizumab als vielversprechende Therapieoption für MC unterstützen.

**Interessenskonflikt** Markus F. Neurath hat als Berater für Pentax, Giuliani, MSD, Abbvie, Janssen, Takeda und Boehringer fungiert. Sebastian Zunder erhielt Honorare von Takeda, Roche, Galapagos, Ferring, Lilly und Janssen. Markus F. Neurath und Sebastian Zundler erhielten Forschungsunterstützung von Takeda, Shire (Teil von Takeda) und Roche. Die übrigen Autoren deklarieren keine Interessenskonflikte.

### K2 Anwendungsbeobachtung eines neuen Systems der endoskopischen Handnaht

**Autorinnen/Autoren** M. W. Scheppach, S. Nagl, J. Classen, H. Messmann, A. Ebigbo  
**Institut** 3. Medizinische Klinik – Gastroenterologie, Universitätsklinikum Augsburg  
**DOI** 10.1055/s-0044-1785612

**Einleitung** Mit dem Ziel der Adaptation der chirurgischen Naht für die gastrointestinale (GI) Endoskopie wurden mehrere Methoden des endoskopischen Wundverschlusses entwickelt. Defekte unter 30mm Größe können mit konventionellen Through-the-Scope Clips oder Over-the-Scope Clips verschlossen

werden. Für größere Defekte können Techniken unter Nutzung von konventionellen Clips (Clip-and-line Technik, Clip-and-loop Technik) oder speziell entwickelte Nahtapparate (z.B. Overstitch™, Apollo Endosurgery) eingesetzt werden. Die endoskopische Handnaht (EHN) mit dem SuturoArt™ System (Olympus) ist eine neue Technik für den Verschluss von Wunden im Gastrointestinaltrakt, die auf einer kontinuierlichen nicht verknöteten Naht unter Nutzung eines through-the-scope Nadelhalters und eines mit Widerhaken ausgestatteten Fadens basiert. Ziel dieser Studie ist die Evaluation der Anwendbarkeit von SuturoArt für verschiedene Indikationen und in verschiedenen Lokalisationen des GI-Traktes.

**Methoden** Der technische Erfolg, sowie die Nahtgeschwindigkeit aller durchgeführten EHN-Fälle am Universitätsklinikum Augsburg vom 01.06.2023 bis zum 31.12.2023 wurden retrospektiv ermittelt. Der technische Erfolg wurde als kompletter Verschluss des Mukosadefekts beziehungsweise die visuell stabile Befestigung der Zielstruktur definiert. Weiterhin wurden periinterventionelle Komplikationen ermittelt.

**Ergebnisse** Es wurden 19 EHN-Prozeduren bei 17 Patienten (mittleres Alter 54,9 Jahre, Standardfehler [SEM] 4,2 Jahre, männlich 53% [n = 9]) durchgeführt. Die EHN war in 78,9% (n = 15) technisch erfolgreich. Die Nahtprozedur dauerte im Mittel 40,0 Minuten (SEM 3,1 Minuten), ein einzelner Stich dauerte 3,3 Minuten (SEM 0,2 Minuten). In einem konstanten Team aus Endoskopiker und Assistent fiel die Zeit pro Stich innerhalb von 8 Prozeduren von über 5 Minuten auf nahe 2 Minuten ab. Es wurden keine schwerwiegenden Komplikationen beobachtet, die auf die EHN-Prozeduren zurückzuführen waren.

**Zusammenfassung** Die EHN war in dieser Studie für unterschiedliche Indikationen und in verschiedenen Lokalisationen des GI-Traktes anwendbar ohne dass relevante auf die EHN zurückzuführende Komplikationen beobachtet wurden. Weiterhin zeigte sich eine Lernkurve mit einer Reduktion der Stichzeit um mehr als 100% in weniger als 10 Prozeduren. In weiteren Studien könnte ein möglicher Effekt der EHN auf die Komplikationsrate von endoskopischen Resektionen erforscht werden.

**Interessenskonflikte** MH: Olympus (Förderung, Honoraria), Apollo Endosurgery (Kooperation) Alle anderen Autoren geben keine Interessenskonflikte an.

### K3 Early mortality in atezolizumab/bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma: European, real-world study

**Autorinnen/Autoren** A. Philipp<sup>1</sup>, Ignazio Piseddu<sup>1, 10</sup>, L. S. Jochheim<sup>2</sup>, K. Boettcher<sup>3</sup>, B. Scheiner<sup>4</sup>, F. Sinner<sup>5</sup>, S. J. Gairing<sup>6</sup>, B. Hobeika<sup>1</sup>, D. Rössler<sup>1</sup>, O. Öcal<sup>7</sup>, D. Anz<sup>1</sup>, K. Berger<sup>8</sup>, C. Schulz<sup>1</sup>, A. Geier<sup>9</sup>, M. Alunni-Fabbroni<sup>7</sup>, J. Ricke<sup>7</sup>, U. Ehmer<sup>3</sup>, M. Venerito<sup>5</sup>, F. Foerster<sup>6</sup>, M. Pinter<sup>4</sup>, C. M. Lange<sup>1</sup>, J. Mayerle<sup>1</sup>, E. N. De Toni<sup>1</sup>, F. P. Reiter<sup>9</sup>, N. Ben Khaled<sup>1, 10</sup>

**Institute** 1 Department of Medicine II, University Hospital, LMU Munich; 2 Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen; 3 Internal Medicine II, Klinikum rechts der Isar, TU Munich; 4 Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna; 5 Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Otto-von-Guericke University Hospital Magdeburg; 6 Department of Medicine I, University Medical Center of the Johannes-Gutenberg University Mainz; 7 Department of Radiology, University Hospital, LMU Munich; 8 Department of Medicine III, University Hospital, LMU Munich; 9 Division of Hepatology, Department of Medicine II, University Hospital Würzburg; 10 These authors contributed equally

**DOI** 10.1055/s-0044-1785613

**Einleitung** Resistance to atezolizumab/bevacizumab (atezo/bev) is common among patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and a relevant proportion of patients experiences treatment-related toxicity [1, 2]. Given these outcomes, it is essential to identify patients who are not likely to benefit from treatment with atezo/bev. This study aims to analyze the frequency and risk factors of early mortality (EM) in HCC patients treated with atezo/bev.



**Material und Methodik** This observational, retrospective study uses data from a large, European real-world cohort. EM was defined as death from any cause within 90 days of treatment initiation. Uni- and multivariable logistic regression analysis was used to identify clinical and laboratory parameters associated with EM.

**Ergebnisse** 334 patients with unresectable HCC treated with first-line atezolizumab and sufficient follow-up of 90 days were included. EM rate in the cohort was 18.7%. Median survival in the cohort was 12.0 months (95% CI 10.2 – 15.2 months). In the EM cohort, a lower proportion of patients with preserved liver function (Child-Pugh [CP] A: 46.8% in EM cohort versus 76.9%,  $p < 0.001$ ) and BCLC stage B could be observed (11.3% in EM cohort versus 23.2%,  $p = 0.04$ ), while CP C (23.4% in EM cohort versus 1.0%,  $p < 0.001$ ) and BCLC D (17.7% in EM cohort versus 1.8%,  $p < 0.001$ ) were significantly more frequent. The strongest predictor of EM was moderate to severe liver disease in univariate analysis, as reflected by surrogates of impaired liver function such as CP B (OR 2.7,  $p = 0.007$ ), CP C (OR 37.0,  $p < 0.001$ ), ALBI grade 2 / 3 (OR 12.0,  $p = 0.02$  / OR 120.0,  $p = 0.002$ ), high MELD score (OR 1.3,  $p = 0.002$ ), high bilirubin (OR 4.5,  $p = 0.008$ ), and low albumin (OR 7.0,  $p = 0.003$ ). CPS B and C remained significant risk factors after adjusting for other variables (CPS B: OR 2.8,  $p = 0.008$ , CPS C: OR 41.0,  $p < 0.001$ ). Other significant risk factors of EM included prior variceal bleeding (OR 4.7,  $p = 0.006$ ), high leucocyte count (OR 1.3,  $p = 0.02$ ), and high neutrophil count (OR 1.4,  $p = 0.02$ ).

**Zusammenfassung** EM is frequent in patients with HCC treated with atezolizumab. Significant risk factors for early death involved impaired liver function and elevated biomarkers of inflammation, but not reduced performance status, age or characteristics of advanced cancer such as extrahepatic spread, macrovascular invasion, or elevated AFP.

**Interessenskonflikt** NBK has received reimbursement of meeting attendance fees and travel expenses from Eisai and a lecture honorarium from Falk and AstraZeneca. FPR has received honoraria for lectures and travel support from the Falk Foundation, Gilead, Ipsen and Novartis. AP has received honoraria for lectures from the Falk Foundation, and travel support from Roche. UE has received honoraria for lectures from AstraZeneca, the Falk Foundation, IPSEN and Novartis and travel support from AstraZeneca and Biotest. She has served as advisory board or steering committee member to AstraZeneca, Bayer, Eisai, and MSD. KBo has received honoraria for lectures from IPSEN. KBe received a research grant from Roche Pharma AG. MP served as a speaker and/or consultant and/or advisory board member for AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Lilly, MSD, and Roche, and received travel support from Bayer, Bristol-Myers Squibb, Ipsen, and Roche. BS received grant support from AstraZeneca and Eisai, speaker honoraria from Eisai as well as travel support from AbbVie, AstraZeneca, Ipsen and Gilead. MR has received honoraria for lectures and travel support from Gilead. OÖ received honorarium from Bayer. MV has received honoraria for speaker, consultancy, and advisory role from Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Lilly, Merck Serono, MSD, Nordic Pharma, Roche, Servier and Sirtex. SJG has received travel expenses from Gilead and Ipsen. LSJ has received honoraria for lectures from AstraZeneca, the Falk Foundation, AbbVie and Boston scientific and travel support from Biotest and AbbVie. She has served as advisory board member to AstraZeneca. FF has received honoraria for lectures from AstraZeneca, MSD, Pfizer, Roche and reimbursement of meeting attendance fees and travel expenses from Merck KGaA and Servier. He has served as advisory board or steering committee member to AstraZeneca, BMS, Eisai and Roche. AG is advisory board or steering committee member to AbbVie, Alexion, Bayer, BMS, CSL Behring, Eisai, Falk, Gilead, Heel, Intercept, Ipsen, Merz, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Sequan and speaker for Advanz. EDT has served as a paid consultant for AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Eli Lilly & Co, Pfizer, IPSEN, and Roche. He has received reimbursement of meeting attendance fees and travel expenses from Arqule, AstraZeneca, BMS, Bayer, Celsion, and Roche, and lecture honoraria from BMS and Falk. In addition, he has received third-party funding for scientific research from Arqule, AstraZeneca, BMS, Bayer, Eli Lilly, and Roche. All the other authors have no conflicts of interest to declare.

## Literatur

- [1] Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2020; 382 (20): 1894–905  
 [2] Reiter FP, Ben Khaled N, Ye L, Zhang C, Seidensticker M, Op den Winkel M et al. Advances in Pharmacotherapy of Hepatocellular Carcinoma: A State-of-the-Art Review. *Dig Dis* 2021

## K4 Internationale Perspektiven im Gesundheitswesen: Eine Vergleichsstudie zu Arbeitsbedingungen und Lebensqualität in gastroenterologischen Abteilungen der Universitätskliniken Stockholm und Augsburg im Rahmen des Iseemobility-Projekts

**Autorinnen/Autoren** D. Roser<sup>1</sup>, A. Ebigbo<sup>1</sup>, V. Riegel<sup>2</sup>, R. Linné<sup>3</sup>, H. Messmann<sup>1</sup>

**Institute** 1 Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Gastroenterologie, Augsburg; 2 Universitätsklinikum Augsburg, Pflegemanagement & -organisation, Augsburg; 3 Universitätsklinikum Augsburg, Kaufmännische Direktion, Stabsstelle Medizin und Gesellschaft, Augsburg  
 DOI 10.1055/s-0044-1785614

**Einleitung** Skandinavische Länder werden als Wegbereiter in den Bereichen Gesundheitsversorgung, Patientensicherheit und Work-Life-Balance innerhalb Europas angesehen. Gleichzeitig wird der Ruf des medizinischen Personals nach verbesserten Arbeitsbedingungen im deutschsprachigen Raum immer lauter. Im Zuge eines internationalen Hospitationsprogramms zwischen dem Universitätsklinikum Augsburg, Deutschland, und dem Universitätsklinikum Stockholm, Schweden, wurden 34 Ärzte aus den gastroenterologischen Abteilungen anonym zu ihrer Zufriedenheit in den Bereichen klinische Arbeit, Forschung, Lehre und Work-Life-Balance befragt.

**Material und Methodik** Im Rahmen des Iseemobility-Projekts, einer gemeinsamen Initiative des Universitätsklinikums Augsburg, der Region Stockholm und des Karolinska-Instituts in Stockholm, wurde eine umfassende Umfrage durchgeführt. 34 Teilnehmer (10 aus Stockholm, 24 aus Augsburg) des ärztlichen Personals der gastroenterologischen Abteilungen wurden zu klinischen Aufgaben, Lehre, Forschung und Work-Life-Balance befragt. Während des Studienzeitraums von September bis November 2023 wurde Assistenz- und Oberärzt:innen ein anonymer Fragebogen mit 59 Items in vier verschiedenen Kategorien angeboten. Die Auswertung der Likert-Skalen erfolgte mittels Chi<sup>2</sup>-Test. Die Ergebnisse beziehen sich auf den Vergleich zwischen Stockholm und Augsburg.

**Ergebnisse** Befragte Personen aus Stockholm waren durchschnittlich älter, hatten mehr Arbeitserfahrung und waren häufiger in einer leitenden Funktion. Mitarbeiter:innen des schwedischen Universitätsklinikums gaben signifikant weniger Mehrbelastung hinsichtlich Überstunden und Arbeit außerhalb der regulären Arbeitszeit an. Darüber hinaus fühlten sich schwedische Teilnehmer:innen nach der Arbeit weniger häufig erschöpft und gaben seltener an, nicht ausreichend Zeit für Hobbys, Partner:innen sowie Familie zu haben und sich nicht ausreichend von der Arbeit erholen zu können. Die deutschen Teilnehmer:innen bewerteten ihre Work-Life-Balance im Vergleich zu anderen Berufsgruppen als negativer. Teilnehmer:innen aus Stockholm bewerteten ihren Verantwortungsbereich als klarer definiert. Sie gaben häufiger an, während der Lehrveranstaltungen von anderen Verantwortungsbereichen freigestellt zu werden. Zudem wurde die Lehrtätigkeit subjektiv als gleichwertiger zu Forschung und Klinik angesehen. Befragte aus Augsburg beklagten eine geringere Verfügbarkeit von Mentoring- oder strukturierten Habilitationsprogrammen. Signifikante Unterschiede zeigten sich auch beim subjektiven Zugang zu wissenschaftlicher Literatur, Arbeitsgruppentreffen und dem Einfluss der Publikationsrate auf die Karriere.

**Zusammenfassung** In der durchgeführten Studie konnten signifikante Unterschiede in allen untersuchten Kategorien nachgewiesen werden. Die größten Unterschiede lagen in der subjektiv empfundenen Arbeitsbelastung, einer

günstigeren Work-Life-Balance in Schweden sowie dem Zugang zu strukturierter wissenschaftlicher Förderung in Deutschland.

Die Ergebnisse deuten auf strukturelle Schwächen des deutschen Gesundheitssystems in den Bereichen Personalversorgung und wissenschaftlicher Nachwuchsförderung hin. Sie leisten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der internationalen Unterschiede der Arbeitsbedingungen des ärztlichen Personals in gastroenterologischen Abteilungen in Universitätskliniken und bieten Entscheidungsträgern eine Grundlage zu förderpolitischen Maßnahmen.

## K5 Preliminary Results from the OneScope-II Study: A Randomized Controlled Single-Center Trial Comparing Single-Use and Reusable Gastroscopes in Patients with Clinical Signs of Upper Gastrointestinal Bleeding

**Autorinnen/Autoren** C. Römmele, M. Ayoub, V. Tadic, K. Riedl, J. Schlottmann, M. Scheppach, D. Schulz, N. Aehling, D. Roser, L. Birzle, A. Muzalyova, S. Nagl, A. Probst, H. Messmann, A. Ebigbo

**Institut** Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Gastroenterologie, Augsburg

**DOI** 10.1055/s-0044-1785615

**Aims** The use of disposable equipment and accessories in gastrointestinal endoscopy has increased significantly over the past decade. The first single-use gastroscop (Ambu® aScope™ Gastro) was approved for clinical use in April 2022. A possible niche could be its use in emergency procedures; however, the diagnostic and therapeutic performance remains unclear. We aimed to compare single-use with reusable gastroscopes in patients presenting with clinical stigmata of upper gastrointestinal bleeding.

**Methods** The One-Scope-II trial is an ongoing, prospective, randomized controlled single-center interventional study. Patients recruited between March and November 2023 were included in this interim analysis. The primary outcome was defined as reaching the descending duodenum and the adequate assessment for the presence of a bleeding site. The secondary outcome included successful hemostasis at index endoscopy.

**Results** 92 patients (58 male/34 female) with a mean age of 69.5 years were included. The average Glasgow-Blatchford-score was 11.9 (min. 2; max. 21). 51% (47/92) of procedures were performed with a single-use gastroscop; 49% (45/92) were done with a reusable gastroscop. The primary aim of adequate assessment for the presence of a bleeding site was achieved in all patients (100%). In 46 patients (50%), an endoscopic intervention of the bleeding site was indicated. Successful hemostasis was achieved in 100% (24/24) of patients in the reusable group, and in 86% (19/22) of the single-use interventions. The three unsuccessful interventions were all performed in the duodenal bulb.

**Conclusions** The interim analysis demonstrated an adequate diagnostic and therapeutic performance of single-use gastroscopes in patients presenting with clinical signs of bleeding. Single-use endoscopes might be inferior in a prone position at the duodenal bulb for endoscopic intervention. In the final analysis, follow up data, statistical analysis and further secondary endpoints will be reported.

## K6 Changing treatment landscape associated with improved survival in advanced hepatocellular carcinoma: a nationwide, population-based study

**Autorinnen/Autoren** N. Ben Khaled<sup>1,2,3,12</sup>, B. Mörtl<sup>4</sup>, D. Beier<sup>5</sup>, F. P. Reiter<sup>3,8</sup>, D. Pawlowska-Phelan<sup>5</sup>, A. Teufel<sup>6,7</sup>, D. Rössler<sup>1,3</sup>, D. Schwade<sup>12</sup>, A. Philipp<sup>1</sup>, I. Kubisch<sup>9</sup>, U. Ehmer<sup>2,3,10</sup>, A. Geier<sup>3,8</sup>, C. M. Lange<sup>1</sup>, J. Mayerle<sup>1,3</sup>, K. Berger<sup>4</sup>, E. N. De Toni<sup>1,2,3</sup>, S. Munker<sup>1,11</sup>

**Institute** 1 Department of Medicine II, University Hospital, LMU Munich; 2 German Cancer Consortium (DKTK), partner site Munich; 3 Bavarian Cancer Research Center (BZKF), Erlangen; 4 Department of Medicine III and Comprehensive Cancer Center (CCC Munich LMU), University Hospital, LMU

Munich; 5 InGef – Institute for Applied Health Research Berlin GmbH, Berlin; 6 Department of Medicine II, Division of Hepatology, Division of Bioinformatics, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University; 7 Clinical Cooperation Unit Healthy Metabolism, Center for Preventive Medicine and Digital Health Baden-Württemberg (CPDBW), Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim; 8 Division of Hepatology, Department of Medicine II, University Hospital Würzburg; 9 Department of Internal Medicine II, Gastroenterology, Hepatology, Endocrinology, Metabolic Disorders, Oncology, Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz; 10 Internal Medicine II, Klinikum rechts der Isar, TU München; 11 Department of Pharmaceutical Biology, LMU Munich; Institute of Molecular Oncology and Functional Genomics, School of Medicine, TU München; 12 Institute of Molecular Oncology and Functional Genomics, School of Medicine, TU München  
**DOI** 10.1055/s-0044-1785616

**Einleitung** The treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is undergoing a historic transformation with the availability of several new systemic therapies [1]. The impact of this changing landscape on patient outcomes has not yet been studied in a German cohort in a nationwide, real-world setting.

**Material und Methodik** This observational, retrospective study is based on a claims data base including anonymized, longitudinal data of around 8.8 million persons (InGef database). We assessed the implementation and impact of systemic therapies for patients with HCC in nationwide clinical routine in three parts: First, we describe patient characteristics, drug treatments, and associated costs in a large, representative cohort of patients with HCC between 2015 and 2020. Second, we examine the association between drug availability and outcomes comparing survival of HCC patients by date of initiation of systemic therapy. Survival in an era with only sorafenib (period A, 01/2015-08/2018) and after approval of lenvatinib and other systemic treatments (period B, 08/2018-12/2020) was analyzed. Third, we explore the impact of treatment sequencing based on lenvatinib or sorafenib in the first line setting after the approval of lenvatinib in 2018.

**Ergebnisse** We identified 2876 individuals with HCC in the study period. The proportion of patients receiving systemic therapy increased significantly over time, from 11.8% in 2015 to 15.1% in 2020 ( $p < 0.0001$ ). Median overall survival in period B was 6.5 months (95% confidence interval (CI): 4.9 – 8.9) and in period A 5.3 months (95% CI: 4.5-6.3) ( $p = 0.046$ ). In period B, median overall survival with lenvatinib was 9.7 months (95% CI: 6.3 – 18.4) versus 4.8 months with sorafenib (95% CI: 4.0 – 7.1,  $p = 0.008$ ). Costs for prescription drugs per patient increased from €6,150 in 2015 to €9,049 in 2020 ( $p < 0.0001$ ), and costs for outpatient care per patient from €1,646 to €2,149 ( $p = 0.0240$ ).

**Zusammenfassung** The approval of new systemic therapies resulted in a survival benefit in patients with HCC. The magnitude of the effect is modest and associated with a moderate increase in health costs.

**Interessenskonflikt** NBK has received reimbursement of meeting attendance fees and travel expenses from Eisai and a lecture honorarium from Falk and AstraZeneca. BM has served as a paid consultant for Roche Diagnostics GmbH and Roche Pharma AG. DB and DPP are employed by InGef which received funding from LMU University for the contribution to the study. FPR has received honoraria for lectures and travel support from the Falk Foundation, Gilead, Ipsen and Novartis. AT has received honoraria, travel support or/and scientific funding from Ipsen Pharma GmbH, Gilead Sciences, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, F. Hoffmann-La Roche AG, Eisai GmbH, Bayer AG, Novartis AG, Intercept Pharmaceuticals, Inc., Lilly Deutschland GmbH, Alpen Pharma (Schweiz), Dr. Falk Pharma GmbH, AstraZeneca, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Orphanan. DR advises Bayer and advises and has received grants from Ipsen. IK served as a paid consultant for Alnylam and Roche and received lecture honorarium from Takeda. UE has received honoraria for lectures from AstraZeneca, the Falk Foundation, IPSEN and Novartis and travel support from AstraZeneca. She has served as advisory board or steering committee member to AstraZeneca, Bayer, Eisai, and MSD. CML has received advisory and speaker honoraria from AbbVie, Astra-Zeneca, Boston Scientific, CSL Behring, Eisai, Falk, Gilead, MSD, Norgine, Novartis, Roche, Shionogi, Sobi. KB received a research

grant from Roche Pharma AG. EDT has served as a paid consultant for AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Eli Lilly & Co, Pfizer, IPSEN, and Roche. He has received reimbursement of meeting attendance fees and travel expenses from Arqule, AstraZeneca, BMS, Bayer, Celsion, and Roche, and lecture honoraria from BMS and Falk. In addition, he has received third-party funding for scientific research from Arqule, AstraZeneca, BMS, Bayer, Eli Lilly, and Roche. AG is advisory board or steering committee member to AbbVie, Alexion, Bayer, BMS, CSL Behring, Eisai, Falk, Gilead, Heel, Intercept, Ipsen, Merz, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Sequana and speaker for Advanz. SM received a research grant from Ipsen, BMBF and the Bavarian Ministry of economic affairs and media. All the other authors have no conflicts of interest to declare.

#### Literatur

[1] Reiter FP, Ben Khaled N, Ye L, Zhang C, Seidensticker M, Op den Winkel M et al. Advances in Pharmacotherapy of Hepatocellular Carcinoma: A State of the Art Review. Dig Dis 2021

## K7 TIPS: Eine Analyse nach hepatologischen Aspekten

**Autorinnen/Autoren** P. Stöckert<sup>1</sup>, S. Rusch<sup>1</sup>, V. Pavel<sup>1</sup>, M. Müller-Schilling<sup>1</sup>, S. Schmid<sup>1</sup>

**Institut** 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg

DOI 10.1055/s-0044-1785617

**Einleitung** In Industrieländern zeigt die Leberzirrhose eine hohe Inzidenz mit 250 Fällen pro 100 000 Einwohnern. Ein Anstieg der Inzidenz ist mit Zunahme der Metabolic dysfunction associated liver disease (MASLD) zu erwarten. Dabei sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Die Genese der Leberzirrhose hat mannigfaltige Ursachen. Die häufigsten Auslöser sind ein erhöhter Alkoholkonsum sowie MASLD. Nicht zu vernachlässigen sind jedoch Speicher- oder Autoimmunerkrankungen sowie Perfusionsstörungen wie das Budd Chiari Syndrom.

Eine schwere Komplikation der Leberzirrhose stellt die portale Hypertension dar. Ist die portale Hypertension medikamentös nicht therapierbar, sodass es weiterhin zu Ösophagusvarizen und Aszites kommt stellt die TIPS-Anlage eine weitere effektive Möglichkeit dar, den portosystemischen Druck zu senken. Da diese Methode nun seit vielen Jahren etabliert ist, stellt sich die Frage, wer von dieser Therapie am meisten profitiert.

**Material und Methodik** Zur Beantwortung dieser Frage erfolgte die Auswertung der Patienten mit TIPS-Anlage im Rahmen einer retrospektiven single-center Studie. Evaluiert wurde dabei die Genese der Leberzirrhose, die TIPS-Indikation, der Portosystemische Druckgradient vor und nach TIPS-Anlage, der Pfortaderfluss vor TIPS-Anlage, die Thrombozytenzahl und ob eine Pfortaderthrombose vorlag.

**Ergebnisse** Dazu wurden bisher 50 Patienten untersucht. Dabei waren 30 % weiblich und 60 % männlich, das durchschnittliche Alter bei TIPS-Anlage war 58 Jahre. Mit 58 % war eine äthyltoxische Genese die häufigste Ursache der zugrundeliegenden Leberzirrhose. Bei 14 % der analysierten Patienten lag eine virale Hepatitis vor und bei jeweils 4 % der Patienten bestand eine MASLD oder eine AIH als Grunderkrankung. In 12 % der Fälle blieb die Ursache der Leberzirrhose kryptogen bzw. es bestand keine Leberzirrhose. In je 2 % der Fälle konnte eine Hämochromatose, medikamentös-toxische Ursachen, ein alpha-1 Antitrypsinmangel oder eine PBC als Ursache der Leberzirrhose evaluiert werden. Vor TIPS-Anlage erfolgte die Bestimmung des portosystemischen Druckgradienten. Diese lag im Mittel bei 15,2 mmHg ( $\pm$  SD 3,85 mmHg) und konnte auf 7,0 mmHg ( $\pm$  SD 2,15 mmHg) gesenkt werden. In 10 Fällen (20 %) handelte es sich um einen Notfall-TIPS bei einer nicht stillbaren Blutung. 13 Patienten (26 %) hatten begleitend eine Pfortader(-teil)thrombose. In zwei Fällen konnte der Thrombus im Rahmen der TIPS-Anlage extrahiert werden. Nach TIPS-Anlage erfolgte, außer bei unstillbaren Blutungen, eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin i.v. für 48h. Darunter waren alle implantierten TIPS nach 48h offen mit gutem Flussprofil.

**Zusammenfassung** Durch eine TIPS-Anlage kann der portosystemische Druckgradienten effektiv gesenkt werden. Neben den Komplikationen der Leberzirrhose stellt der TIPS auch eine therapeutische Option für thrombotische Verschlüsse der Pfortader oder Lebervenen dar. Pfortader (teil-) thrombosen sind häufige Komplikation bei Leberzirrhose. Vor allem bei Teilthrombosen ist eine TIPS-Anlage oft möglich und kann zur Extraktion der Thrombose genutzt werden.

## K8 Interprofessionelles therapeutisches Drug Monitoring von Carbapenemen beim akut-auf-chronischem Leberversagen

**Autorinnen/Autoren** S. Schmid<sup>1</sup>, C. Koch<sup>1</sup>, K. Zimmermann<sup>1</sup>, J. Buttenschon<sup>1</sup>, A. Mehrl<sup>1</sup>, V. Pavel<sup>1</sup>, S. Schlosser-Hupf<sup>1</sup>, D. Fleischmann<sup>2</sup>, M. Müller-Schilling<sup>1</sup>, A. Kratzer<sup>2</sup>

**Institute** 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg; 2 Apotheke, Universitätsklinikum Regensburg

DOI 10.1055/s-0044-1785618

**Einleitung** Das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF) präsentiert sich als eine ernstzunehmende, rapide fortschreitende Erkrankung bei Patientinnen und Patienten, die an einer vorbestehenden Leberzirrhose leiden. Das ACLF wird häufig durch schwere Infektionen ausgelöst. Bei der Behandlung dieser Infektionen spielt Meropenem eine zentrale Rolle. Das therapeutische Drug Monitoring (TDM) erweist sich als essenzielles Werkzeug zur Präzisierung der Medikamentendosierung, was bei bakteriziden Antibiotika wie Meropenem von besonderer Bedeutung ist. Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluss der Einführung eines TDM für Meropenem, basierend auf einem innovativen, interprofessionellen Ansatz, bei Patienten mit ACLF auf einer Intensivstation zu evaluieren.

**Methodik** Diese retrospektive Analyse fand auf der Intensivstation 92 der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Regensburg statt. Untersucht wurden die Ergebnisse eines interprofessionellen Teams, bestehend aus Medizinern, Apothekern und Pflegekräften, im Kontext des TDM von Meropenem bei 25 kritisch kranken Patienten mit ACLF. Die Verabreichung von Meropenem erfolgte kontinuierlich per Infusionspumpe nach einer initialen loading dose. Das TDM wurde wöchentlich mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) durchgeführt, wobei Meropenem-Serumkonzentrationen, die Umsetzung der Empfehlungen des interprofessionellen Teams und der Verbrauch von Meropenem analysiert wurden.

**Ergebnisse** Die initiale Messung mittels TDM ergab bei den untersuchten 25 Patienten eine durchschnittliche Meropenem-Serumkonzentration von  $20,9 \pm 9,6$  mg/L. Bei der Erstmessung wiesen lediglich 16,0 % der Patienten Serumkonzentrationen innerhalb des angestrebten Zielbereichs auf, während 84,0 % diesen überschritten. Folgemessungen ergaben Serumkonzentrationen von  $15,2 \pm 5,7$  mg/L in der zweiten und  $11,9 \pm 2,3$  mg/L in der dritten Woche. In der zweiten Woche erreichten 41,7 % der Patienten den Zielbereich der Meropenem-Konzentration, in der dritten Woche waren es 50 %. Alle Vorschläge des interdisziplinären Teams hinsichtlich der Anpassung der Meropenem-Dosierung wurden umgesetzt. Im Beobachtungszeitraum reduzierte sich die Anwendungsdichte von Meropenem auf 37,9 empfohlene Tagesdosen (RDD) pro 100 Patiententage im Vergleich zu 42,1 RDD/100 Patiententage im Vorzeitraum, was einer Reduktion von 10,0 % entspricht.

**Zusammenfassung** Die Implementierung eines interprofessionellen TDM-Ansatzes führte zu einer signifikanten Reduktion der Meropenem-Dosierung, wobei die Sicherheit der Patienten durch die konsequente Umsetzung der Teamempfehlungen verbessert wurden. Diese Methode trug nicht nur zur Erhöhung der Patientensicherheit bei, sondern reduzierte auch den Verbrauch von Meropenem deutlich.

## K9 Ein neues resorbierbares Hämostatikum reduziert die Nachblutungsrate nach endoskopischer Submukosadisektion im Kolorektum – eine retrospektive Kohortenstudie

**Autorinnen/Autoren** L. Schmutte<sup>1</sup>, J. Ulrich<sup>1</sup>, J. R. Wießner<sup>1</sup>, M. Heilmaier<sup>1</sup>, V. Phillip<sup>1</sup>, C. Schlag<sup>2</sup>, M. Abdelhafez<sup>1</sup>

**Institute** 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München; 2 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich

**DOI** 10.1055/s-0044-1785619

**Einleitung** Die endoskopische Submukosadisektion (ESD) birgt ein hohes Nachblutungsrisiko. PuraStat<sup>®</sup>, ein neues resorbierbares Hämostatikum (RH) (PuraStat<sup>®</sup>) zur Blutstillung, hat vielversprechende Ergebnisse bei der Verringerung dieses Risikos nach endoskopischer Mukosaresektion gezeigt. Bislang gibt es allerdings nur wenig Daten zur Anwendung dieses Hämostatikums nach ESD. Ziel der retrospektiven Studie war es, die Nachblutungsrate nach ESD mit und ohne Anwendung dieses resorbierbaren Hämostatikums zu vergleichen.

**Material und Methodik** In die Studie wurden retrospektiv Patienten im Zeitraum von 01.01.2018 bis 31.07.2023 bei denen eine endoskopische Submukosadisektion und anschließend eine Anwendung des Hämostatikums erfolgte oder dies unterblieb, eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Nachblutungsrate, definiert durch eine signifikante Blutung (Hämoglobinabfall > 2 g/dL, Hämatemesis, anhaltende Hämatochezie) innerhalb von 30 Tagen nach ESD.

**Ergebnisse** Insgesamt wurden 225 Patienten (mittleres Alter 67 Jahre; 158 Männer) eingeschlossen, bei denen eine ESD durchgeführt wurde (Ösophagus [n = 49], Magen [n = 40], Duodenum [n = 4], Kolorektum [n = 132]). Die mittlere Läsionsgröße betrug 43,1 mm (SD: 21,5 mm) mit einer mittleren Fläche von 10,46 cm<sup>2</sup> (SD: 6,1 cm<sup>2</sup>). Bei 108 Patienten (48 %) wurde das RH nach der Resektion eingesetzt. Die Gesamtnachblutungsrate betrug 10,4 % (23/225), ohne Anwendung des Hämostatikums lag die Nachblutungsrate bei 12,8 % (15/117), nach Anwendung des Hämostatikums bei 7,4 % (8/108) (p = 0,182).

Die Rate der verzögerten Blutungen in der Speiseröhre betrug insgesamt 0,5 % (1/49), ohne RH 3,2 % (1/31) und mit RH 0 % (0/18) (p = 0,472). Im Magen betrug die Nachblutungsrate 2,5 % (5/40), ohne RH 10 % (2/20) und in der RH-Gruppe 15 % (3/20) (p = 0,653). Nach ESD im Duodenum traten erfolgte ohne Anwendung des Hämostatikums keine Nachblutungen auf (0/4).

Die Nachblutungsrate nach ESD bei Läsionen im Kolorektum betrug 12,9 % (17/136), nach Anwendung des RH war die DBR mit 7,14 % (5/70) signifikant niedriger im Vergleich zur Nichtanwendung des Produkts mit 18,2 % (12/66) (p = 0,049). In der logistischen Regressionsanalyse waren diese Ergebnisse unabhängig von der Anzahl der verwendeten Clips und der Größe der Läsion. Es traten keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit dem Produkt auf.

**Zusammenfassung** Die prophylaktische Anwendung eines neuen resorbierbaren Hämostatikums (PuraStat<sup>®</sup>) nach ESD kann dazu beitragen, Nachblutungen insbesondere im Kolorektum zu verringern. Es ist einfach zu handhaben und sicher. Diese Erkenntnisse sollten durch prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien weiter untersucht werden.

## K10 Prognostic significance of platelet count in HCC patients adjusted for surrogate parameters of portal hypertension

**Autorinnen/Autoren** I. Rodriguez<sup>1</sup>, E. N De Toni<sup>2</sup>, K. Bernhart<sup>2</sup>, T. Itzel<sup>1,3</sup>, N. Ben-Khaled<sup>2</sup>, M. Findik<sup>2</sup>, L. K. Siegmund<sup>2</sup>, L. Ye<sup>2</sup>, F. P. Reiter<sup>2</sup>, D. Rössler<sup>2</sup>, D. Nasseh<sup>4</sup>, L. Balcar<sup>5</sup>, K. Pomej<sup>5</sup>, B. Scheiner<sup>5</sup>, M. Ebert<sup>3,6,7</sup>, M. Pinter<sup>5</sup>, J. Mayerle<sup>2</sup>, A. Teufel<sup>1,3</sup>, A. B. Philipp<sup>2</sup>, S. Munker<sup>2,8</sup>

**Institute** 1 Division of Hepatology, Division of Clinical Bioinformatics, Dept. of Internal Medicine II, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim; 2 Klinik für Innere Medizin II, LMU Klinikum

München; 3 Clinical Cooperation Unit Healthy Metabolism, Center for Preventive Medicine and Digital Health Baden- Württemberg (CPDBW), Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim;

4 Comprehensive Cancer Center, LMU; 5 Div. of Gastroenterology & Hepatology, Department of Medicine III, Medical University of Vienna; 6 Dept. of Medicine II, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim; 7 DKFZ-Hector Cancer Institute at the University Medical Center, Mannheim; 8 Department für Pharmazie, Ludwigs-Maximilians-Universität München

**DOI** 10.1055/s-0044-1785620

**Introduction** The treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is often complicated by comorbidities arising from portal hypertension, such as ascites and variceal bleeding. Recent studies have demonstrated a paradoxical relationship between low platelet count, a well-established surrogate marker of portal hypertension, and improved survival in advanced HCC patients. Given this ambivalent association, it is crucial to comprehensively evaluate the role of platelet count in determining patient survival, considering its dual significance as a marker of both impaired liver function and portal hypertension. This assessment should be conducted through a multivariate analysis that encompasses independent markers of portal hypertension.

**Material and Methods** To address this, we conducted a retrospective analysis of data from 1,117 consecutive patients diagnosed with HCC between 2006 and 2022, obtained from three medical centers (Munich, Vienna, Mannheim). A multivariate analysis, encompassing various clinical variables including variceal status and spleen size, was performed to assess the prognostic importance of platelet count, independent of its role as a marker of portal hypertension.

**Results** The multivariate analysis revealed that low platelet counts independently predict survival (OR 1.003; 95 %CI 1.001-1.005; p = 0.014), irrespective of spleen size and variceal status.

**Summary** Our findings validate prior studies suggesting that platelets may exert a detrimental influence on patient outcomes by interacting with the tumor microenvironment, potentially promoting tumor proliferation or metastasis. This data warrants further investigations of the molecular pathways underlying this phenomenon.

## K11 IntensivMedizinische AusbildungsSTation Regensburg (I'M A-STAR): Evaluierung der Angehörigenzufriedenheit zur partizipativen Behandlung und Entscheidungsfindung von Studierenden im Praktischen Jahr

**Autorinnen/Autoren** M. Meier, E. Aichner, S. Albaladejo-Fuertes, K. Ruttmann, P. Göggelmann, B. Selbertinger, B. Michels, S. Schmid, M. Müller-Schilling, S. Schlosser-Hupf

**Institut** Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

**DOI** 10.1055/s-0044-1785621

**Einleitung** Insbesondere auf Intensivstationen ist eine praxisnahe Ausbildung auf hohem Niveau für Auszubildende der Gesundheitsberufe essentiell. In der Klinik und Poliklinik für Inneren Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg werden auf der intensivmedizinischen AusbildungsSTation Regensburg (I'M A-STAR) Studierende der Humanmedizin im Praktischen Jahr (PJ) gezielt auf die Anforderungen des Berufsalltags vorbereitet. Die Station bietet vier Intensivbetten für zwei PJ-Studierende, welche ein bis zwei Patienten unter Supervision von FachärztInnen selbstständig versorgen. Wesentliche Elemente der I'M A-STAR sind Besprechungen, Fortbildungen, Skills Lab und Feedback-Runden. Ziel dieser prospektiven kontrollierten Studie ist die Untersuchung der Arzt-Angehörigen-Interaktion auf der ersten gastroenterologischen Ausbildungsstation in der Intensivmedizin.

**Material und Methodik** Zwischen 01.06.23 – 01.02.24 wurden Angehörige von PatientInnen der I'M A-STAR mittels eines standardisierten Fragebogens



(Family Satisfaction in the Intensive Care Unit – FS-ICU) online und papierbasiert anonym befragt. Der Fragebogen umfasst 24 Items zur Zufriedenheit, die auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (1-„sehr unzufrieden“ bis 5 „völlig zufrieden“) beantwortet wurden. Hierbei lassen sich zwei Subskalen zur Zufriedenheit mit der Behandlung (18 Fragen) und zur Zufriedenheit in der Entscheidungsfindung (6 Fragen) unterscheiden.

**Ergebnisse** 25 Patientenangehörige der I'M A-STAR beantworteten die Fragebögen (Rücklaufquote = 18,8%). Die Betreuung von Angehörigen durch die Studierenden der Humanmedizin führte zu einer hohen Zufriedenheit hinsichtlich der Behandlung und Entscheidungsfindung. Die Angehörigen schätzten die Zusammenarbeit zwischen den Studierenden, Ärzten und Pflegefachpersonal (völlig zufrieden: 43,5%, sehr zufrieden: 39,1%, n = 23) und die Höflichkeit, Respekt und Einfühlbarkeit der Mitarbeiter gegenüber dem Patienten (völlig zufrieden: 43,5%, sehr zufrieden: 43,5%, n = 23). Ebenso zeigten sich hohe Zufriedenheitswerte hinsichtlich der praktischen Arbeit und Kompetenz der Studierenden der Humanmedizin (völlig zufrieden: 52,6%, sehr zufrieden: 26,3%, n = 19).

**Zusammenfassung** Dies ist die derzeit einzige Studie weltweit, welche in der Erwachsenenmedizin Zufriedenheit von Angehörigen hinsichtlich partizipativer Behandlung und Entscheidungsfindung auf einer Ausbildungsstation untersucht. Sie zeigt hohe Zufriedenheitsraten. Lernende können durch frühzeitiges, selbstständiges Arbeiten und gezielte Unterstützung ihre Kompetenzen in der Intensivmedizin weiterentwickeln. Das Konzept einer Ausbildungsstation wie die I'M A-STAR liefert dafür exzellente Rahmenbedingungen und kann daher für eine feste Integration ins medizinische Curriculum empfohlen werden.

## K12 Endosonographisch gesteuerte Coloenterostomie zur palliativen Therapie des malignen Dünndarmileus – vorläufige Daten

**Autorinnen/Autoren** <sup>1,2</sup>, L. Retzbach<sup>1</sup>, M. Brand<sup>1</sup>, T. Kudlich<sup>1,2</sup>, A. Wannhoff<sup>3</sup>, K. Caca<sup>3</sup>, A. Meining<sup>1,2</sup>

**Institute** 1 Lehrstuhl für Gastroenterologie, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg; 2 NET-Zentrum Würzburg, European Neuroendocrine Tumor Society Center of Excellence (ENETS CoE), Universitätsklinikum Würzburg; 3 Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämato-Onkologie, Diabetologie und Infektiologie; RKH Klinikum Ludwigsburg

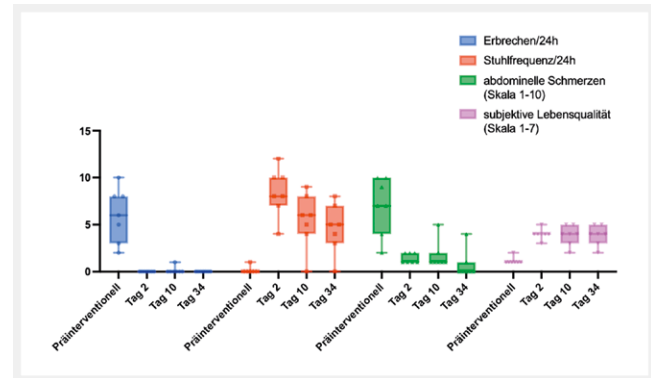
**DOI** 10.1055/s-0044-1785622

**Einleitung** Einige maligne Erkrankungen wie das Eierstockkarzinom, neuroendokrine Neoplasien oder Magen-Darm-Krebs manifestieren sich häufig mit einer Peritonealkarzinose, die bei fortschreitender Erkrankung zu einem Dünndarmileus führt. Dieser ist selbst in einer stabilen onkologischen Situation prognoseentscheidend und stellt eine gravierende Belastung für die Lebensqualität des Patienten dar. Palliative Verfahren wie die Anlage einer „Ablauf-PEG“, Bypass-Chirurgie oder die Anlage eines Stomas sind oft durch das Ausmaß der Peritonealkarzinose limitiert, verschaffen nur unzufriedenstellende Linderung oder werden von den Patienten schlecht toleriert. Die endosonographisch gesteuerte Coloenterostomie (CE) durch Anlage eines Metallstents (LAMS) ist eine neue Alternative zur palliativen Therapie des malignen Dünndarmileus und die Machbarkeit und Sicherheit der Methode, sowie die Auswirkung auf die Symptome und Lebensqualität des Patienten wurden evaluiert.

**Material und Methodik** Im Rahmen einer aktuell laufenden multizentrisch angelegten Interventionsstudie werden Patienten mit akutem, malignem Dünndarmileus mittels CE behandelt. Biometrische und klinische Daten, Symptome und Lebensqualität (EORTC\_QLQ\_C30) werden präinterventionell und postinterventionell zu standardisierten Zeitpunkten (d-1, d+2, d+10, d+34) erfasst.

**Ergebnisse** Bisher wurden 7 Patienten mit malignem Ileus eingeschlossen, von denen 5 (60%) weiblich waren. 4/7 (57%) hatten einen neuroendokrinen Tumor des Dünndarmes, 2/7 (29%) ein Ovarialkarzinom und 1/7 (14%) ein Kolorektalkarzinom. Die CE war in allen Patienten erfolgreich (technische Er-

folgsquote 100%). Die klinische Erfolgsquote lag ebenfalls primär bei 100% und alle Patienten berichteten über Appetit und konnten enteral ernährt werden. Individuelle Symptome im Verlauf sind in der Abbildung dargestellt (► Fig. 1).



► Fig. 1

**Zusammenfassung** Eine CE zur palliativen Therapie eines malignen Dünndarmileus ist machbar und sicher. Der Eingriff führt zu einer sofortigen Wiederherstellung von Darmpassage, enteraler Ernährung und zu einer maßgeblichen Steigerung der Lebensqualität und möglicherweise der Prognose. Es sollte ein größeres Kollektiv mit Langzeitdaten ausgewertet werden um Nachhaltigkeit des Eingriffes und Einfluss auf die Prognose zu erfassen und eine Grundlage für prospektive Studien zu bilden.

## K13 Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur Abschätzung der Indikation für eine Vorsorgekoloskopie bei asymptomatischen Patienten

**Autorinnen/Autoren** V. Phillip<sup>1</sup>, A. Hafpelmeier<sup>2,3</sup>, B. Walter<sup>4,5</sup>, R. M. Schmid<sup>1</sup>, S. Rasch<sup>1</sup>

**Institute** 1 Department of Internal Medicine II, University Hospital Rechts der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich; 2 Institute of AI and Informatics in Medicine, School of Medicine, Technical University of Munich; 3 Institute of General Practice and Health Services Research, School of Medicine, Technical University of Munich; 4 Department of Internal Medicine I, Ulm University; 5 Endoscopy Research Group Ulm, Ulm University

**DOI** 10.1055/s-0044-1785623

**Einleitung** Dickdarmkrebs ist weltweit die zweithäufigste Krebstodesursache. Die Vorsorgekoloskopie ist eine sehr wirksame Maßnahme zur Prävention von Darmkrebs und kann die Mortalität senken. Die Teilnahme an den Vorsorgeprogrammen ist jedoch gering.

**Ziele** Um leicht zugängliche Informationen zur Vorsorgekoloskopie bereitzustellen und die Teilnahmeraten an Vorsorgeprogrammen zu erhöhen, haben wir einen Fragebogen für asymptomatische Patienten entwickelt, der auf den deutschen Leitlinien zum kolorektalen Karzinom basiert und die Indikation zur Vorsorgekoloskopie abschätzt. Der Fragebogen wurde in Bezug auf die von Fachärzten für Gastroenterologie gestellte Indikation evaluiert.

**Methodik** Patienten, die einen Facharzt für Gastroenterologie in einer Ambulanz eines Universitätsklinikums aus anderen Gründen als einer Koloskopie aufsuchten, kamen für die Studie in Frage. Die Patienten beantworteten maximal 7 Fragen zur Abschätzung der Indikation für eine Vorsorgekoloskopie. Anschließend wurde die Indikation zur Vorsorgekoloskopie von einem Facharzt für Gastroenterologie gestellt oder nicht. Die Genauigkeit des Fragebogens wurde anhand von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten gemessen.

**Ergebnisse** In die Analysen wurden 335 Patienten einbezogen, von denen 50 bzw. 285 Patienten von den Fachärzten eine Indikation zur Vorsorgekoloskopie

erhielten bzw. nicht erhielten. Bei 0/50 Patienten war der Fragebogen falsch negativ und bei 8/285 Patienten falsch positiv. Somit hatte der Fragebogen eine Sensitivität von 100 % (95 % Konfidenzintervall: 93-100 %), eine Spezifität von 97 % (95-99 %), einen negativen prädiktiven Wert von 100 % (99-100 %) und einen positiven prädiktiven Wert von 86 % (75-94 %).

Eine Untergruppenanalyse mit Patienten, die noch nie eine Koloskopie hatten (n = 109), ergab vergleichbare Ergebnisse: Sensitivität von 100 % (92-100 %), Spezifität von 92 % (83-97 %), negativer prädiktiver Wert von 100 % (94-100 %), positiver prädiktiver Wert von 90 % (87-97 %).

**Schlussfolgerung** Der Selbsttestfragebogen für asymptomatische Personen zur Abschätzung der Empfehlung für eine Vorsorgekoloskopie ist im Vergleich zu einem Facharzt für Gastroenterologie sehr sensitiv und spezifisch.

Der Fragebogen ist online unter [www.check-den-darm.de](http://www.check-den-darm.de)

## Grundlagen-orientierte Forschung

### G1 Differentielle Expression von p53-Proteinisoformen und deren Rolle bei der Pathogenese einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP)

**Autorinnen/Autoren** C. Macek, J. Huber, D. Tümen, A. Kandulski, A. Mehrl, S. Schmid, C. Kunst, K. Gülow, M. Müller-Schilling

**Institut** Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg

**DOI** 10.1055/s-0044-1785624

**Einleitung** Die spontane bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine lebensbedrohliche Komplikation der Leberzirrhose, die durch Translokation von Darmbakterien in die mesenterialen Lymphknoten verursacht wird. Bei Patienten mit Leberzirrhose erleichtert ein dünnerer Mukus den direkten Kontakt zwischen Bakterien und Darmepithelzellen, was zum Abbau von essenziellen Zell-Zell-Kontakt-Proteinen, Gewebeschäden und Induktion von zellulärem Stress führt. p53 ist ein wichtiger Regulator zellulärer Stressreaktion. Abhängig von den gebildeten Isoformen kann p53 dabei unterschiedliche Funktionen wahrnehmen. Wir untersuchen die Assoziation zwischen der Expression verschiedener Isoformen des Tumorsuppressorproteins p53 und bakteriell induziertem Zelltod mit Hilfe eines von uns neu entwickelten Lumineszenz-basierten Reportersystems (Truong et al. Nat Cell Biol 2021).

**Material und Methodik** Zur Quantifizierung der Expression von p53-Isoformen wurden exonspezifische Reportersysteme für die Expression von Isoformen (EXSISERS) in die TP53-Exons 2, 4 und 7 integriert, die es ermöglichen, drei Hauptgruppen von Isoformen (tumorsuppressives Vollängen-p53,  $\Delta 40p53$ , sowie onkogenes  $\Delta 133p53$  und  $\Delta 160p53$ ) in HCT116-Kolonkarzinomzellen zu unterscheiden. Die Verwendung von Split-Inteinen ermöglicht das Ausspleißen einer Luciferase aus dem entstehenden p53-Polypeptid, wodurch die Integrität der p53-Protein-Isoformen erhalten bleibt. Somit ist eine Bestimmung des zellulären Verhältnisses der p53-Protein-Isoformen möglich. HCT116 EXSISERS-Zellen wurden mit dem Referenzstamm *Escherichia coli* (*E. coli*) O6:Hnt sowie den aus dem Aszites von Patienten mit SBP isolierten *E. coli* Ont:H7 und Ont:H41 bis zu 4h kokultiviert. Die Isoform-Expression wurde durch Messung der Luciferase-Aktivitäten in Intervallen von 15 Minuten bis 2 Stunden mit Hilfe spezifischer Substrate quantifiziert. Zusätzlich wurden qPCR-Analysen zur Isoform-Expression durchgeführt. Das Zelltodverhalten wurde durchflusszytometrisch bestimmt.

**Ergebnisse** Alle verwendeten *E. coli*-Stämme führten zur Induktion von Zelltod in HCT116 EXSISERS-Zellen. In einer Ko-Kultur mit *E. coli* Ont:H7, die aus dem Aszites von Patienten mit Leberzirrhose isoliert wurden, wurde innerhalb von 15 Minuten (I) eine signifikante Hochregulation der Expression der  $\Delta 40p53$ -Isoform beobachtet. Dies führte (II) im Vergleich zu einer Ko-Kultur mit dem Referenzlaborstamm *E. coli* O6:Hnt zu einer beschleunigten Induktion des

programmierten Zelltodes. Die Translation von Vollängen-p53, welches Zellzyklusarrest einleitet, blieb nach bakterieller Ko-Kultur unverändert. Gleichzeitig konnten wir über einen Zeitraum von 2 Stunden eine Abnahme der Translation der anti-apoptotischen und pro-onkogenen Isoformen  $\Delta 133p53$  und  $\Delta 160p53$  beobachten. Daher führte die Ko-Kultur mit SBP-assoziierten Bakterien in Darmepithelzellen zu einer Hochregulation von p53-Isoformen, die den Zelltod induzieren, während anti-apoptotische Isoformen herunterreguliert wurden. Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung von p53 als einem wichtigen Regulator des durch Bakterien induzierten Zelltods bei einer SBP [1].

**Zusammenfassung** p53 spielt eine zentrale Rolle bei der SBP-Pathogenese. Direkter Kontakt von Epithelzellen mit Bakterien führt zu einer Induktion der pro-apoptotischen Isoform  $\Delta 40p53$  und induziert Zelltod. Daher besteht bei SBP ein sensibles Gleichgewicht zwischen Zellüberleben und Zelltod im Darmepithel. Die identifizierte Induktion der  $\Delta 40p53$ -Isoform spielt eine entscheidende Rolle bei der Initiierung des Zelltods. Unser Ziel ist es, die Signalwege und Interaktionen zu entschlüsseln, die zur Aktivierung von  $\Delta 40p53$  führen, um darauf aufbauend gezielte therapeutische Ansätze zum Schutz der epithelialen Barriere zu entwickeln.

#### Literatur

[1] Truong D.-J., Phlairaharn T., Eßwein B., Gruber C., Tümen D., Baligács E., Armbrust N., Vaccaro F.L., Lederer E.-M., Beck E.M. et al. Non-Invasive and High-Throughput Interrogation of Exon-Specific Isoform Expression. Nat. Cell Biol. 2021; 23: 652–663. doi:10.1038/s41556-021-00678-x

### G2 Nicht-invasives Hochdurchsatz-Screening der Exon-spezifischen Expression von p53-Isoformen zur personalisierten Therapie des kolorektalen Karzinoms

**Autorinnen/Autoren** D. Tümen<sup>1</sup>, J. Huber<sup>1</sup>, D.-J. Jeffery Truong<sup>2</sup>, B. Volz<sup>1</sup>, E. Aschenbrenner<sup>1</sup>, J.-P. Teubner<sup>1</sup>, K. Neumeyer<sup>1</sup>, M. Gunckel<sup>1</sup>, K. Pollinger<sup>1</sup>, P. Mester-Pavel<sup>1</sup>, V. Pavel<sup>1</sup>, S. Schmid<sup>1</sup>, M. Michalski<sup>1</sup>, C. Kunst<sup>1</sup>, K. Gülow<sup>1</sup>, M. Müller-Schilling<sup>1</sup>

**Institute** 1 Klinik und Poliklinik der Inneren Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg; 2 Institut für Synthetische Biomedizin, Helmholtz Zentrum München

**DOI** 10.1055/s-0044-1785625

**Einleitung** p53 ist der am häufigsten mutierte Tumorsuppressor, der maßgeblich zur Entstehung von Neoplasien und zum Fortschreiten maligner Tumore beiträgt. Auch eine Dysbalance unterschiedlicher p53 Protein-Isoformen, kann zur Progressionsförderung führen. Zudem kann ihr jeweiliges zelluläre Verhältnis über den therapeutischen Erfolg einer Tumorbehandlung entscheiden. Zu den wichtigsten Isoformen gehören vor allem FLP53,  $\Delta 40p53$ ,  $\Delta 133p53$  und  $\Delta 160p53$ . FLP53 stimuliert als Transkriptionsfaktor die Transkription mehrerer nachgeschalteter Gene, die für die Regulation essenzieller Signalwege, wie z.B. Proliferation, Metabolismus und Angiogenese verantwortlich sind.  $\Delta 40p53$ , eine um 40 Aminosäuren N-Terminale verkürzte Isoform ohne Transkriptionsaktivierungsdomäne I (TADI), ist allein transkriptionell nur bedingt aktiv. Mit FLP53 als Heterodimer oder Heterotetramer komplexiert, kann  $\Delta 40p53$  die Transkription weiterer tumorsuppressiver Gene ansteuern. Höhere  $\Delta 40p53$ :FLP53-Verhältnisse werden mit gesteigerter Apoptose und geringeren Tumor-Rezidivraten in Verbindung gebracht.  $\Delta 133p53$  und  $\Delta 160p53$  sind ebenfalls verkürzte Protein-Isoformen ohne TADI und TADII und damit transkriptionell inaktiv.  $\Delta 133p53$  und  $\Delta 160p53$  sind für ihre pro-onkogenen Eigenschaften bekannt und werden daher als negative Regulatoren der tumorsuppressiven p53 Isoformen angesehen. Um das Expressionsverhalten dieser p53-Isoformen unter Einfluss verschiedener Therapeutika zu untersuchen, entwickelten wir ein Exon-spezifisches und Intein-Luziferase-basiertes Reportersystem (Truong, ..., Tümen et al., Nat. Cell Biol. 2021) [1], welches erstmals die drei Isoformen-Hauptgruppen FLP53,  $\Delta 40p53$ ,  $\Delta 133p53$  +  $\Delta 160p53$  mit einem nicht-invasiven Ansatz und in Echtzeit quantifiziert. In Hochdurchsatz-Screenings konnten wir

die differenzielle und zeitabhängige p53 Isoform-Expression für 4.863 unterschiedliche Therapie-Behandlungen bestimmen und sind nun in der Lage, p53-abgestimmte therapeutische Optionen für die wirksame Behandlung des kolorektalen Karzinoms zu identifizieren.

**Material und Methodiken** Mittels CRISPR/Cas9 wurden drei Exon-spezifische Intein-Luziferase-Reportersysteme (EXSISERS) in drei codierende Region des Tumorsuppressor Gens *TP53* (Exon 2, Exon 4 und Exon 7) der Kolonkarzinom-Zelllinie HCT116 integriert. Die Funktionalität von p53 und allen EXSISERS-Reportern wurde mittels Western Blot und Immunfluoreszenz-Mikroskopie bestätigt. Die von den EXSISERS-Reportern ausgehende Lumineszenz liefert relative Quantitäten der p53-Protein-Isoformen Flp53,  $\Delta 40p53$ ,  $\Delta 133p53$  +  $\Delta 160p53$ . Mit Hilfe der entwickelten Reporter-Zelllinie wurde p53-Isoform-Induktion durch über 4.863 Anti-Tumor-Wirkstoffe (MedChemExpress; Anti-Cancer Compound Library; HY-LQ25) untersucht. Dazu wurde die relative Veränderung der Lumineszenz-Signale der EXSISERS Reporter-Zelllinie während der 48-stündigen Wirkstoff-Behandlung in Echtzeit und in lebenden Zellen gemessen. Ausgewählte Wirkstoff-Kandidaten wurden anschließend hinsichtlich ihrer Zytotoxizität mittels MTS-Assays (Metabolismus), Lumineszenz-basierte Viabilitäts-Assays und durchflusszytometrischen Zelltod-Analysen überprüft. Zusätzlich charakterisierten wir die Tumorspezifität der ausgewählten Wirkstoff-Kandidaten auf 2D-Zellkultur-Ebene (diverse Kolonkarzinom-Zelllinien, primäre intestinale Fibroblasten aus gesundem Gewebe) und auf 3D-Zellkultur-Ebene (Organoide aus Biopsien gesunder Kontrollen und Patienten mit Kolonkarzinom).

**Ergebnisse** Mit der Etablierung von EXSISERS in *TP53*, konnten wir wesentliche Vorteile gegenüber konventionellen Protein-Nachweisverfahren aufzeigen. Aufgrund geringer Antikörper-Spezifität waren die p53-Isoformen Flp53,  $\Delta 40p53$ ,  $\Delta 133p53$  +  $\Delta 160p53$  weder durch Western Blot noch durch Immunpräzipitation nachweisbar. Darüber hinaus zeigte die p53-Peptid-Quantifizierung mittels Massenspektrometrie (aufgrund der starken Unterrepräsentation von  $\Delta 40p53$ ,  $\Delta 133p53$  +  $\Delta 160p53$ ) geringe Peptid-Empfindlichkeit, wodurch nach Chemotherapie-Induktion zwar eine absolute Flp53 Akkumulation nachgewiesen werden konnte, aber kein Vergleich zwischen den p53-Isoformen möglich war. Unser EXSISERS-System erlaubt nun erstmals eine Unterscheidung und relative Quantifizierung von Flp53,  $\Delta 40p53$ ,  $\Delta 133p53$  +  $\Delta 160p53$  und bietet zudem den Vorteil eines nicht-invasiven Ansatzes. Über ein Hochdurchsatz-Screening von über 4.863 Wirkstoffen identifizierten wir spezifische Arzneimittel, die signifikant pro-apoptische p53-Isoformen hochregulieren und effizient Zelltod einleiten. Die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe befand sich im nanomolaren Konzentrationsbereich mit Zelltod-Induktionsraten von 60–90%. Die Behandlung von gesundem und tumorösem Kolongewebe (2D- und 3D-Zellkultur) ergab zudem eine tumor-spezifische Wirksamkeit der ausgewählten Wirkstoff-Kandidaten. Durch Kombinationstherapien von neuen und klinisch etablierten Chemotherapeutika konnten wir additive Therapie-Effekte erzielen und die Zelltod-Raten in Kolonkarzinom-Zelllinien noch weiter steigern.

**Schlussfolgerung** EXSISERS ist eine universell einsetzbare Methode zum Nachweis von Proteinen und deren Isoformen. Die Integration von EXSISERS Reporter in *TP53* liefert ein System zur schnellen und präzisen Quantifizierung der p53-Protein-Isoformen Flp53,  $\Delta 40p53$ ,  $\Delta 133p53$  +  $\Delta 160p53$ . Hieraus können wir nun abgestimmt auf das jeweilige p53-Isoform-Profil neue und effizientere Behandlungsstrategien für das kolorektale Karzinom entwickeln. Durch den gezielten Einsatz von Kombinationstherapien aus neuen und bereits klinisch etablierten Therapeutika kann somit in Zukunft die Therapieeffizienz patientenindividuell gesteigert werden.

#### References

[1] Truong D.-J.J., Phlairaharn T., Eßwein B., Gruber C., Tümen D., Baligács E., Armbrust N., Vaccaro F.L., Lederer E.-M., Beck E.M. et al. Non-Invasive and High-Throughput Interrogation of Exon-Specific Isoform Expression. *Nat. Cell Biol.* 2021; 23: 652–663. doi:10.1038/s41556-021-00678-x

### G3 Paraptose – ein neuer bakteriell induzierter Zelltod in Darmepithelzellen und seine Rolle bei der Pathogenese der spontan bakteriellen Peritonitis (SBP)

**Autorinnen/Autoren** M. Ernst<sup>1</sup>, J. Huber<sup>1</sup>, C. Steindl<sup>1</sup>, C. Brochhausen<sup>2</sup>, A. Kandulski<sup>1</sup>, A. Mehrl<sup>1</sup>, S. Schmid<sup>1</sup>, C. Kunst<sup>1</sup>, K. Gülow<sup>1</sup>, M. Müller-Schilling<sup>1</sup>

**Institute** 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg; 2 Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Institut für Pathologie, Mannheim  
DOI 10.1055/s-0044-1785626

**Einleitung** Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine schwerwiegende Komplikation der Leberzirrhose, bei der Bakterien aus dem Darm über die mesenterialen Lymphknoten in die Peritonealhöhle gelangen. Die Folgen einer Interaktion zwischen Bakterien und intestinalen Epithelzellen bei diesem Prozess ist noch nicht vollständig verstanden. Diese Studie untersucht den Zusammenhang zwischen der Expression von p53-Familienmitgliedern und bakteriell induzierter Paraptose, einer noch wenig untersuchten Form des Zelltods mit nekroptotischem Charakter.

**Material und Methodik** HCT-116-Zellen mit unterschiedlichem p53/p73-Status (p53KO, p73KO, p53/p73 Doppel-KO) wurden in-vitro 30 Minuten bis 4 Stunden mit *Escherichia coli* (E. coli) O6:Hnt ko-kultiviert. Der bakteriell induzierte Zelltod wurde elektronenmikroskopisch und durchflusszytometrisch untersucht. Das mitochondriale Membranpotential wurde mittels einer Färbung mit Tetramethylrhodamine-Ethylester (TMRE) bestimmt. Spezifische Inhibitoren (zVAD [50µM] und Actinomycin D [40 bzw. 80µM]) wurden eingesetzt, um den Zelltodprozess zu charakterisieren. Die Proteinmenge von p53 und p73 wurde mithilfe von Western Blot-Analysen untersucht.

**Ergebnisse** In HCT116-Zellen induzierte die Ko-Kultur mit E. coli Paraptose, begleitet von charakteristischen morphologischen Veränderungen, darunter Anschwellen der Mitochondrien, Dilatation des endoplasmatischen Retikulums, zytoplasmatische Vakuolisierung und Chromatinkondensation an der Kernmembran. Diese Veränderungen konnten wir durch elektronenmikroskopische Untersuchungen nachweisen. Die beobachtete Dilatation der Mitochondrien korrelierte mit dem Zusammenbruch des mitochondrialen Membranpotentials, welches mittels Durchflusszytometrie gemessen wurde. Ein durch CRISPR/Cas9 vermittelter Knockout der p53-Familienmitglieder beeinflusste die Zelltodprogression. Das Fehlen von p53 und p73 in Einzel- und Doppelknockouts führte zu einem verzögerten Einsetzen des Zelltodes im Vergleich zu Wildtyp-Zellen. Die Zugabe des Paraptose-Inhibitors Actinomycin D blockierte den Zelltod effizient sowohl in Wildtyp- als auch Knockout-Zellen. Somit spielt die p53-Familie eine entscheidende Rolle in der Kinetik bakteriell induzierter Paraptose.  
**Zusammenfassung** Direkter Kontakt mit Bakterien induziert Paraptose in Darmepithelzellen, wobei die p53-Familie einen direkten Einfluss auf die Kinetik dieses Zelltods ausübt. Eine präzise molekulare Charakterisierung dieses Prozesses ist von entscheidender klinischer Relevanz, da der p53-Status im Darmepithel von Patienten mit Leberzirrhose die Paraptose-Suszeptibilität beeinflusst. Die Induktion der p53- und p73-Expression oder die Stabilisierung dieser Proteine könnte somit als therapeutische Option für die Vorbeugung und Behandlung einer SBP genutzt werden.

### G4 Mechanismen der Pathogenese der Spontan Bakteriellen Peritonitis im 3D in vitro-Modell

**Autorinnen/Autoren** N. Hahn, J. Huber, M. Gunckel, C. Kunst, A. Kandulski, A. Mehrl, S. Schmid, K. Gülow, M. Müller-Schilling

**Institut** Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg  
DOI 10.1055/s-0044-1785627

**Einleitung** Die Nutzung von 3D-Zellkultur-Modellen, einschließlich Sphäroiden, hat sich als effektive Methode erwiesen, um in vivo-ähnliche Bedingungen zu simulieren. Unsere bisherige Forschung zur Pathogenese der spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP), einer lebensbedrohlichen Komplikation der Leberzirrhose, zeigt, dass Bakterien durch verschiedene Prozesse den Abbau wichtiger Zell-Zell-Kontaktproteine im Darmepithel induzieren. Diese Destabilisierung der epithelialen Barriere und die daraus resultierende bakterielle Translokation stellen einen wesentlichen Mechanismus in der Entwicklung der SBP dar [1]. Um diese Prozesse unter physiologischeren Bedingungen zu untersuchen, analysieren wir bakteriell-induzierte Degradation der Zell-Zell-Kontaktproteine und Zellviabilität von Darmepithelzellen in einem 3D-Sphäroidmodell.

**Material und Methodik** Zur Herstellung von Sphäroiden wurden die Kolonkarzinom-Zelllinien Caco2 (30.000 Zellen/ml) und HCT116 (70.000 Zellen/ml) verwendet. Die Sphäroidbildung und die Ausbildung von Zell-Zell-Kontakten wurden mittels Fluoreszenzmikroskopie beurteilt. Anschließend wurden bakteriell-induzierte Effekte auf die Tight-Junction-Proteine Occludin, Claudin4 und Zonulin1 sowie auf das Adhärenz-Junction-Protein E-Cadherin nach bis zu 12-stündiger Ko-Kultur mit *Escherichia coli* (*E. coli*) mittels qPCR und Western-Blot-Analysen untersucht. Die Ko-Kultur erfolgte mit dem Referenzstamm *E. coli* O6:Hnt sowie dem *E. coli* Stamm Ont:H41, welcher aus dem Aszites eines Patienten mit SBP isoliert wurde. Die Effekte der bakteriellen Ko-Kultur auf die Zellviabilität wurden mittels Lebend/Tod-Färbung evaluiert.

**Ergebnisse** Sowohl Caco2- und als auch HCT116-Zellen bildeten morphologisch unterscheidbare Sphäroide aus, die aus vitalen Zellen mit ausgeprägten Zell-Zell-Kontakten bestanden. Die Ko-Kultur mit *E. coli* führte zu einem signifikanten Abbau von Occludin um bis zu 80 % nach 6 Stunden und von E-Cadherin um bis zu 70 % nach 9 Stunden. Die Menge an Zonulin1 war nach 9 Stunden ebenfalls um bis zu 95 % reduziert, während die Claudin4-Spiegel im Versuchszeitraum konstant blieben. Die Ko-Kultur mit hitzeinaktivierten Bakterien führte zu keiner Beeinträchtigung der Zell-Zell-Kontakte. Konsistent mit unseren Vordaten war der Abbau von E-Cadherin abhängig von bakteriellen Proteasen und in Gegenwart des Protease-Inhibitors BB94 selektiv gehemmt. Darüber hinaus hatte die bakterielle Ko-Kultur auch Auswirkungen auf die Zellviabilität: In Gegenwart von Bakterien wurde in den Sphäroiden ein höherer Anteil an toten Zellen im Vergleich zu unbehandelten Kontroll-Sphäroiden beobachtet.

**Zusammenfassung** Das Verständnis der pathophysiologischen Veränderungen der intestinalen, epithelialen Barriere bei Patienten mit Leberzirrhose ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Therapieoptionen bei SBP. Unsere Ergebnisse zeigen, dass relevante Mechanismen der SBP, wie die bakteriell-induzierte Degradation von Zell-Zellkontakten und die Induktion von Zelltod, erfolgreich in Sphäroiden modelliert werden können. Dies legt den Grundstein für die Verwendung von Organoiden, die aus Patienten-Biopsien gewonnen werden und eine weitere Annäherung an die in-vivo-Verhältnisse ermöglichen.

#### Literatur

[1] Haderer M, Neubert P, Rinner E, Scholtis A, Broncy L, Gschwendtner H, Kandulski A, Pavel V, Mehrl A, Brochhausen C, Schlosser S, Gülow K, Kunst C, Müller M. Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases. *Gut* 2022; 71 (3): 580–592

## G5 Studying the Novel Calcineurin Inhibitor Voclosporin in an Experimental Model of Colitis: Insights into Voclosporin's Mechanism of Action

**Autorinnen/Autoren** M. Gabel<sup>1, 2, 5</sup>, A. Knauss<sup>1, 2, 5</sup>, M. F. Neurath<sup>3, 4</sup>, B. Weigmann<sup>1, 2</sup>

**Institute** 1 Medizin 1, Forschungscampus, Universitätsklinikum Erlangen; 2 Medical Immunology Campus Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; 3 Medizin 1, Universitätsklinikum Erlangen;

4 Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI); 5 These authors are equal contributors to this work and designated as co-first authors.

DOI 10.1055/s-0044-1785628

**Introduction** Due to the lack of reliable drugs for the treatment of IBD, it is crucial not only to develop new drugs but also to consider already established pharmaceuticals associated with related disorders in context with IBD. Here, voclosporin a novel calcineurin inhibitor is a potential candidate. It was recently approved for the treatment of lupus nephritis because it promises better application options, better inhibition properties and milder side effects compared to traditional calcineurin inhibitors [1]. However, *in vivo* and *in vitro* studies already showed promising results connecting voclosporin with colitis [2], which indicates a possible application in the treatment of IBD. In this study, we want to confirm the beneficial effects of voclosporin during experimental colitis and want to investigate the intracellular signaling. As cyclosporine A (CsA) is an analogon of voclosporin and has also been used previously to treat patients with IBD [3, 4], we hypothesize a similar mechanism of action of those two calcineurin-inhibitors.

**Material and Methods** Using human PBMCs and an acute oxazolone-induced colitis model, we generated data from mini-endoscopy, histopathology, and immunofluorescence stainings. Furthermore, flow cytometry measurements and cytokine secretion analysis were performed.

**Results** *In vitro* stimulation of human PBMCs resulted in mitigated activation of the kinases ITK, LCK and ZAP70 when applying voclosporin as well as CsA. Treatment with voclosporin or CsA inhibited the progression and severity of oxazolone-induced colitis in mice. Levels of  $T_H1$  and  $T_H2$  associated cytokines were diminished comparably in both groups treated with the calcineurin-inhibitors. Moreover, transcript expression levels of the intracellular kinases Lck, Zap70 and Itk were decreased in murine LPMCs after treatment with voclosporin or CsA.

**Summary** Voclosporin offers a more advanced therapeutic approach for patients with IBD than traditional calcineurin inhibitors. Voclosporin was able to alleviate experimental colitis comparably to its already known analogue CsA. However, we were only able to confirm the aforementioned advantages over CsA, such as oral administration, stronger inhibition of inflammation and milder side effects, to a limited extent.

#### Literatur

- [1] Rovin B.H. et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2021; 397 (10289): p 2070–2080
- [2] Lindemann A, Roth D, Koop K, Neufert C, Zundler S, Atreya R, Neurath MF, Leppkes M. Protective effect of the novel calcineurin inhibitor voclosporin in experimental colitis. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1177450. doi:10.3389/fmed.2023.1177450. PMID: 37358998; PMCID: PMC10289195
- [3] Lechner K, Mott S, Al-Saifi R, Knipfer L, Wirtz S, Atreya R, Vieth M, Rath T, Fraass T, Winter Z, August A, Luban J, Zimmermann VS, Weigmann B, Neurath MF. Targeting of the Tec Kinase ITK Drives Resolution of T Cell-Mediated Colitis and Emerges as Potential Therapeutic Option in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021; 161 (4): 1270–1287.e19. doi:10.1053/j.gastro.2021.06.072. Epub 2021 Jul 3 PMID: 34224738
- [4] Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330 (26): 1841–5. doi:10.1056/NEJM199406303302601. PMID: 8196726

## G6 Intratumoral T cell migration is enhanced by NLRP3-dependent macrophage – T cell interaction in a pancreatic cancer spheroid model

**Autorinnen/Autoren** B. Slusny<sup>5</sup>, V. Zimmer<sup>5</sup>, E. Nasiri, M. Huber, M. Buchholz, T. Gress, K. Roth<sup>6</sup>, C. Bauer<sup>6</sup>

**Institute** 1 Department of Gastroenterology, Endocrinology, Infectious Diseases and Metabolism, University Hospital Marburg; 2 Core Facility Cellular Imaging, Center for Tumor Biology and Immunology, Philipps University Marburg; 3 Institute of Systems Immunology, Center for Tumor



Biology and Immunology, Philipps University Marburg; 4 DONAUISAR Klinikum Deggendorf, Medizin Campus Niederbayern; 5 contributed equally; 6 contributed equally  
DOI 10.1055/s-0044-1785629

**Introduction** Pancreatic cancer is characterized by a highly immunosuppressive tumor milieu with an impaired anti-tumor T cell response [1]. Interaction behavior and migration patterns of cytotoxic T cells are pivotal for tumor rejection. Own work has demonstrated that IL-18 receptor signaling of T cells influences intratumoral migration patterns [2]. Activated NLRP3 inflammasome of macrophages is a major producer of active IL-18.

**Aims** Here we investigated the role of NLRP3 activation in myeloid cells for T cell motility in a spheroid model of pancreatic cancer.

**Material and methods** Murine adenocarcinoma cell line Panc02 was stably transfected with ovalbumin (OVA) and fluorophore H2B-*cerulean* in order to generate PancOVA H2B-*cerulean* tumor cells. Bone marrow-derived macrophages were isolated from tgVenus mice and Corning® Matrigel®-based spheroids were formed from the PancOVA H2B-*cerulean* pancreatic cancer cells and tgVenus macrophages. NLRP3 activation was performed through stimulation with LPS and nigericin. Cytotoxic T lymphocytes were derived from WT OT-1 or *Il18r-/-* OT-1 mice, which recognize OVA-derived peptide SIINFEKL as their cognate antigen, and added to the spheroids after one day of spheroid formation. After 4 and 18 hours of coculture 3D microscopy was performed using a light sheet microscope to generate z-stacks. Recording time was 30 minutes. tgVenus macrophages were visualized through expression of yellow fluorescent protein, whereas OT-1 CTLs were stained with CellTracker™ Deep Red. Analysis of interaction and migration was performed by Imaris software.

**Results** Spheroid formation and characterization of rejection kinetics applying three different cell types (tumor cells, macrophages and CD8 + T cells) was feasible. Close proximity between highly mobile, intra-spheroidal T cells and macrophages was observed, indicating molecular interaction. Rejection of PancOVA spheroids was enhanced when NLRP3-activated macrophages interacted with CD8 + OT-1 CTL, whereas tumor volume reduction was slower when NLRP3 was not activated. When analyzing T cell motility, average speed was increased in spheroids with activated myeloid NLRP3. Arrest coefficient was investigated in spheroids with versus without activated NLRP3 inflammasome. *Il18r-/-* OT-1 CTLs were used to discriminate strictly IL-18-mediated T cell-intrinsic effects from other effects, such as PD-L1 upregulation on macrophages after NLRP3 activation.

**Conclusions** Our data indicate a broader role of NLRP3 activation in intratumoral macrophages for T cell motility and rejection kinetics. This extends own previous data on a T cell-intrinsic role of IL-18R deficiency for T cell motility, warranting future mechanistic studies on the interaction of antigen-presenting cells and model-antigen-specific T cells.

#### Literatur

[1] Lutz Veronika, Bauer Christian IL-18 receptor signaling regulates tumor-reactive CD8 + T-cell exhaustion via activation of the IL-2/STAT5/mTOR pathway in a pancreatic cancer model. *Cancer Immunology. Research* 2023; 11 (4): 421–434

[2] Naisiri Elena, Bauer Christian IL18 Receptor Signaling Inhibits Intratumoral CD8 + T-Cell Migration in a Murine Pancreatic Cancer Model. *Cells* 2023; Volume 12 (Issue 3): 456

## Kategorie: Der interessante Fall

### F1 Von der unklaren zur seltenen Diagnose- case report über ein Zystenkonglomerat im Oberbauch

**Autorinnen/Autoren** P. Jörg, M. Götzberger, M. Dollhopf  
**Institut** Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, München Klinik Harlaching und Neuperlach  
DOI 10.1055/s-0044-1785630

Im September 2019 stellte sich eine 62jährige Patientin in unserer Klinik mit der Diagnose einer infizierten Pseudozyste im Bereich der Pankreascaudalge bei bekannter schwerer chronischer Pankreatitis a.e. nutritiv-toxischer Genese vor.

Bei Erstdiagnose im August 2018 war auswärtig die endosonografisch gesteuerte Drainage einer Pseudozyste im Caudabereich mittels Lumen-Apposing Metal Stent (LAMS) erfolgt.

Im Folgejahr wurde im Mai 2019 die Indikation zur Pankreascauda- und Milzresektion bei entzündlichem Pankreasschwanzkonglomerattumor auswärtig gestellt und die Operation durchgeführt. Histologisch ergab sich eine ausgeprägte, chronisch-fibrosierende Pankreatitis ohne Anhalt für Malignität. Postoperativ entwickelte die Patientin eine akute Pankreatitis, welche konservativ behandelt wurde.

Bei Vorstellung in unserer Abteilung 09/2019 ließ sich bildgebend eine große superinfizierte Pseudozyste im Bereich der Pankreasschwanzloge nachweisen. Es erfolgte die transgastrale EUS-gesteuerte Drainage der max. 7cm großen infizierten Pseudozyste. Die Patientin konnte beschwerdefrei entlassen werden. Im weiteren Verlauf wurde im November 2019 in der Verlaufskontrolle bei verschmälertem Ductus pancreaticus eine transpapilläre Pankreasgangdrainage (TPPD) eingelegt. In der Kontrollbildgebung zeigte sich ein progredienter multizystischer Verlauf unklarer Ätiologie, weshalb die Indikation zur Einmalpunktion gestellt wurde. Das Aspirat war blutig, nicht purulent und histologisch unauffällig.

Nach regelmäßigen Drainagewechsels stellte sich die Patientin im Dezember 2020 mit einer Rezidiv-Pseudozyste am Pankreasabsetzungsrand bei uns vor. Bildgebend imponierten die bekannten septierten Flüssigkeitsverhalte bis ventral an die Bauchdecke reichend. Bei Beschwerdefreiheit wurde zunächst auf eine erneute Punktion verzichtet.

In der Folgekontrolle zeigte sich das bekannte Zystenkonglomerat im linken Oberbauch. Zur Klärung der weiteren Genese der nun symptomatischen Patientin erfolgte die Abpunktion von ca. 1000ml klarer, seröser Flüssigkeit mit abermals unauffälliger Zytologie, klinischer Chemie (Amylase 33U/l) und weiterhin fehlendem Keimnachweis. Die Genese blieb weiterhin unklar.

Einen Monat später stellte sich die Patientin mit einer erneuten abdominellen Schmerzsymptomatik vor, es erfolgte wiederum eine Punktion und Aspiration von 1300ml klarer, seröser Flüssigkeit. Histologisch ergab sich nun aber der Verdacht auf ein zystisches Mesotheliom, weshalb wir die Patientin viszeralchirurgisch im Klinikum Barmherzige Brüder Regensburg vorstellten.

Dort erfolgte eine leitliniengerechte [1] zytoreduktive Chirurgie, gefolgt von einer HIPEC nach intraoperativem Schnellschnitt in kurativer Intention. Immunhistologisch ergab sich eine fehlende Reaktivität mit WT1, CD31 und D2-40. Der Prognosefaktor Ki67 war <5%. Die Patientin wurde in die Nachsorge überführt. Postoperativ war die Patientin bildgebend tumorfrei.

#### Literatur

[1] Leitlinie Peritoneales Mesotheliom und Pseudomyxoma peritonei, 11/2022, Onkopedia

### F2 Verschluss einer pharyngo-cutanen Fistel durch endoskopische Vakuumtherapie via neuer Fadendurchzugsmethode

**Autorinnen/Autoren** K. Muehlenberg<sup>1</sup>, C. Fauser<sup>2</sup>, G. Loske<sup>3</sup>, O. Pech<sup>1</sup>  
**Institute** 1 Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg; 2 HNO-Zentrum, Regensburg; 3 Marienkrankenhaus, Hamburg  
DOI 10.1055/s-0044-1785631

**Einleitung** Eine pharyngokutane Fistel ist eine schwere und herausfordernde Komplikation nach Tumoroperationen am Hals insbesondere in Kombination mit Radiatio und Chemotherapie. Es gibt erste Berichte über die Effektivität der endoskopischen Vakuumtherapie zur Behandlung von pharyngokutanen Fisteln. Wir nutzen erfolgreich erstmals die Fadendurchzugsmethode

**Material und Methodik** Eine sehr rüstige 90jährige Patientin mit operiertem Larynxkarzinom, Bestrahlung und Chemotherapie entwickelte eine pharyngo-

cutane Fistel, Wir testeten die Endo-Vac-Therapie durch 1. Suprasorb-folienummantelte Schlauch-Absaugung von außen (Tag1), 2. Bei endoskopisch visualisierter Granulation plus Tolerierbarkeit seitens der Patientin Wechsel auf offenporige Polyurethan-Schwamm-Therapie mit Einlage in Fadendurchzugsmethode, (Tag 8). 3. Wechsel und "dritte" Vakuumtherapie in die 25 % kleinere Fistel (Tag12). 4. Beendigung der 3x durchgeführten Schwammtherapie (Tag 16).

**Ergebnisse** Die Patientin tolerierte die Behandlung inclusive der Propofolsezierungen gut. Die Fistel blieb dauerhaft verschlossen. Durch die Modifikation "Fadendurchzugsmethode, wie bei PEG-Sondeneinlage, gelang die Schwammeinlage optimal. Nach Monate dauernder vorangegangener stationärer Therapie gelang der Fistelverschluss durch minimal-invasive endoskopische Behandlung in weniger als 3 Wochen [1–2].

**Zusammenfassung** Auch bei der Vielzahl lebenswichtiger Strukturen auf kleinem Raum am Hals und umfangreich vortherafierten Patienten ist die endoskopische Unterdruck- (Vakuum-) Therapie in Fadendurchzugsmethode ein geeignetes, neues Verfahren zur Behandlung pharyngokutaner Fisteln. Erfolgskonzept ist die interdisziplinäre, kollegiale Zusammenarbeit von HNO und Gastroenterologie.

**Interessenskonflikt** G. Loske ist Berater der Lohmann & Rauscher GmbH & Co.KG.

#### Literatur

[1] Loeck J, von Lücken HJ, Kehrl W, Loske G. Endoscopic negative pressure therapy (ENPT) of a post-laryngectomy pharyngocutaneous fistula: first report of a new treatment method. HNO 2019; 77–79

[2] Steinbichler TB, Wolfram D et al. Modified vacuum-assisted closure (EndoVAC) therapy for treatment of pharyngocutaneous fistula: Case series and a review of the literature. Head Neck 2021; 2377–2384

### F3 Zwischen Leber und Milz – ungewöhnliche Komplikation einer akuten Salmonellen-Infektion

Autorinnen/Autoren M. Regler, S. Reichermeier, M. Dauer

Institut Klinikum St. Marien Amberg

DOI 10.1055/s-0044-1785632

**Einleitung** Die Infektion mit nicht-typhoidalen Salmonellen manifestiert sich meist als akute Gastroenteritis mit plötzlich einsetzender Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und Fieber. In mehr als 95 % der Fälle verläuft die Salmonella-Enteritis komplikationslos, so dass es meistens zu einem selbstlimitierenden Verlauf ohne Notwendigkeit für eine antibiotische Behandlung kommt [1, 2].

**Kasuistik** Eine 23-jährige Patientin ohne Vorerkrankungen stellte sich in der Notaufnahme mit seit einer Woche bestehendem Fieber, atemabhängigen Schmerzen und Sklerenikterus vor. Die stationäre Aufnahme erfolgte unter der Verdachtsdiagnose eines viralen Infekts mit Begleithepatitis. Im Verlauf wurde die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie gestellt, sodass eine empirische Antibiose begonnen wurde. Bei abdominalen Beschwerden und Leberwerterhöhung erfolgte eine Abdomensonographie, in der überraschend ein Milzabszess beschrieben wurde. Eine ergänzende CT Abdomen konnte die Abszessformation nicht sicher zu Milz oder Leber zuordnen, trotzdem erfolgte eine CT-gesteuerte Drainagenanlage zur Fokussanierung. Dennoch entwickelte die Patientin im Verlauf Zeichen eines Schocks und bedurfte intensivmedizinischer Überwachung. Eine zunächst angenommene hämorrhagische Ursache nach Drainagenanlage bestätigte sich in einer erneuten CT nicht. Vielmehr boten sich im Verlauf Hinweise auf einen septischen Schock, sodass eine Eskalation der Antibiose zunächst auf Piperacillin/Tazobactam und dann auf Meropenem erfolgte. Nach erneuter ausführlicher Fokussuche zeigte sich schließlich ein Pleuraempyem linksseitig. Eine thorakoskopische Empyemdesstruktion mit atypischer Unterlappenresektion erfolgte. Erst im Verlauf ergab sich der mikrobiologische Nachweis von Salmonella Virchow im Milzabszesspunktat, während aus dem Pleuraempyem kein Keimnachweis erbracht werden konnte. In einer gezielten, retrospektiven Anamnese berichtete die Patientin

von vorangegangenen Symptomen einer Gastroenteritis. Die Antibiose wurde schließlich testgerecht auf Amoxicillin p.o. deeskaliert. In der poststationären Kontrollsonographie zeigten sich inhomogene Residuen des Milzabszesses – Pleuraergüsse waren beidseits nicht nachweisbar.

**Fazit** In weniger als 5 % der Fälle kommt es bei Salmonellen-Gastroenteritiden zu einer Bakteriämie mit Komplikationen wie Abszedierung, Osteomyelitis, septischer Arthritis, Endokarditis, Meningitis oder Pneumonie. Abszesse können in vielen Organen auftreten – betroffen kann hierbei das lymphatische oder retikuloendotheliale System mit Lymphknoten, Leber oder Milz sowie auch die Pleura sein. Derartige Komplikationen treten vor allem bei immundefizienten oder älteren Patienten auf [1, 2]. Im vorliegenden Fall der jungen, gesunden Patientin war keine Immunsuppression bekannt. Retrospektiv ist neben dem Milzabszess möglicherweise auch das Pleuraempyem als systemische Manifestation der Salmonellen-Infektion einzuordnen. Der Keimnachweis könnte durch die ausgedehnte antibiotische Vorbehandlung erschwert gewesen sein. Somit müssen auch bei jungen Patienten Komplikationen einer akuten Salmonellen-Infektion und die Gefahr einer systemischen Manifestation bedacht werden.

#### Literatur

[1] S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Version 2.0 – November 2023 AWMF-Registernummer: 021 – 024 Autoren Carolin F. Manthey<sup>1</sup>, Hans-Jörg Epple<sup>2</sup>, Klaus-Michael Keller<sup>3</sup>, Christoph Lübbert<sup>4</sup>, Carsten Posovszky<sup>5</sup>, Michael Ramharter<sup>6</sup>, Philipp Reuken<sup>7</sup>, Sebastian Suerbaum<sup>8</sup>, Maria Vehreschild<sup>9</sup>, Thomas Weinke<sup>10</sup>, Marylyn M. Addo<sup>6</sup>, 11, Andreas Stallmach<sup>7</sup>, Ansgar W. Lohse<sup>6</sup>

[2] [https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-bacteremia-and-extraintestinal-infection?search=salmonella%20spleen&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2173059073](https://www.uptodate.com/contents/nontyphoidal-salmonella-bacteremia-and-extraintestinal-infection?search=salmonella%20spleen&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2173059073)

### F4 Portale Hypertension – auch in Oberbayern nicht immer Folge einer Zirrhose

Autorinnen/Autoren D. Fitting<sup>1</sup>, K. Heiler<sup>1</sup>, S. Tabarelli<sup>1</sup>, C. Lange<sup>2</sup>,

B. Lewerenz<sup>1</sup>

Institute 1 Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum Traunstein;

2 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Ludwig Maximilian

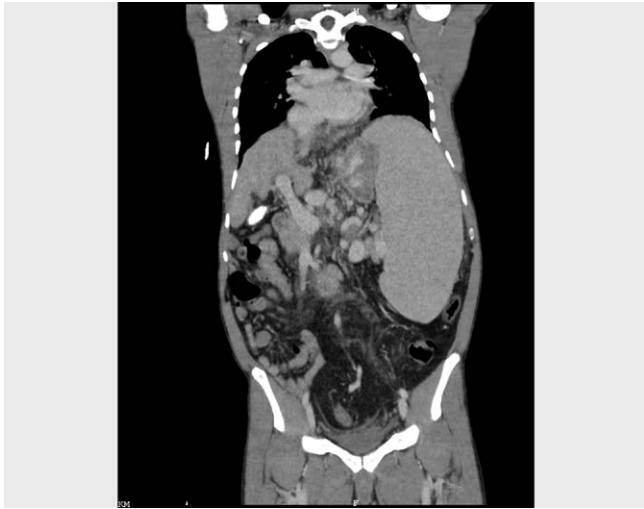
Universitätsklinikum München

DOI 10.1055/s-0044-1785633

**Einleitung** Eine klinisch signifikante portale Hypertension kennzeichnet das Endstadium der Leberzirrhose mit den Komplikationen Aszitesbildung, Varizenblutung, hepatischer Enzephalopathie sowie hepatorenenalen und hepatopulmonalen Syndromen [1]. Die NCPH (nichtzirrhotische portale Hypertension) entsteht durch vaskuläre Affektion der Pfortader, portosinusidale Pathologien sowie Obstruktionen von Lebervenen, V.cava und rechtskardialer Erkrankungen [2]. Wir berichten über eine Portalsklerose eines 38-jährigen Patienten aus Eritrea in Folge einer Infektion mit Schistosomen.

**Fallbericht** Ein 38-jähriger Mann aus Eritrea wurde hospitalisiert nach einer körperlichen Auseinandersetzung. Im Trauma-CT zeigte sich, neben einer Rippenfraktur und V.a. einen Milzriss, eine ausgeprägte Splenomegalie sowie portocavale Shunts (► Fig. 1). Laborchemisch war eine ausgeprägte Thrombopenie (20.000/µl) sowie eine indirekte Hyperbilirubinämie (3mg/dl) und eine milde Erhöhung der Transaminasen (1xULN) mit führender gGT nachweisbar. Sonographisch zeigte sich die Pfortader intrahepatisch und extrahepatisch deutlich dilatiert, mit ausgeprägtem Fibrosebett und Flussverlangsamung (< 10cm/s) (► Fig2a, b). Anhalt für eine Thrombosierung der Pfortader oder Lebervenen ergab sich nicht. Trikuspidalklappe und Rechtsherzfunktion waren unauffällig. Endoskopisch waren Varizen II° mit red-spots nachweisbar (► Fig. 2c). Die Serologie auf Schistosoma mansoni war positiv wie auch der Nachweis des Parasiten im Stuhl. Aufgrund des ausgeprägten Befundes verlegten wir den Patienten an das Leberzentrum LMU mit Rescue-Option einer TIPS. Hier konn-

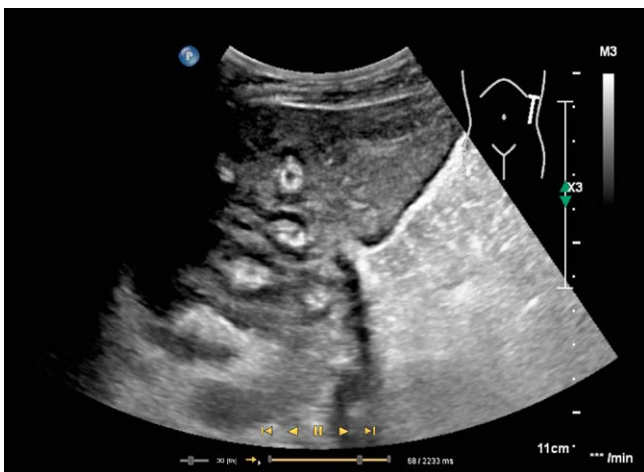
te die Varizenligatur komplikationslos durchgeführt werden. Die antiparasitäre Therapie mit Praziquantel wurde ergänzt.



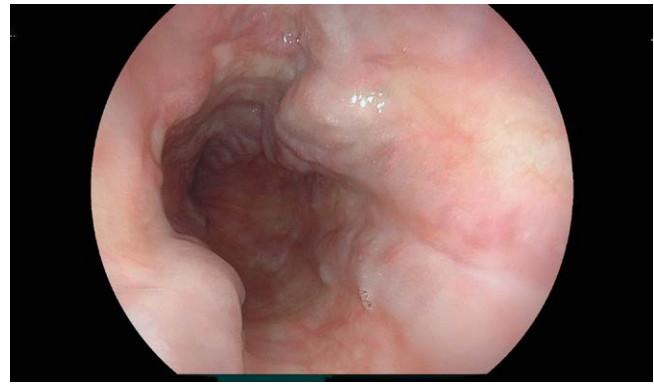
► Fig. 1 Trauma-CT



► Fig. 2a Pfortaderhauptstamm



► Fig. 2b linker Leberlappen



► Fig. 2c Ösophagusvarizen

**Zusammenfassung** Die NCPH ist Endstadium von Erkrankungen aus einem bunten Formenkreis (infektiologisch, hämatologisch, kardiologisch, rheumatologisch). Die Schistosomiasis als häufige Ursache gilt als vernachlässigte Tropenerkrankung [3]. Management der NCPH und zirrhotischen PH unterscheidet sich nicht. Der Effekt nicht-selektiver  $\beta$ -Blocker gilt jedoch als unsicher [4].

#### Literatur

- [1] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J u. a. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018; 69 (2): 406–60
- [2] EASL Clinical Practice Guidelines Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology*. 2016; 64 (1): 179–202
- [3] World Health Organization Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases. 2021–2030. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>
- [4] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG u. a. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2022; 76 (4): 959–74

## F5 Viszerale Leishmaniose imitiert Colitis ulcersa: Fallvorstellung

**Autorinnen/Autoren** J. Buttenschoen<sup>1</sup>, L. Drosch<sup>1</sup>, V. Pavel<sup>1</sup>, A. Mehr<sup>1</sup>, A. Kandulski<sup>1</sup>, M. Müller-Schilling<sup>1</sup>, S. Schmid<sup>1</sup>

**Institut** 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I: Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg

**DOI** 10.1055/s-0044-1785634

**Einleitung** Als eine der vernachlässigten Tropenerkrankungen ist die viszerale Leishmaniose in der Gastroenterologie selten vertreten, zumal die typische Trias aus Fieber, Splenomegalie, und Panzytopenie bestehen und somit in der Regel den Gastroenterologen nicht betreffen. Nichtsdestotrotz ist es möglich, dass *Leishmania* spp. alle Organe infizieren können. Die häufigsten Risikofaktoren sind Mangelernährung, Immunsuppression, sowie ein niedriger sozioökonomischer Status. In der Regel ist diese Erkrankung eine von Reiserückkehrern, da sie in Deutschland nicht endemisch ist. Besonders verbreitet sind die Parasiten in Ostafrika, Südamerika, und Indien, jedoch sind Leishmanien auch in Süditalien und Spanien endemisch. Wir präsentieren den Fall eines 54-jährigen Patienten aus Bayern bei welchem sich eine viszerale Leishmaniose durch die Infiltration des Dickdarms demaskiert hat.

**Fallvorstellung** Initial stellte sich der Patient mit einer unspezifischen Gastroenteritis, am ehesten als viral gewertet, da die Symptome bis auf den Durchfall nach 2 Tagen sistierte, vor. Zusätzlich entwickelte er Fieber und verlor bis zu 15 kg an Gewicht. Es waren keine Vor- oder Familienerkrankungen bekannt. Reiseanamnestisch war ein Aufenthalt in Kenia vor 7 Jahren zu verzeichnen. Laborchemisch zeigte sich eine Panzytopenie, leicht erhöhte Entzündungsparameter,

sowie ein erhöhtes LDH ohne Hämolyse. Daher erfolgte die Einweisung in die Hämatonkologie welche trotz Zusammenarbeit mit der Infektiologie keine Ursache identifizieren konnten.

Aus diesem Grund erfolgte ein FDG-PET-CT welches eine ausgeprägte FDG-Aufnahme im Kolon zeigte. Die daraufhin durchgeführte Koloskopie bot eine hoch-gradig ulzerierende Inflammation welche histopathologisch als ulzerative Pankolitis mit mukosalem Remodeling passend zu einer Colitis ulcerosa beschrieben wurde. Eine Therapie mit Budesonid und Mesalazin wurde eingeleitet und bei inadäquater Symptomkontrolle auf Vedolizumab eskaliert unter welcher die Symptome fast sistierten. In einer Routine follow-up Koloskopie wurde der Verdacht auf parasitäre Strukturen in der Histopathologie geäußert. Die PCR auf Leishmanien aus den Kolonbiopsien zeigte sich positiv, und IIFT und ELISA zeigte stark positive Antikörper gegen *Leishmania* spp. Eine Therapie mit liposomalen Amphotericin B wurde für 10 Tage durchgeführt, und nachfolgende Biopsien bestätigten die Eradikation mit fallenden Antikörpertitern. Die Colitis ulcerosa Therapie wurde initial auf Budenosid und Mesalazin deeskaliert, und konnte im Verlauf komplett beendet werden mit keiner Rest-Entzündung im Darm [1].

**Zusammenfassung** In diesem Fall sind zwei Differenzialdiagnosen zu erwägen. Einerseits ist es möglich, dass es sich um eine parastär superinfizierte colitis ulcerosa handelt, welche bei einer systemischen Infektion und regionalen Immunsuppression die idealen Replikationsbedingungen im Darm bot. Andererseits, ist es jedoch wahrscheinlicher, dass es sich initial bereits um eine gering ausgeprägte Infiltration durch Leishmanien im Darm gehandelt hat, welche unter Immunsuppression noch ausgeprägter wurde. Klinisch zeigte sich der Patient jedoch symptomfrei trotz des ausgeprägten Befalls, welches durch die fehlende Immunabwehr und dessen systemische Reaktion auf die Parasiten erklärbar ist. Die Entzündungskaskade wurde somit durchbrochen und die Infiltration durch Immunzellen und die Produktion von Zyto- und Chemokinen beendet während sich die Parasiten trotzdem vermehrten. Da die gesamte Colitis ulcerosa Therapie nach Eradikation beendet werden konnte und keine Rest-Entzündung bestand, ist die primäre Darminfiltration der Superinfektion als Diagnose vorzuziehen. Dieser Fall demonstriert, dass die Histopathologie in der Diagnosestellung sowie im follow-up von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen extrem wertvoll sind, und Fehldiagnosen und somit falsche Behandlungen minimieren. Ebenfalls zeigte dieser Fall, dass auch bei immun-kompetenten Patienten mit der klassischen Trias eine viszerale Leishmaniose erwägt werden sollte, da latente und persistierende Infektionen bei Immun-kompetenten schwierig zu diagnostizieren sind, vor allem wenn zusätzlich atypische Symptome auftreten. Post-Eradikation zeigte sich auch die Panzytopenie und die Splenomegalie rückläufig.

#### Literatur

[1] Marleen Boelaert et al. "Leishmaniasis." *Manson's Tropical Diseases*, by Farrar Jeremy et al., 24th ed..Elsevier; 2023: pp 646–68

## F6 Eine aortoduodenale Fistel als seltene Ursache einer rezidivierenden oberen gastrointestinalen Blutung

**Autorinnen/Autoren** C. Schießl<sup>1</sup>, C. Schäfer<sup>1</sup>

**Institut** 1 Medizinische Klinik II, Klinikum Neumarkt

**DOI** 10.1055/s-0044-1785635

**Einleitung** Eine aortoduodenale Fistel (ADF) kann primär, meist bei Arrosion eines arteriosklerotischen abdominalen Aortenaneurysma oder deutlich häufiger sekundär, als Komplikation vaskulärer Rekonstruktionen der Aorta mittels Gefäßprothesen auftreten. Die Inzidenz dieser Komplikation liegt bei 0,4-1,6% [1]. Die häufigste Lokalisation ist auf Grund der Nähe zur Aorta, die Pars horizontalis des Duodenum [2]. Eine Diagnosestellung gestaltet sich oft schwierig, sowohl endoskopisch als auch CT-graphisch konnte in Fallserien eine sichere präoperative Diagnose nur in 15-35% [3] der Fälle gestellt werden. Die typische klinische Präsentation erfolgt mit Zeichen einer gastrointestinalen Blutung, abdominalen Schmerzen sowie Fieber.

**Fallpräsentation** Ein 65-jähriger Patient stellte sich mit zunehmenden Bauchschmerzen, Hämatemesis, Fieber und Leukozytose in unserer zentralen Notaufnahme vor. Bereits 2 Wochen zuvor war er, auf Grund einer gastrointestinalen Blutung, a.e. bei Ulcus im Duodenum mit einer endoskopischen Applikation von Adrenalin und Endoclips behandelt worden. An Vorerkrankungen bestand eine koronare Herzerkrankung (Z.n. ACVB), eine vor ca. 20 Jahren implantierter aorto-iliacale Y-Prothese bei abdominalen Aortenaneurysma, eine fortgeschrittene periphere arterielle Verschlusskrankheit, ein Diabetes mellitus sowie eine chronische Niereninsuffizienz. In der primär durchgeführten Gastroskopie zeigten sich Blutungsreste an der früheren geclippten Läsion im Duodenum. Eine aktive Blutung fand sich jedoch nicht. Bei persistierender Meläna sowie Hämatemesis erfolgten mehrfache Gastroskopen ohne Nachweis einer Blutungsquelle sowie bei kardiopulmonaler Instabilität mehrfache Aufenthalte auf der Intensivstation. In einer durchgeführten Kapselendoskopie fand sich frisches Blut im Dünndarm, auch hier konnte jedoch keine sichere Blutungsquelle identifiziert werden. In dem daraufhin durchgeführten Angio-CT des Abdomens zeigte sich die zentrale Anastomose der Y-Prothese, a.e. septisch bedingte, zunehmend aneurysmatisch degeneriert. Ebenso fanden sich Zeichen einer gedeckten Wandruptur in diesem Bereich mit räumlichem Bezug zum Duodenum. In der Zusammenschau der Befunde bestand der hochgradige Verdacht auf eine aorto-duodenale Fistel im Rahmen eines Y-Protheseninfektes.

Zur weiteren Versorgung erfolgte die Verlegung des Patienten an die Universitätsklinik Regensburg. Bei dort aufgetretener erneuter starker Blutung erfolgt als Bridging-Verfahren ein transfemorales Endotube. In der nachfolgenden Laparotomie bestätigte sich der Befund einer aortoduodenalen Fistel mit sichtbarem Defekt an dem Nahtaneurysma infrarenal. Es erfolgte eine Übernähung des Duodenum sowie das Einbringen einer neuen Y-Prothese. Der weitere Verlauf gestaltete sich leider komplikationsreich, es kam zur Ausbildung einer Pankreasfistel mit Gewebnekrose und nach kompletter Pankreatektomie zu mehrfachen Anastomoseninsuffizienzen mit eitriger Peritonitis. Der Patient verstarb ca. 6 Wochen nach Verlegung nach Regensburg.

**Zusammenfassung** Unser Patient stellte sich mit der typischen Trias von Bauchschmerzen, Fieber und Symptomen einer gastrointestinalen Blutung vor. Auch eine im angloamerikanischen Raum als "herald bleeding" [4] bekannte, transiente und selbstlimitierende Vorboten-Blutung lag vor. Trotzdem gelang, wie in den meisten Fällen einer ADF sowohl endoskopisch als auch CT-graphisch keine sichere Diagnose, die Verdachtsdiagnose konnte erst intraoperativ bestätigt werden.

Bei Patienten mit schwerer gastrointestinaler Blutung und bekannter vorausgegangener gefäßchirurgischer Intervention sollte die aortoduodenale Fistel auch bei unergiebigem Diagnostik als potenzielle Blutungsquelle immer erwogen und im Zweifelsfall die Indikation zur Laparotomie großzügig gestellt werden.

#### Literatur

[1] Luo J., Tang W., Wang M. et al. Case series of aortoenteric fistulas: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 49

[2] Osera S., Niitsu H., Tomori A. Duodenal ulcers caused by secondary aortoduodenal fistula. *Digestive Endoscopy* 2022; 34: e50–e51

[3] Malik MU, Ucbilek E, Sherwal AS. Critical gastrointestinal bleed due to secondary aortoenteric fistula. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2015; 5 (6): DOI:

[4] Yazdanpanah K, Minakari M. Intermittent Herald Bleeding: An Alarm for Prevention of the Exsanguination of Aortoenteric Fistula before it Arrives. *Int J Prev Med* 2012; 3 (11): 815–6 PMID: 23189235; PMID: PMC3506095

## F7 86-jährige Patientin mit einem ungewöhnlichen subepithelialen Tumor im Colon

**Autorinnen/Autoren** G. Hupel, H. Schmetkamp, M. Götzberger, M. Dollhopf

**Institut** München Klinik Neuperlach und Harlaching, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

**DOI** 10.1055/s-0044-1785636



**Einleitung** Schwannome sind eine seltene Form meist gutartiger Nervenscheidentumoren. Das retroperitoneale Auftreten von Schwannomen ist ungewöhnlich und kann sich als subepithelialer Tumor darstellen.

**Fall** Wir berichten über eine 86-jährige Patientin mit Anämie zur weiteren Abklärung. Der Ultraschall zeigte eine echoarme, scharf abgegrenzte Raumforderung (7 x 4,5 cm) im linken Unterbauch. Im CEUS zeigte sich eine homogene Perfusion in der arteriellen Phase und ein Auswaschen in der Parenchymphase. Eine Koloskopie zeigte eine tumoröse Impression des Sigmas (normale Schleimhaut mit durchscheinenden Gefäßen, harter Konsistenz, nicht beweglich), kompatibel mit einem subepithelialen Tumor. Die histologischen Ergebnisse nach einer Zangenbiopsie zeigten eine normale Dickdarmschleimhaut (subepitheliale Teile nicht eingeschlossen). Ein CT ergab eine inhomogen kontrastierte, scharf begrenzte retroperitoneale Raumforderung (7 x 5 x 5 cm) mit breitem (über 5 cm) und pelottierendem Kontakt zum absteigenden Dickdarm. Im regionalen Lymphabflussgebiet wurden pathologisch vergrößerte Lymphknoten gefunden und im linken Unterlappen wurde ein Lungenrundherd (10mm) festgestellt. Es wurde eine transabdominale Stanzbiopsie durchgeführt. Histologisch zeigte sich eine spindelzellige Gewebsproliferation mit gelockertem Kernchromatin ohne Vermehrung von Mitosen oder Nukleolen. Immunhistochemisch zeigte sich eine starke Expression von S100 mit einem Ki-67 von 1% (negativ für DOG1, CD117 und CD34, insbesondere Spindelzellgewebe negativ für Desmin, SMA und Caldesmon).

**Zusammenfassung** Schwannome (Synonym Neurinome) entstehen aus Schwann-Zellen, die normalerweise Myelinscheiden der peripheren Nerven bilden. Die meisten Schwannome treten sporadisch auf und betreffen Patienten jeden Alters, unabhängig vom Geschlecht, mit einem Höhepunkt im 2.–5. Lebensjahrzehnt. Es gibt genetisch bedingte Erkrankungen mit vermehrtem Auftreten von Schwannomen, insbesondere im Zusammenhang mit der Neurofibromatose Typ 2 (NF2). Typischerweise sind Schwannome gutartig und treten an Hirnnerven und peripheren Nerven der Extremitäten auf. Es liegen nur wenige Fallberichte über retroperitoneale und intestinale Schwannome vor. Wenn eine Differenzierung notwendig, aber unsicher ist, sollte eine endoskopische Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Immunhistochemisch zeigen Schwannome eine starke Expression von S100. In seltenen Fällen werden bösartige Tumoren der peripheren Nervenscheide (malignant peripheral nerve sheath tumors – MPNST) beschrieben. Wenn Biopsien durchgeführt werden, sollte die Ausbreitung von Tumorzellen entlang des Punktionskanals berücksichtigt werden. Ein niedriger Ki-67-Wert steht im Zusammenhang mit einer Benignität, wohingegen ein Ki-67-Wert > 10% mit einer Malignität in Zusammenhang steht. Darüber hinaus weisen atypische melanotische Schwannome eine erhöhte Rate an malignen Transformationen auf. MPNST sollte analog zu Sarkomen diagnostiziert und behandelt werden. In lokal oder systemisch fortgeschrittenen Stadien gibt es unterschiedliche und umstrittene Ansätze und mögliche Behandlungsmöglichkeiten, wie beobachtendes Abwarten, Metastasektomie, Strahlentherapie und die Möglichkeit einer Chemotherapie (Doxorubicin). Es besteht ein Zusammenhang zwischen MPNST und Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Bei Vorliegen von Malignität oder bei Hinweisen auf multiple Schwannome erscheinen weitere Untersuchungen zur genetisch bedingten Schwannomatose sinnvoll (insbesondere NF1 und NF2) [1–5].

In unserem Fall handelte es sich um einen Zufallsbefund eines retroperitonealen Schwannoms, den wir nicht ursächlich für die Anämie einschätzen und mit nicht eindeutigen Zeichen einer malignen Entartung (Ki-67 < 1%, Lungenrundherd 10mm und lokoregionäre Lymphknotenvergrößerung). Als weiteres Procedere wurde ein wachsaames Abwarten und eine Restaging nach drei Monaten festgelegt.

#### Literatur

[1] Beddouche A et al. "Schwannome benign primitif retrovesical: une tumeur très rare à propos d'un cas [Primitive benign retrovesical schwannoma: an extremely rare tumor, a case report]". *Pan Afr Med J* 2016; 23: 79. doi: 10.11604/pamj.2016.23.79.9020. PMID: 27217902; PMCID: PMC4862769

[2] Harhar M et al. "Retroperitoneal Schwannoma: Two Rare Case Reports". *Cureus* 2021; 13 (2): e13456. doi:10.7759/cureus.13456. PMID: 33777545; PMCID: PMC7984941

[3] Schütte J, Bauer S, Brodowicz T, Grünwald V, Hofer S, Hohenberger P, Jost L, Kasper B, Lindner LH., Pritzkeleit R, Reichardt P, Rensing M, Rothermundt C, Sinn M, Tunn PU, Wardelmann E, Wörmann B "Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen". Leitlinie Empfehlungen der DGHO zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen 2019

[4] Werner B Lehrbuch Pathologie, 5. Auflage. Urban & Fischer; München:

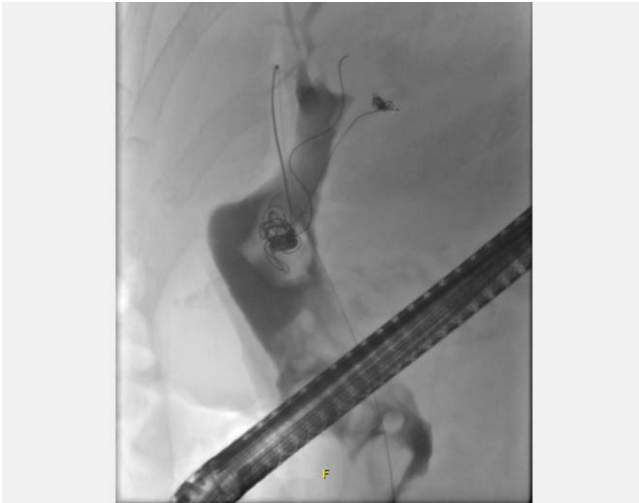
[5] James M Gilchrist, John E Donahue, Peripheral nerve tumors – UpToDate (10/2023):

## F8 Intrabiliar migrierte Coils als Ursache für Choledocholithiasis bei Megacholedochus. Eine seltene Komplikation nach Coil-Embolisation eines Pseudoaneurysmas einer Leberarterie

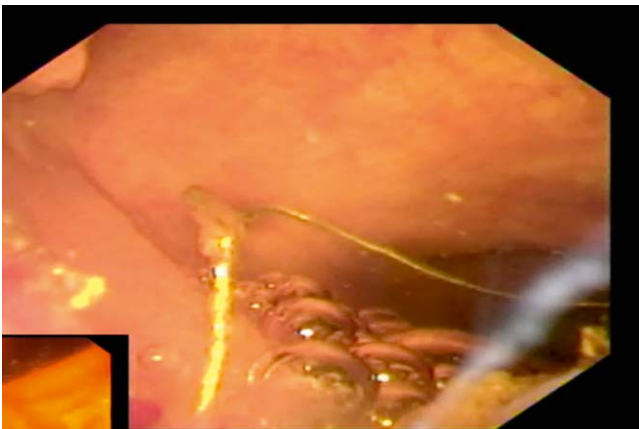
**Autorinnen/Autoren** M. Ayoub, H. Messmann, G. Braun  
**Institut** Universitätsklinikum Augsburg, 3. Medizinische Klinik  
**DOI** 10.1055/s-0044-1785637

**Einleitung** Interventionell-radiologische Embolisation (Coiling) ist eine vorteilhafte Intervention zur Behandlung schwerer Blutungen. Die Migration von endovaskulären Coils in die hepatischen Gallengänge kommt selten vor. In der Literatur sind wenige dokumentierte Fälle zu finden, die diese Komplikation beschreiben [1]. In solchen Fällen manifestieren sich die Symptome in Form von Ikterus, Cholangitis, Choledocholithiasis und Pankreatitis. Im Folgenden präsentieren wir einen seltenen Fall, bei dem die Coils nach einer Embolisation eines Pseudoaneurysmas eines Lebersegmentarterienastes in die Gallengänge migrierten.

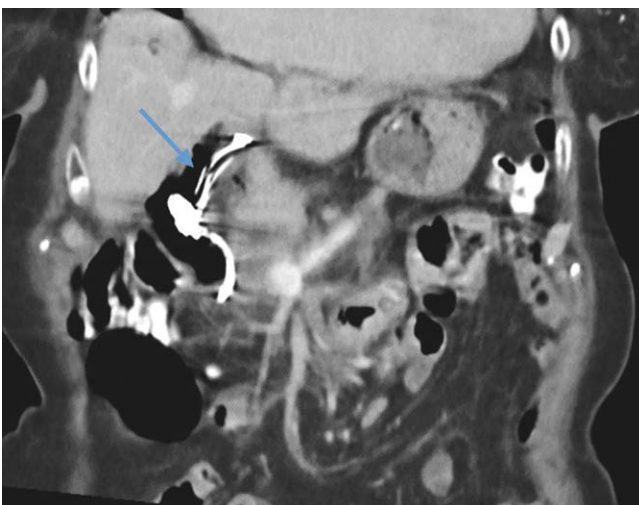
**Fall** Eine 87-jährige Frau stellte sich wegen seit einer Woche zunehmender Oberbauchschmerzen, Ikterus und Übelkeit in unserer Klinik vor. Laborchemisch zeigte sich ein Gesamtbilirubinwert von 7,02 mg/dl, ALT 56 U/l, alkalische Phosphatase 209 U/l und CRP 4,49 mg/dl. Vor sechs Jahren hatte sie eine schwere gastrointestinale Blutung mit Hämobilie aufgrund eines Pseudoaneurysmas eines Astes der linken Leberarterie. Damals erfolgte eine Coil-Embolisation des Pseudoaneurysmas problemlos. Bis 2023 war sie diesbezüglich asymptomatisch. In unserer Klinik wurde aufgrund steigender Cholestase und anhaltender Oberbauchschmerzen bei Verdacht auf Cholangitis eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) durchgeführt. Dabei zeigte sich das typische Bild einer Megacholedochus mit einem DHC-Durchmesser von 4 cm mit mehreren großen Konkrementen. Mehrere Konkremente konnten während der Intervention nicht entfernt werden. Anschließend wurden zwei 10 Fr. 5 cm Doppelpigtail-Stents und eine nasobiliäre Sonde (NBS) angelegt. Die Symptome und die Cholestaseparameter waren deutlich rückläufig. Während der ersten ERCP war unklar, ob sich Fremdkörper im Gallengang befanden. Acht Wochen später planten wir eine erneute ERCP mit elektrohydraulischer Lithotripsie (EHL). Unter cholangioskopischer Sicht wurde die EHL komplikationslos durchgeführt. Während des Eingriffs zeigte sich eine unklare röntgendichte drahtförmige Struktur im Gallengang. Hier verstärkte sich der Verdacht auf eine Migration der endovaskulären Coils in die Gallengänge. Der Fremdkörper wurde vorerst belassen, und eine CT-Abdomen wurde zur weiteren Abklärung veranlasst. Wie vermutet bestätigte sich computertomographisch, dass es sich hierbei um ein Coil-Material im DHC handelt, das aus dem vorbehandelten Aneurysma migriert war. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass das Coil-Material nicht vollständig in das biliäre System migriert war. Daher war eine endoskopische Entfernung des Coil-Materials mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Wir planten eine erneute ERC in 3 Monaten zum Stentwechsel und Fortführung der Steinextraktion.



► Fig. 1



► Fig. 2



► Fig. 3

**Diskussion** Die Migration von Coil-Material nach endovaskulärer Behandlung schwerer Blutungen, Pseudoaneurysmen und Aneurysmen kommt sehr selten vor. In einer Literaturrecherche auf PubMed wurden nur 8 Fälle dokumentiert. Im Betracht dieser Fälle sieht man, dass der Truncus coeliacus und seine Äste, insbesondere die Leber- und Milzarterien, die häufigsten Stellen arterieller Anomalien waren (z.B Pseudoaneurysmen) [2]. Die migrierten Coils landeten konsequent im Magen und im DHC. Der Zeitraum von der endovaskulären Embolisation bis zur Coils-Migration variierte von 6 Wochen bis zu 10 Jahren [3]. Der Mechanismus, durch den Coils in den extravaskulären Organen migrieren, ist noch nicht ausreichend erforscht. Zwei potenzielle Ursachen könnte man im Betracht ziehen [4]:

1. Coils können aufgrund des Blutflusses einen Fistel nach der Embolisation migrieren und sich anschließend zum Beispiel im Gallengangssystem einbetten.
2. Gallensäure oder Eiter können die arterielle Wand korrodieren, was zur Coil-Migration an einen extravaskulären Ort und anschließender Einbettung in den Verdauungstrakt oder das Gallensystem führt. Bisher gibt es noch keine klaren Empfehlungen zur Behandlung solcher Komplikationen. Die in der Literatur dokumentierte acht Fälle zeigten, dass 5 Fälle operiert wurden, während bei 3 Fällen keine spezifische Behandlung erfolgte (konservativ). In Situationen, in denen Coils in den Gallengang migrierten, war aufgrund von sekundären Komplikationen wie Cholangitis oder Choledocholithiasis oft eine weitere Behandlung erforderlich. Sowohl die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) als auch die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) haben sich als nützlich erwiesen, um dieses herausfordernde Problem anzugehen. Die Feststellung, welche Methode die optimale Wahl ist, bleibt jedoch unsicher. Zusammenfassend können Fremdkörper (z. B. Coils) in den Gallengang migrieren, wo sie als Nidus für die Bildung von Choledocholithiasis fungieren können [5]. In unserem Fall war ein Teil des Coil-Materials intravasculär und migrierte nicht vollständig in das Gallensystem. Daher entschieden wir uns gegen die endoskopische Entfernung des Coil-Materials. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters, postoperativer Risiken und der Patientenpräferenz entschieden wir uns gegen einen chirurgischen Eingriff. Folglich werden wir alle 3 Monaten endoskopische retrograde Cholangiographien (ERC) mit Stentwechsel und Steinextraktion durchführen.

#### Literatur

- [1] Bilbao JJ, Martínez-Cuesta A, Urtaun F, Cosín O. Complications of embolization. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23 (2): 126–42. doi:10.1055/s-2006-941443. PMID: 21326756; PMCID: PMC3036371
- [2] Schreuder AM., van Gulik TM., Rauws E.A.J. Intra-biliary Migrated Clips and Coils as a Nidus for Biliary Stone Formation: A Rare Complication following Laparoscopic Cholecystectomy. *Case Rep Gastroenterol* 2019; 12 (3): 686–691. doi:10.1159/000493253
- [3] Skipworth JR, Morkane C, Raptis DA, Kennedy L, Johal K, Pendse D, Brennan DJ, Olde Damink S, Malago M, Shankar A, Imber C. Coil migration--a rare complication of endovascular exclusion of visceral artery pseudoaneurysms and aneurysms. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93 (4): e19–23. doi:10.1308/003588411X13008844298652. PMID: 21944789; PMCID: PMC5827005
- [4] Xu J, Zhan H, Li F, Hu S, Wang L. Coils migrate into the biliary-jejunum anastomosis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (6): e13640. doi: 10.1097/MD.000000000013640. PMID: 30732121; PMCID: PMC6380664
- [5] Kao WY, Chiou YY, Chen TS. Coil migration into the common bile duct after embolization of a hepatic artery pseudoaneurysm. *Endoscopy* 2011; 43: (Suppl 2): UCTN E364–5. doi:10.1055/s-0030-1256687

## F9 Idiopathisches Hypereosinophiles Syndrom mit Endorganschädigung und Erstmanifestation einer akut- auf chronischen Pankreatitis mit Fistelbildung

Autorinnen/Autoren T. Seel<sup>1</sup>, M. Evert<sup>2</sup>, C. Schäfer<sup>1</sup>

Institute 1 Medizinische Klinik II, Klinikum Neumarkt i.d.OPf.; 2 Institut für Pathologie der Universität Regensburg

DOI 10.1055/s-0044-1785638

**Einführung** Das Hypereosinophile Syndrom ist definiert als persistierende Erhöhung der eosinophilen Granulozyten > 1500 /µl über mindestens einen

Monat mit assoziierter eosinophiler Gewebsinfiltration sowie einer Organdysfunktion oder -schädigung nach Ausschluss anderer Ursachen. Es ist ein sehr heterogenes Krankheitsbild, welches sich dermal, pulmonal, kardial, neuronal, als auch gastrointestinal manifestieren kann [1–2].

Insgesamt ist die Prävalenz eines Hypereosinophilen Syndroms äußerst gering und in etwa 75 % lässt sich die Ätiologie nicht klären [3]. Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte legen nahe, dass u.a. molekulargenetische Alterationen ursächlich für eine Hypereosinophilie sein können.

**Fall** Wir berichten hier über einen 67-jährigen Patienten, der sich zur Abklärung persistierender Oberbauchschmerzen einer MRT-Untersuchung unterzog. Hier fand sich neu aufgetretenen Aszites, sowie eine zystischen Pankreas corpusläsion mit V.a. Fistelbildung. Zum Zeitpunkt der Vorstellung hatte der Patient bereits ca. 12 kg Gewicht verloren, zeigte eine diskret erhöhte Lipase, bereits extern bestimmte Tumormarker ergaben einen unauffälligen Befund. Eine akute Symptomatik für eine akute Pankreatitis wurde nicht berichtet, der Patient war zudem ärztlicher Kollege.

In mehreren stationären Aufenthalten erfolgte eine ausführliche Diagnostik. In einer Aszitespunktion zeigte sich eine deutliche Eosinophilie, sowie eine Erhöhung der Amylase und Lipase im Sekret als Ausdruck der pankreatischen Fistelbildung. Auch in einem Differentialblutbild zeigte sich eine Eosinophilie von 25,1 % (entsprechend 2,74 Tsd./ $\mu$ l), sowie eine IgE-Erhöhung (506 IU/ml). Gastroskopisch als auch koloskopisch ergab sich kein wegweisender Befund, histologisch ergab sich kein H.a. eine begleitende eosinophile Gastroenteritis. Eine Parasitose wurde ebenfalls ausgeschlossen.

Endosonographisch zeigten sich Zeichen einer chronischen Pankreatitis mit subtotal atrophierter Pankreascauda. In einer ergänzenden ERCP zeigte sich auf Höhe des Pankreas corpus eine KM- Höhle ausgehend vom Ductus Wirsungianus mit breitem Kontrastmittelaustritt, der vorbeschriebenen Pankreasfistel entsprechend. Im initialen Therapieversuch erfolgte eine Sphinkterotomie des Pankreasgangspinkters, eine Stentdrainageeinlage in den Pankreasgang, sowie anschließend die Gabe von Octreotid s.c.. Eine angeschlossene Autoimmun-diagnostik verblieb inkl. IgG4 unauffällig. Histologisch konnte der Verdacht einer akut- auf chronisch rezidivierenden Pankreatitis mit Nachweis von Eosinophilen aus einer endosonographischen Punktion des Pankreas gesichert werden. Hinweise auf eine toxische Genese der chronischen Pankreatitis ergaben sich weder klinisch noch anamnestisch.

Eine im Verlauf ergänzende Knochenmarkspunktion ergab den Nachweis einer Hypereosinophilie unklarer Signifikanz und den Ausschluss einer myeloproliferativen Erkrankung. Es erfolgte bei persistierender Eosinophilie und begleitender IgE-Erhöhung, sowie weiteren Komplikationen (zystische Leberläsionen mit Anschluss an vorbeschriebene Pankreasfistel, persistierender Aszites trotz Octreotidtherapie, partieller Pfortaderthrombose mit Einleitung einer Antikoagulation mit Rivaroxaban und exokriner Pankreasinsuffizienz mit Substitution) die Einleitung einer Prednisolonstoßtherapie und langsamen Tapering.

Erfreulicherweise zeigte sich hierunter im Verlauf eine komplette Rückbildung des Aszites, der Pankreasfistel, als auch eine Regredienz der Hypereosinophilie und der IgE-Hyperimmunglobulinämie. Der Patient war unter Substitution der Pankreasenzyme klinisch beschwerdefrei und steht weiterhin unter engmaschiger klinischer Kontrolle.

**Zusammenfassung** Zusammenfassend ist das Hypereosinophile Syndrom insbesondere mit Manifestation einer chronischen Pankreatitis eine äußerst seltene Erkrankung mit wenigen Fallbeschreibungen und schlussendlich eine Ausschlussdiagnose. Zudem ist es häufig ein langer Prozess zur Diagnosestellung insbesondere bei Endorganschäden. Eine Beteiligung der Pankreas fällt häufig erst nach Pankreasresektion bei initialem Tumorverdacht auf. Bei persistierender Eosinophilie, insbesondere bei begleitender IgE-Erhöhung und eosinophiler Infiltration weiterer Organsystem sollte dieses seltene Krankheitsbild weiter abgeklärt werden und in die Differentialdiagnostik eingeschlossen werden [2–6].

## Literaturverzeichnis

- [1] Valent P, Klion AD, Horny HP et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 607
- [2] Pinte L, Băicuș C. Eosinophilic pancreatitis versus pancreatitis associated with eosinophilic gastroenteritis – a systematic review regarding clinical features and diagnosis. *Rom J Intern Med* 2019; 57 (4): 284–295. doi:10.2478/rjim-2019-0012
- [3] Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 179
- [4] Hana CK, Caldera H. Hypereosinophilic Syndrome, Multiorgan Involvement and Response to Imatinib. *Cureus* 2020; 12 (6): e8493. Published 2020. doi:10.7759/cureus.8493
- [5] Bellaïche G, Fontaine H, Choudat L, Lusina D, Ley G, Slama JL. Atteinte pancréatique, ascite et diarrhée au cours d'un syndrome hyperéosinophilique idiopathique [Pancreatic involvement, ascites and diarrhea in idiopathic hypereosinophilic syndrome]. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21 (6/7): 519–522
- [6] Manohar M, Verma AK, Singh G, Mishra A. Eosinophilic pancreatitis: a rare or unexplored disease entity? *Prz Gastroenterol* 2020; 15 (1): 34–38. doi:10.5114/pg.2019.90631

## F10 Eine seltene Ursache des akuten Abdomens in der Schwangerschaft

**Autorinnen/Autoren** C. Stiegler<sup>1</sup>, C. Kapitza<sup>1</sup>, F. Weber<sup>2</sup>, W. Patalakh<sup>3</sup>, C. Schäfer<sup>1</sup>

**Institute** 1 Innere Medizin II, Klinikum Neumarkt, Neumarkt i. d. Opf.; 2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Regensburg; 3 Klinik für Allgemeinchirurgie, Klinikum Neumarkt, Neumarkt i. d. Opf.

**DOI** 10.1055/s-0044-1785639

“Endometriose“ bezeichnet das Vorkommen endometrialen Gewebes außerhalb des Uterus und betrifft vornehmlich junge Frauen im gebärfähigen Alter mit einer Prävalenz von ca. 10 % [1]. Die Dunkelziffer ist vermutlich hoch und die Latenz zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung beträgt im Median 10 Jahre [2]. Endometrioseherde können ubiquitär im Körper auftreten, eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes findet sich in 12–15 %. Hierbei stellt das Rektosigmoid die am häufigsten betroffene Lokalisation dar, während die Appendix vermiformis in 3–18 % und das Coecum in nur 2–5 % involviert sind [3]. Im folgenden Fallbericht handelt es sich um eine 36-jährige Patientin, Zweitgravida in der 36. Schwangerschaftswoche, die sich mit rechtsseitigen Unterbauchschmerzen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie erhöhten Inflammationsparametern (CRP 156 mg/l, Leukozyten 17/nl) in der Notaufnahme vorstellte. Vorerkrankungen waren nicht bekannt. Während in der initialen Abdomensonografie in der Notaufnahme keine entzündliche Korkarde und keine freie Flüssigkeit dargestellt werden konnten und die gynäkologische Untersuchung unauffällig war, fand sich am Folgetag in der Kontrollsonografie mit einem hochwertigeren Sonografiergerät (GE, Logiq E9) eine geringe Menge echoinhomogener, freier Flüssigkeit im rechten Unterbauch neben einem zirkulär wandverdicktem Coecum. Dieses war umgeben von sehr echoreichem, mesenterialen Fettgewebe als Hinweis für eine entzündliche Reaktion. Es ließ sich bei erschwerten Schallbedingungen aufgrund des ausladenden Uterus mit Verdrängung der Darmschlingen nach lateral und kranial eine tubuläre Struktur mit 1 cm Durchmesser und Wandverdickung im Sinne einer Korkarde darstellen, sodass von einer akuten Appendizitis mit lokaler Peritonitis im rechten Unterbauch ausgegangen und die Kollegen der Allgemeinchirurgie hinzugezogen wurden. Diese veranlassten ergänzend eine Notfall-MRT-Untersuchung, in der die Appendix vermiformis jedoch nicht identifiziert werden konnte. MR-grafisch stellte sich zudem nur ein feiner Flüssigkeitssaum an der mutmaßlichen Appendixbasis dar, weniger eindrucksvoll als im Abdomensonogramm. Bei ansteigenden Infektparametern und in Zusammenschau mit dem sonografischen Befund erfolgte schließlich die Laparoskopie. Es fand sich intraoperativ eine fibrinös-eitrige 4-Quadrantenperitonitis mit kolbiger Auftreibung der Appen-

dixspitze sowie einer Coecum- und Appendixperforation, sodass eine Resektion des Coecalpoles durchgeführt wurde. Im Resektat fanden sich makroskopisch subserös gelegene, putride Einschmelzungsherde mit bis zu 1 cm Breite. Histologisch konnten sowohl an der Appendixspitze als auch in der resezierten Coecumwand bis an den Präparaterand heranreichende Formationen von dezidualisiertem Endometrium mit teilweise myxoider Auflockerung und unterschiedlich großen Drüsen, ausgekleidet von kubischem Epithel, nachgewiesen werden. Einer der größten Dezidualkomplexe zeigte sich an der Appendixspitze, welche hierdurch perforiert war. Die Patientin konnte sechs Tage nach OP und i.v.-antibiotischer Therapie mit rückläufigen Entzündungsparametern und intakter Schwangerschaft entlassen werden und gebar vier Wochen später einen gesunden Jungen mittels Kaiserschnitt.

Zusammenfassend lag eine ausgedehnte, tumorartige Endometriose genitalis externa mit Dezidualisierung im Rahmen der Schwangerschaft und hierdurch starker Größenprogredienz vor, die zur Destruktion der Wand von Appendix vermiformis und Coecum mit konsekutiver, fibrinös-eitriger Peritonitis führte.

Eine Darmperforation in der Schwangerschaft aufgrund einer extragenitalen Endometriose stellt ein sehr seltenes Ereignis dar und erfordert rasche Diagnostik und Therapie [4–6]. Wenngleich im vorliegenden Fall keine primäre, akute Appendizitis vorlag, führte die Dezidualisierung der Endometrioseherde unter dem Hormoneinfluss der Schwangerschaft sekundär zu einer Darmperforation und Peritonitis, deren morphologische Aspekte denen einer primären Appendizitis gleichen, sodass eine weitere Differenzierung bildgebend nicht möglich ist. Zur Abklärung rechtsseitiger Unterbauchschmerzen kommt der Sonografie in der Initialdiagnostik eine wesentliche Rolle zu. Von der deutschen Leitlinie zur Therapie der akuten Appendizitis bei Erwachsenen wird ebenso wie im EFSUMB-Positionspapier „Ultraschall“ als primäres, bildgebendes Verfahren bei entsprechendem Verdacht empfohlen [7, 8]. Die diagnostische Genauigkeit sowie die Sensitivität und Spezifität liegt bei high-end-Geräten inzwischen über 90 % und somit auf dem Niveau von CT und MRT, wobei die Resultate aufgrund der Untersucherabhängigkeit der Methode stark variieren können [7]. Bei initial sonografisch unklaren Befunden kann eine sonographische Verlaufsbeurteilung die diagnostische Genauigkeit steigern [9].

#### Literatur

- [1] Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012; 160: 79–83. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.09.041
- [2] Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Human reproduction (Oxford, England)* 2012; 27: 3412–6. doi:10.1093/humrep/des316
- [3] Tong Y-L, Chen Y, Zhu S-Y. Ileocecal endometriosis and a diagnosis dilemma: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3707–10. doi:10.3748/wjg.v19.i23.3707
- [4] Mittelstadt S, Stäbler A, Kolb M, Krämer B, Horvat H, Reisenauer C et al. Acute endometriosis-related sigmoid perforation in pregnancy- case report. *BMC pregnancy and childbirth* 2022; 22: 647. doi:10.1186/s12884-022-04973-9
- [5] Dunphy L, Furara S, Swaminathan A, Howe R, Ali Kazem M, Kyriakidis D. Caecal endometriosis presenting with an acute abdomen in pregnancy. *BMJ case reports* 2022; 15:. doi:10.1136/bcr-2022-251610
- [6] Tsunemitsu A, Tsutsumi T, Ikura Y. Deciduous of the Appendix During Pregnancy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2021; 60: 1641–4. doi:10.2169/internalmedicine.5960-20
- [7] Dirks K, Calabrese E, Dietrich CF, Gilja OH, Hausken T, Higginson A et al. EFSUMB Position Paper: Recommendations for Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in Acute Appendicitis and Diverticulitis. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany)* 2019; 40: 163–75. doi:10.1055/a-0824-6952
- [8] Croner RS, Andric M. S1 Guideline "Recommendations for the treatment of acute appendicitis in adults. *Chirurgie (Heidelberg, Germany)* 2023; 94: 888–9. doi:10.1007/s00104-023-01963-1

[9] Schuh S, Chan K, Langer JC, Kulik D, Preto-Zamperlini M, Aswad NA et al. Properties of serial ultrasound clinical diagnostic pathway in suspected appendicitis and related computed tomography use. *Academic emergency medicine official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2015; 22: 406–14. doi:10.1111/acem.12631

## F11 Diagnostische Fallstricke bei intraabdomineller Lymphknotentuberkulose

**Autorinnen/Autoren** P. Bieramperl<sup>1</sup>, M. Sief<sup>2</sup>, J. Schmidt<sup>2</sup>, C. Holzapfel<sup>3</sup>, B. Neu<sup>1</sup>

**Institute** 1 Medizinische Klinik II, Krankenhaus Landshut Achdorf; 2 Chirurgische Klinik I, Krankenhaus Landshut Achdorf; 3 Institut für Radiologie, Krankenhaus Landshut Achdorf

**DOI** 10.1055/s-0044-1785640

**Einleitung** Wir stellen die diagnostischen Herausforderungen bei Pat. mit peritonealer Tbc vor. Vor dem Hintergrund der steigenden Infektionszahlen weisen wir auf die klinische Relevanz von Tbc in Bayern auf.

**Fallbeschreibung** Die Vorstellung des Patienten erfolgte bei ausgeprägter B-Symptomatik mit einem Gewichtsverlust von 10kg innerhalb der letzten 6 Wochen bei einem Körpergewicht von 55kg. Der Patient klagte neben Stuhlnormmäßigkeiten sowie diffusen abdominalen Schmerzen auch über eine Leistungsminderung und Dyspnoe bis hin zur intermittierenden Ruhedyspnoe. Im CT zeigte sich ein Subileus und ein Konglomerattumor im Bereich der Mesenterialwurzel. Bei radiologisch gesicherten pneumonischen Infiltraten konnte mittels BAL eine offene pulmonale Tuberkulose ausgeschlossen werden. Die Pneumonie konnte in der Folge auf eine Infektion mit *Enterobacter cloacae* zurückgeführt werden. Unter testgerechter antimikrobieller Therapie mit Piperacillin/Tazobactam kam es zur Ausheilung der Pneumonie. Bei Subileus und V.a. Peritonealkarzinose wurde der Patient in der Viszeralchirurgie aufgenommen und explorativ laparoskopiert. Die histologische Aufarbeitung zeigte verkäsende Granulome. Bei V.a. granulomatöse Grunderkrankung erfolgte die Verlegung in die Gastroenterologie zur weiterführenden Diagnostik und Therapie. Zur definitiven Diagnostik und Keimgewinnung musste eine zweite Laparoskopie veranlasst werden, da die ersten Proben in Formalin fixiert waren. Im nationalen Referenzzentrum für Tuberkulose in Borstel konnten Mycobakterien mittels PCR nachgewiesen werden. Nach Ausschluss anderer granulomatöser Erkrankungen wurde bei intraabdomineller Lymphknotentuberkulose mit peritonealer Beteiligung eine tuberkulostatische Therapie mittels Rifampicin, Pyrazinamid, Isoniazid und Ethambutol begonnen. Darunter zeigten sich sowohl die Infektwerte als auch der intraabdominelle Befund regredient. Im weiteren Verlauf konnte mittels Resistenztestung nach vorheriger 6-wöchiger kultureller Anzucht eine MDR-Tbc ausgeschlossen werden, sodass die initial kalkulierte tuberkulostatische Therapie fortgeführt werden konnte.

Entwicklung der Tbc in Bayern: Die Fallzahlen der gemeldeten Infektionen mit M. tuberculosis zeigten sich in den Jahren nach den Flüchtlingsströmen 2015/16 deutlich rückläufig. Nach 2022 war jedoch eine Umkehr des Trends mit wieder steigenden Fallzahlen durch den Überfall auf die Ukraine zu verzeichnen. Besorgniserregend hierbei ist der massive prozentuale Anstieg der Infektionen mit multiresistenten Tuberkulosebakterien (MDR-Tb).

**Zusammenfassung** Differentialdiagnostisch sollte bei Patienten mit abdominalen Lymphknotenschwellung an eine Tbc gedacht werden. Im Vergleich zur pulmonalen Manifestation ist keine Isolierung notwendig. Es sollte immer eine kulturelle Anzucht aus nicht-fixierten Proben angestrebt werden. Ohne signifikanten Hinweis auf eine MDR-Tbc sollte zur initialen kalkulierten tuberkulostatischen Therapie eine gewichtsadaptierte Kombination aus Isoniazid/Rifampizin/Pyrazinamid/Ethambutol gewählt werden. Aufgrund der langen Therapiedauer von 6 Monaten sollte nach kultureller Anzucht eine testgerechte Adaptation der Therapie erfolgen [1–2].

#### Literatur

- [1] Brodhun B, Altmann D, Hauer B et al. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2022. Berlin: Robert Koch-Institut; 2023. doi:10.25646/11180



[2] Lampl B, Edenharter B. Neu im öffentlichen Gesundheitswesen. Bayerisches Ärzteblatt 2024; 1-2: 9–13

## F12 Eine ungewöhnliche Divertikelblutung

**Autorinnen/Autoren** L. Kapzan, D.-M. Pop, K. Holzapfel, B. Neu  
**Institut** Medizinische Klinik II, Krankenhaus Landshut Achdorf, Landshut  
**DOI** 10.1055/s-0044-1785641

**Einleitung** Die Divertikelblutung ist die häufigste Ursache der unteren gastrointestinalen Blutung. Risikofaktoren für eine Divertikelblutung sind neben Einnahme von NSAR, ASS und NOAKs auch Übergewicht. Anders als die Divertikulitis tritt die Divertikelblutung häufiger im rechten Hemikolon auf. Eine mögliche Erklärung ist, dass die rechtsseitigen Divertikel einen größeren Hals und Sack mit folglich längeren Vasa recta besitzen.

Häufig ist die aktive Divertikelblutung nicht auffindbar, jedoch sind 90 % der Divertikelblutungen selbstlimitierend. Wird die Blutungsquelle doch identifiziert, so wird die Blutung meist mit TTS-Clips, Gummibandligatur oder thermischen Verfahren versorgt. In 15 % der Fälle kommt es jedoch zu einer Rezidivblutung im Krankenhaus.

Die Prävalenz der Divertikulose ist mit dem Alter deutlich zunehmend (13 % für Personen unter 50 Jahren, 66 % für Personen älter als 85 Jahre).

**Kasuistik** Ein 31-jähriger Patient stellt sich in unserer Klinik mit neu aufgetretener Hämatochezie vor. Der Patient präsentiert sich kreislaufstabil mit einem initialen Hb von 13,7 g/dl. In der Index-Koloskopie zeigte sich das gesamte Kolon mit Koageln gefüllt, eine Blutungsquelle ließ sich nicht identifizieren. Es zeigte sich ein singuläres Divertikel gegenüber der Ileozökalklappe. Noch am selben Abend setzte der Patient erneut massiv Blut ab. Es erfolgte die 2. Koloskopie unter Verwendung eines Endcuffs. Auch hier waren reichlich Koagel ohne aktive Blutung nachweisbar. In der Nacht kam es zum 3. Blutungsereignis während des stationären Aufenthaltes mit deutlichem Hb-Abfall auf 8,3 g/dl. Der Patient wurde hämodynamisch instabil [1–2].

Wir entschieden uns für eine Verlegung auf die Intensivstation sowie CT-Angiographie. Hier konnte eine arterielle Blutung aus dem singulären Divertikel ventral der Ileozökalklappe nachgewiesen werden. In der damit 3. Koloskopie war erneut keine aktive Blutung trotz deutlicher Provokation (Umlagern, manuelle Provokation) sichtbar. Wir versorgten das Divertikel mit 3 TTS-Clips. Trotz vorerst stehender Blutung kam es am Folgetag zu erneutem rektalen Blutabgang. In der damit 4. Koloskopie wurden die TTS-Clips entfernt und das Divertikel nach Unterspritzung mit 1:10 000 Adrenalin mit einem OTSC-Clip versorgt. Hierdurch konnte die Blutung dauerhaft gestillt werden.

**Diskussion** Aufgrund des Alters des Patienten und der Lage des singulären Divertikels an der Einmündung der Ileocoekalklappe handelt es sich hier um einen außergewöhnlichen Fall einer Divertikelblutung. Meist ist die Divertikelblutung selbstlimitierend, auch dies war hier nicht der Fall. Der einzige Risikofaktor des Patienten ist eine Adipositas (BMI 38). Eine Blutung aus einem Meckel-Divertikel war eine wichtige Differentialdiagnose.

Die Kombination aus Injektionstherapie und mechanischer Kompression mit einem OTSClip war die einzig effektive Therapie. Eine radiologische oder chirurgische Therapie konnte so vermieden werden. Die Versorgung einer Divertikelblutung mit OTSC gilt allgemein als sicher, Studien mit größeren Fallzahlen fehlen jedoch.

### Literatur

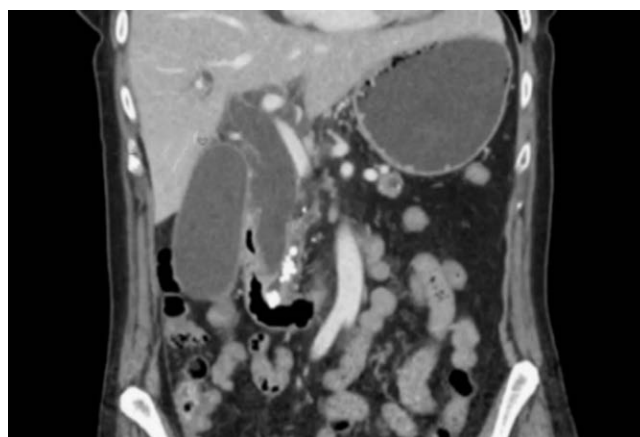
[1] Sengupta N, Feuerstein JD, Jairath V et al. Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 208

[2] Nagata N, Kobayashi K, Yamauchi A et al. Identifying Bleeding Etiologies by Endoscopy Affected Outcomes in 10,342 Cases With Hematochezia: CODE BLUE-J Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 2222 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-020I\\_S3\\_Divertikelkrankheit-Divertikulitis\\_2022-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-020I_S3_Divertikelkrankheit-Divertikulitis_2022-05.pdf)

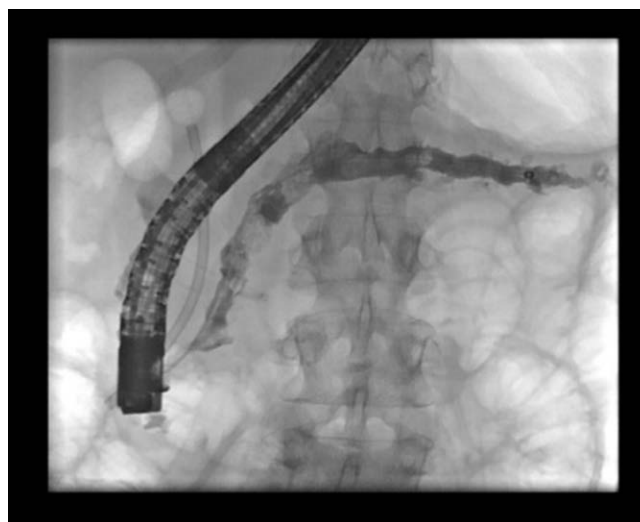
## F13 Ein außergewöhnlicher Fall von Ikterus

**Autorinnen/Autoren** N. Oehler, L. Kapzan, P. Bierampel, B. Neu  
**Institut** Medizinische Klinik II, Krankenhaus Landshut Achdorf, Landshut  
**DOI** 10.1055/s-0044-1785642

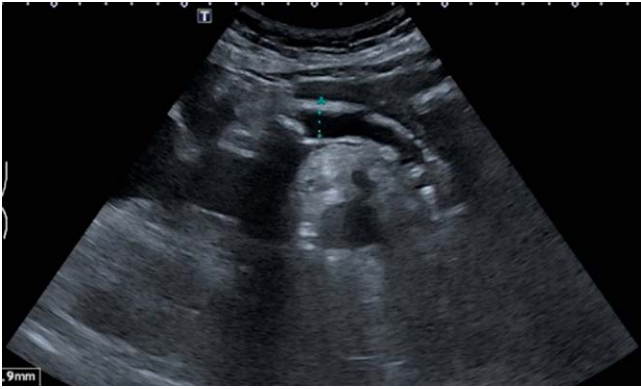
Eine 66-jährige Frau wurde mit akuten Bauchschmerzen, Fieber und Gelbsucht ins Krankenhaus eingeliefert. Sonografisch zeigte sich eine intra- und extrahepatische Cholestase, jedoch wurden keine Konkremente im Gallengang oder in der Gallenblase gefunden. Allerdings war der Pankreasgang dilatiert und eine eindeutige Pankreatikolitis wurden entdeckt. Das transabdominelle sonografische Bild korreliert mit dem einer chronischer Pankreatitis. Die Computertomografie bestätigte die Befunde und zeigte zudem einen der Pankreatolithen impaktiert in der Papille, der die Cholestase verursachte. In der ERCP konnte der blockierte Stein erfolgreich entfernt werden und es wurden zwei Plastiktents platziert, einer im Gallengang und einer im Pankreasgang. Cholestase- und Entzündungsmarker verbesserten sich. Im zweiten Schritt unterzog sich die Patientin einer Pankreatikoskopie, bei der mittels elektrohydraulischer Lithotripsie die Konkremente im Pankreasgang zertrümmert wurden. Die Bilder zeigen, wie aus den anfänglich wenigen großen Fragmenten am Ende zahlreiche kleine Fragmente entstanden sind. Die vollständige Steinfreiheit konnte erst in weiteren Interventionen erzielt werden.



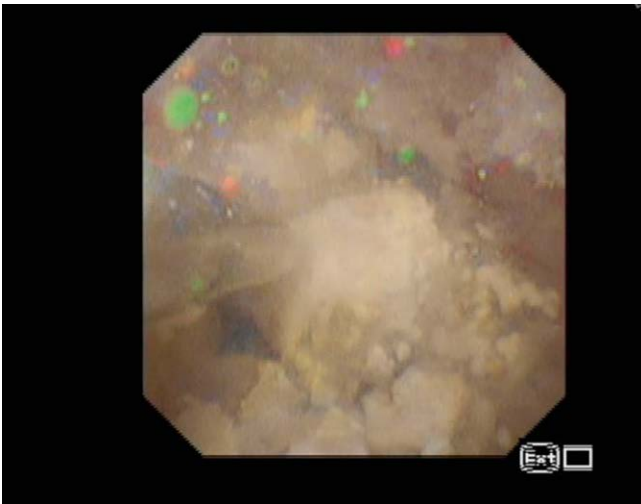
► Fig. 1



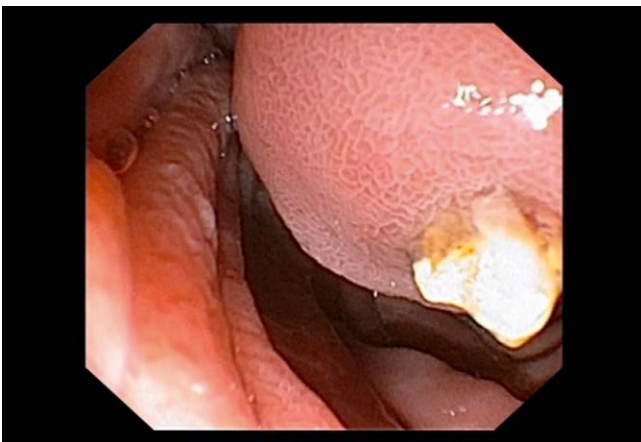
► Fig. 2



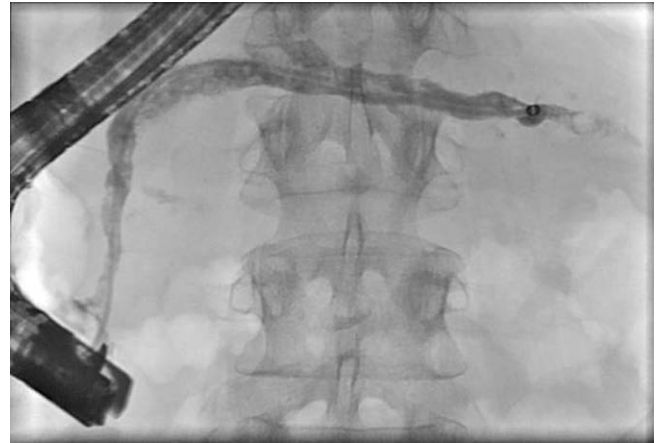
▶ Fig. 3



▶ Fig. 4



▶ Fig. 5



▶ Fig. 6

## F14 Unklarer Papillenprozess– Surveillance oder Papillektomie?

**Autorinnen/Autoren** D. Fitting<sup>1</sup>, N. Ostrowitzki<sup>1</sup>, M. Schwibach<sup>1</sup>, I. Lichtmanegger<sup>2</sup>, B. Lewerenz<sup>1</sup>

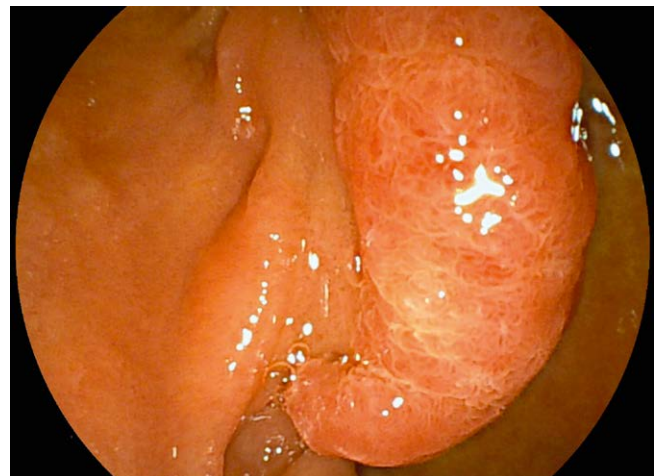
**Institute** 1 Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum Traunstein;

2 Gemeinschaftspraxis Pathologie Traunstein

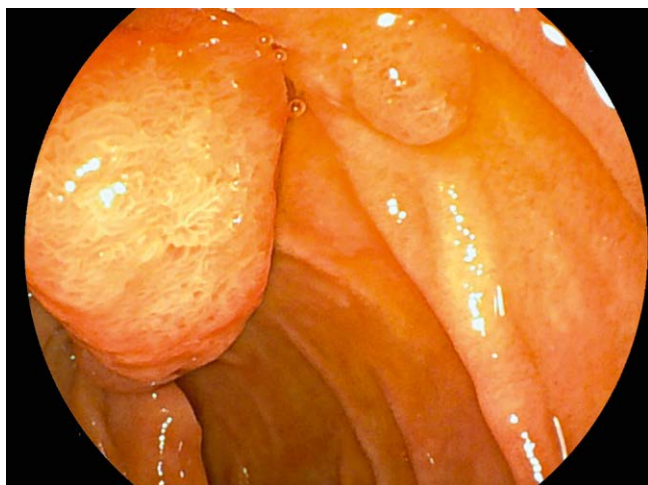
**DOI** 10.1055/s-0044-1785643

**Einleitung** Papillentumore gelten als eine seltene Entität. Die Visualisierung der Papille während der ÖGD ohne Hilfsmittel ist eingeschränkt und wird als Qualitätsparameter diskutiert [1]. Endoskopische Klassifikationen von Mukosapatterns der Papille sind nicht etabliert. Wir berichten über einen Patienten mit unklarem Papillenprozess.

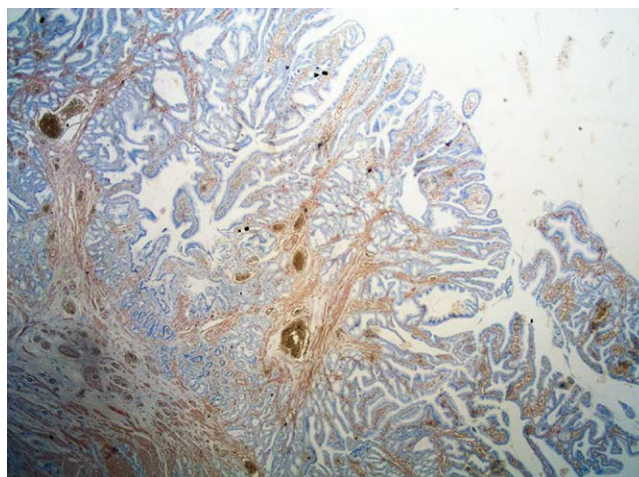
**Fallbericht** Ein 59-jähriger Mann erhielt aufgrund dyspeptischer Beschwerden eine ÖGD. Endoskopisch zeigte sich ein ca. 3cm langer Papillenprozess (▶ Fig 1). Wiederholte Biopsien zeigten histologisch polypoid konfigurierte Papillenschleimhaut mit Regeneratepithel ohne Adenomnachweis. Mittels Endosonographie wurde ein invasives Wachstum ausgeschlossen (▶ Fig 2). Nach 1,5 Jahren Surveillance mit leichter Größenprogredienz der Läsion wurde mit dem Patienten die Option einer technisch einfach erscheinenden diagnostischen Papillektomie diskutiert. Diese konnte komplikationslos durchgeführt werden. Histologisch zeigten sich unter der Papillenschleimhaut glattmuskuläre Fasern bis in apikale Polypenstrukturen entsprechend einem Peutz Jegers Syndrom (PJS) Polypen (▶ Fig 3). Aufgrund fehlender charakteristischer mukokutaner Pigmentierung und fehlendem Nachweis weiterer PJS – Polypen waren die klinischen Diagnosekriterien eines PJS nicht erfüllt (▶ Tab. 1) [2].



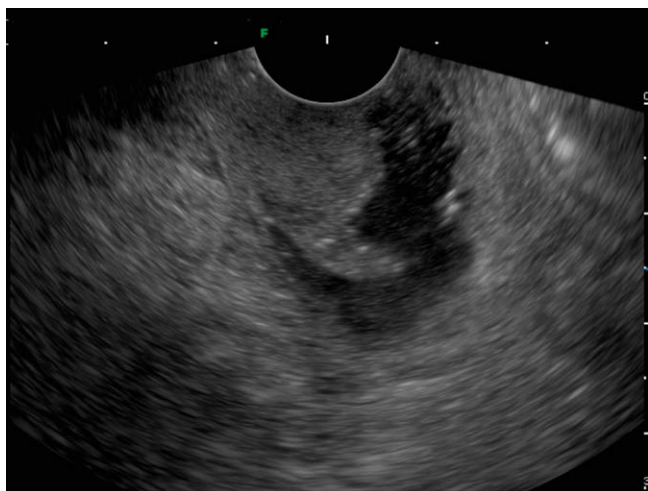
▶ Fig. 1 Endoskopisches Bild Papillenprozess



► Fig. 2 Endoskopisches Bild Papillenprozess



► Fig. 4 Histologie des Polypen mit SMA-Färbung



► Fig. 3 endosonographisches Bild Papillenprozesses

► Tab 1 Diagnosekriterien Peutz Jeghers Syndrom

#### Diagnosekriterien des Peutz Jeghers Syndroms nach Beggs (2)

- 1:  $\geq 2$  histologisch bestätigte PJS-Polypen
- 2:  $\geq 1$  histologisch bestätigte PJS-Polypen + nahe Verwandte mit PJS
- 3: charakteristische mukokutane Pigmentierung + nahe Verwandte mit PJS
- 4:  $\geq 1$  histologisch bestätigte PJS-Polypen + charakteristische mukokutane Pigmentierung

**Zusammenfassung** Papillentumoren sind eine seltene Entität und diagnostische Papillektomien werden aufgrund hoher Komplikationsraten [3] von internationalen Leitlinien ohne Adenom/Tumornachweis nicht empfohlen. Histologische Unterschätzung von Läsionen sind jedoch keine Seltenheit und die erforderliche endoskopische Überwachung können für Patienten eine Belastung darstellen [3] (► Fig. 4).

Der Nachweis eines singulären PJS-Polyp erfordert eine konsequente Dünn- und Dickdarmdiagnostik zum Ausschluss weiterer Polypen. Bei fehlender familiärer Belastung und klinischer Stigmata ist nur bei Kindern und Adolescenten eine weitere Evaluation mittels Keimbahn-Screening auf eine Mutation der Serotonin-Treonin-Kinase11 indiziert [4].

#### Literatur

- [1] Abdelhafez M, Phillip V, Hapfelmeier A, Elnegouly M, Poszler A, Strobel K u. a. Cap Assisted Upper Endoscopy for Examination of the Major Duodenal Papilla: A Randomized, Blinded, Controlled Crossover Study (CAPP Study). *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (5): 725–33
- [2] Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S u. a. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. Juli 2010; 59 (7): 975–86
- [3] Spadaccini M, Fugazza A, Frazzoni L, Leo MD, Auriemma F, Carrara S u. a. Endoscopic papillectomy for neoplastic ampullary lesions: A systematic review with pooled analysis. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (1): 44–51
- [4] Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno MJ, Cavestro GM, Crosbie EJ u. a. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10 (3): 473

## F15 Lenvatinib-induzierte primäre Nebennierenrindeninsuffizienz bei einem Patienten mit Hepatozellulären Karzinom BCLC C bei Leberzirrhose Child B bei Hepatitis B

**Autorinnen/Autoren** A. Shahmoradi, M. Michalke, C. Nusser, P. Heumann, M. Müller-Schilling, S. Schlosser-Hupf  
**Institut** Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg  
 DOI 10.1055/s-0044-1785644

**Einleitung** Lenvatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der als Erstlinientherapie bei Patient:innen mit einem fernmetastasierten Hepatozellulären Karzinom (HCC) mit einer Kontraindikation für Atezolizumab/Bevacizumab oder Durvalumab/ Tremelimumab angeboten werden sollte [1]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hypertonie, Diarrhoe, verminderter Appetit, Müdigkeit und Gewichtsverlust, wobei es in seltenen Fällen auch zu schweren Nebenwirkungen, wie Lebersversagen, Ösophagusvarizenblutung und Nierenversagen, kommen kann [2].

**Fallbericht** Ein 56-jähriger Patient (Größe: 175 cm, Gewicht: 74 kg) hatte 08/2023 die Erstdiagnose eines multifokalen hepatozellulären Karzinoms BCLC C bei Leberzirrhose Child B bei chronischer Hepatitis B erhalten. Ab 09/2023 bis 12/2023 erhielt er 4 Zyklen Durvalumab/Tremelimumab. Die Therapie wurde bei Progress im Dezember 2023 auf Lenvatinib umgestellt. Im Januar 2024



kam es zu einem Anstieg der Transaminasen, sodass bei Verdacht auf Immuntherapie vermittelte Hepatitis eine Therapie mit Budesonid begonnen und im Verlauf bis auf 3mg/Tag ausgeschlichen wurde. Am 10.02.2024 stellt sich der Patient zur Verlaufskontrolle unter Therapie mit Lenvatinib vor. Er berichtet von einer zunehmenden Appetitlosigkeit und Übelkeit. Der Allgemeinzustand ist reduziert. Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe, Husten, Schnupfen, Halsschmerzen, thorakale Schmerzen, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Stuhlgangs- und Miktionsbeschwerden werden verneint. Es bestehe vermehrter Appetit auf salzige Speisen.

In der körperlichen Untersuchung zeigte sich ein Haut- und Sklerenikterus. Der Patient war normoton, die Körpertemperatur war in einer aurikulären Messung nicht erhöht. Laborchemisch zeigte sich eine Hyponatriämie (124 mmol/l) sowie eine Hyperkaliämie (5,3 mmol/l). Die Serumosmolalität war mit 276 mmol/kg erniedrigt bei einer Urinosmolalität von 449 mmol/kg und einem Urin-Natrium von 78 mmol/l. Glucose war im Normbereich. Die Duretikatherapie wurde ebenso wie Lenvatinib pausiert. Initial erfolgte bei chronischer Hyponatriämie eine Infusion mit NaCl 0,9%. In Zusammenschau der Befunde wurde von einer Lenvatinib-induzierten primären Nebenniereninsuffizienz ausgegangen. Eine Diagnostik konnte unter Budesonidtherapie nicht suffizient erfolgen. Eine Hydrocortisontherapie wurde eingeleitet. Hierunter kam es zu einer Rekonvaleszenz der Elektrolytentgleisung und deutlicher Besserung des klinischen Befindens. Die Therapie mit Lenvatinib wurde bei stable disease im Staging-CT im Verlauf unter laufender Hydrocortisontherapie wiederaufgenommen.

**Zusammenfassung** In der medikamentösen Tumortherapie sind endokrinologische Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Immuncheckpointinhibitoren weithin bekannt. Der hier dargestellte Fall zeigt die Entwicklung einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz nach der Therapie mit Lenvatinib bei einem metastasierten HCC. Diese Nebenwirkung von TKIs ist bisher nur bei der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen beschrieben worden. Erst im Juni 2023 wurde sie auf Geheiß des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte als gelegentliche Nebenwirkung ins Produktblatt aufgenommen, da dieses unter Berücksichtigung präklinischer und klinischer Daten der Ansicht ist, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Lenvatinib und Nebenniereninsuffizienz eine zumindest begründete Möglichkeit ist [3]. Dieser Fallbericht unterstützt diese Annahme und zeigt auf, dass insbesondere bei Anwendung von Lenvatinib in der Zweitlinientherapie nach Immuncheckpointinhibitorthherapie auch unter ausschleichender Budesonidtherapie bei Rekonvaleszenz von immunvermittelten Nebenwirkungen an eine adrenale Insuffizienz gedacht werden muss.

#### Literatur

[1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms

und biliärer Karzinome, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 032-053OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> Zugriff am 14.02.2024

[2] Fachinformation Lenvatinib [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211126153921/anx\\_153921\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211126153921/anx_153921_de.pdf) aufgerufen am 21.02.2024)

[3] [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/PRAC/signale/weitere\\_informationen/lenvatinib.html?nn=594580](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Ausschuesse-und-Gremien/PRAC/signale/weitere_informationen/lenvatinib.html?nn=594580) (aufgerufen am 21.02.2024)

## F16 Seltene Ursache eines mechanischen Ileus

**Autorinnen/Autoren** Z. Varga, M. Wettstein

**Institut** I. Medizinische Klinik, Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Akutgeriatrie, Infektiologie, Stoffwechselerkrankungen, Ernährungsmedizin, Rheumatologie und Allgemeine Innere Medizin, Klinikum Passau

**DOI** 10.1055/s-0044-1785645

Wir berichten über einen 72-jährigen Mann, der sich mit mehrfachen dunkel-farbigem Erbrechen über unsere Zentrale Notaufnahme meldete.

Laborchemisch waren ein deutlicher CRP-Anstieg, ein akut auf chronisches Nierenversagen und ein leicht erhöhter Bilirubinwert auffällig. Aufgrund der Anamnese und des klinischen Erscheinungsbildes wurde zunächst von Hämatinerbrechen bei oberer gastrointestinaler Blutung ausgegangen.

In der notfallmäßig durchgeführten Ösophagogastroduodenoskopie zeigten sich keine Auffälligkeiten in Ösophagus und Magen und kein Anhalt für eine aktive Blutung. Vorderwandseitig im Bulbus duodeni fand sich aber ein großer fibrinbelegter Fistelkanal. In einer Computertomografie wurde das klinische Bild eines Ileus bestätigt. Ursächlich dafür war ein 2,7 x 2,5 cm durchmessender Gallenstein im Jejunum. Des Weiteren zeigte sich eine biliodigestive Fistelung zwischen der Gallenblase und Duodenum mit Lufteinschlüssen in der Gallenblase und Aerobilie. Zur Bergung des Gallensteines erfolgten eine Laparotomie mit Jejunotomie.

Der Gallensteinileus ist eine seltene Komplikation der Cholelithiasis. Bei oft fehlenden spezifischen Symptomen ist die Diagnosestellung erschwert. In der Literatur wird der Gallensteinileus als Ursache für eine mechanische intestinale Obstruktion mit einer Häufigkeit von 1-4% der Fälle angegeben. Bei Vorliegen eines Gallensteinileus ist eine notfallmäßige Operation indiziert. Die Operationsletalität liegt bei ca. 10%. Bei verzögerter Diagnosestellung steigt die Mortalität dramatisch an.



## Namenverzeichnis/Authors' Index

### A

Abdelhafez M. e451  
 Aehling N. e449  
 Aichner E. e451  
 Albaladejo-Fuertes S. e451  
 Alunni Fabbroni M. e444  
 Alunni-Fabbroni M. e447  
 Anz D. e447  
 Aschenbrenner E. e453  
 Atreya I. e447  
 Atreya R. e447  
 Ayoub M. e449, e460

### B

Balcar L. e451  
 Bauer C. e455  
 Beier D. e449  
 Benesic A. e446  
 Ben Khaled N. e444, e447, e449  
 Ben-Khaled N. e451  
 Berger K. e447, e449  
 Bernhart K. e451  
 Besendorf L. e447  
 Bierampel P. e464  
 Bieramperl P. e463  
 Birzle L. e449  
 Bley T. A. e445  
 Boettcher K. e447  
 Brand M. e452  
 Braun G. e460  
 Brochhausen C. e454  
 Buchholz M. e455  
 Buck A. K. e445  
 Buttenschoen J. e450, e458

### C

Caca K. e452  
 Classen J. e447  
 Classen J. M. e444

### D

Dauer M. e457  
 De Toni E. N. e451  
 De Toni E. N. e444, e447, e449  
 Dollhopf M. e456, e459  
 Dresel J. e446  
 Droesch L. e458

### E

Ebert M. e451  
 Ebigbo A. e444, e447, e448, e449  
 Egenolf N. e446  
 Ehmer U. e447, e449  
 Einsele H. e445  
 Ernst M. e454  
 Evert M. e461

### F

Fauser C. e456  
 Findik M. e451  
 Fitting D. e457, e465  
 Fleischmann D. e450  
 Foerster F. e447  
 Freißler G. e446

### G

Gabel M. e445, e455  
 Gairing S. J. e447  
 Geier A. e444, e447, e449  
 Geppert C.-I. e447  
 Göggelmann P. e451  
 Götzberger M. e456, e459  
 Gress T. e455

Gülow K. e453, e454  
 Gunckel M. e453, e454  
 Gundling F. e446

### H

Hahn N. e454  
 Hapfelmeier A. e452  
 Heide M. e444  
 Heiler K. e457  
 Heilmaier M. e451  
 Heumann P. e466  
 Higuchi T. e445  
 Hirner-Eppeneder H. e444  
 Hobeika B. e444, e447  
 Holzapfel C. e463  
 Holzapfel K. e464  
 Huber J. e453, e454  
 Huber M. e455  
 Hupel G. e459

### I

Itzel T. e451

### J

Jeffery Truong D.-J. e453  
 Jochheim L. S. e447  
 Jörg P. e456

### K

Kandulski A. e453, e454, e458  
 Kapitza C. e462  
 Kapzan L. e464  
 Knauss A. e455  
 Koch C. e450  
 Kratzer A. e450  
 Kubisch I. e449  
 Kudlich T. e452  
 Kunst C. e453, e454

### L

Lange C. e457  
 Lange C. M. e444, e447, e449  
 Lewerenz B. e457, e465  
 Lichtmannegger I. e465  
 Linné R. e448  
 Loske G. e456

### M

Macek C. e453  
 Mayerle J. e444, e447, e449, e451  
 Mehrl A. e450, e453, e454, e458  
 Meier M. e451  
 Meinung A. e445, e452  
 Messmann H. e444, e447, e448, e449, e460  
 Mester-Pavel P. e453  
 Michalke M. e466  
 Michalski M. e453  
 Michels B. e451  
 Mogler C. e444, e446  
 Mörtl B. e449  
 Muehlenberg K. e456  
 Mühl L. e447  
 Müller-Schilling M. e450  
 Müller-Schilling M. e450, e451, e453, e454, e458, e466  
 Müller T. M. e447  
 Munker S. e449, e451  
 Muzalyova A. e444, e449

### N

Nagl S. e444, e447, e449  
 Nasiri E. e455  
 Nasseh D. e451

Neu B. e463, e464  
 Neumeyer K. e453  
 Neurath M. F. e445, e447, e455  
 Nusser C. e466

### O

Öcal O. e444, e447  
 Oehler N. e464  
 Ostrowitzki N. e465

### P

Patalakh W. e462  
 Pavel V. e450, e453, e458  
 Pawlowska-Phelan D. e449  
 Pech O. e456  
 Philipp A. e444, e447, e449  
 Philipp A. B. e451  
 Phillip V. e451, e452  
 Pinter M. e447, e451  
 Piseddu I. e444  
 Piseddu Ignazio e447  
 Pollinger K. e453  
 Pomej K. e451  
 Pop D.-M. e464  
 Probst A. e449

### R

Rasch S. e452  
 Regler M. e457  
 Reichermeier S. e457  
 Reiter F. e444  
 Reiter F. P. e447, e449, e451  
 Retzbach L. e452  
 Ricke J. e444, e447  
 Riedl K. e449  
 Riegel V. e448  
 Rodriguez I. e451  
 Römmele C. e444, e449  
 Roser D. e448, e449  
 Rössler D. e444, e447, e449, e451  
 Roth K. e455  
 Rusch S. e450  
 Ruttmann K. e451

### S

Schäfer C. e459, e461, e462  
 Scheiner B. e447, e451  
 Scheppach M. e449  
 Scheppach M. W. e447  
 Scheurlen M. e445  
 Schießl C. e459  
 Schlag C. e451  
 Schlosser-Hupf S. e450, e451, e466  
 Schlottmann J. e449  
 Schmetkamp H. e459  
 Schmid R. M. e452  
 Schmid S. e450, e451, e453, e454, e458  
 Schmidt J. e463  
 Schmutte L. e451  
 Schneider I. e447  
 Schnoy E. e444  
 Schondorff K. e444  
 Schulz C. e447  
 Schulz D. e449  
 Schwade D. e449  
 Schwibach M. e465  
 Seel T. e461  
 Seidensticker M. e444  
 Selbertinger B. e451  
 Serfling S. E. e445  
 Shahmoradi A. e466  
 Sief M. e463  
 Siegmund L. K. e451

Sinner F. e447  
Slusny B. e455  
Steindl C. e454  
Stiegler C. e462  
Stöckert P. e450

#### T

Tabarelli S. e457  
Tadic V. e449  
Teubner J.-P. e453  
Teufel A. e449, e451  
Török H. e444  
Tümen D. e453

#### U

Ulrich J. e451

#### V

Varga Z. e467  
Venerito M. e447  
Vitali F. e447  
Volz B. e453

#### W

Walter B. e452  
Wannhoff A. e452  
Weber F. e462  
Weich A. e445

Weigert O. e444  
Weigmann B. e445, e455  
Werner R. A. e445  
Wettstein M. e467  
Wießner J. R. e451

#### Y

Ye L. e451

#### Z

Zimmermann K. e450  
Zimmer V. e455  
Zundler S. e447