

Highlights vom Gastro-Jahrestreffen

Zurzeit sind in der modernen Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Biologika wie TNF-alpha-Hemmer und Interleukin-12- und -23-Hemmer sowie Small Molecules wie S1P-Rezeptormodulatoren und Januskinase-Hemmer im Einsatz. Eine Übersicht über neue Daten zu Januskinase-Inhibitoren und Interleukin-23-Hemmern und ein Ausblick auf Neues am Horizont wurden neben anderen Neuigkeiten am Jahreskongress der United European Gastroenterologists (UEG-Week) präsentiert.

Update Januskinase-Inhibitoren

Januskinase(JAK)-Hemmer wirken auf etliche Zytokine, indem sie deren interzellulären Signalweg inhibieren (1). In der Schweiz zugelassen für die Therapie der Colitis ulcerosa sind Tofacitinib (Xeljanz®, Tofacitinib Devatis) und Upadacitinib (Rinvoq®), letzteres auch zur Behandlung von Morbus Crohn. Diese JAK-Inhibitoren sind auch gegen andere immunvermittelte Erkrankungen wie z.B. Psoriasis, rheumatoide Arthritis oder atopische Dermatitis im Einsatz.

Eine Bewertung der Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren kann nicht direkt vorgenommen werden, da es keine Head-to-Head-Studien gibt. Allerdings gebe es viele Daten aus Real-World-Studien und Metaanalysen, so Prof. Dr. Sebastian Zeissig, Inselspital Bern. Ein indirekter Vergleich aus einer Netzwerk-Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien mit Biologika bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa ergab für Upadacitinib bei biologikanaiven Patienten die stärkste Wirksamkeit, und bei biologikaerfahrenen gehörten Upadacitinib und Tofacitinib zu den am besten wirksamen Biologika hinsichtlich der Remissionsinduktion (2). In der Behandlung von Morbus Crohn rangiert Upadacitinib gemäss einer weiteren Netzwerk-Metaanalyse bezüglich Remissionserhaltung im Mittelfeld der Biologika (3).

Evidenz von Real-World-Studien mit JAK-Inhibitoren gibt es reichlich. Eine davon untersuchte retrospektiv die Wirksamkeit von Filgotinib (in der Schweiz nicht zugelassen) ($n = 228$) versus Tofacitinib ($n = 215$) versus Upadacitinib ($n = 159$) bei Colitis ulcerosa (4). Im Vergleich zu Tofacitinib war Upadacitinib leicht stärker wirksam (4) hinsichtlich der klinischen Remission, des klinischen Ansprechens und der steroidfreien und endoskopischen Remission. Dies allerdings bei mehr Akne als Nebenwirkung (4). Eine weitere retrospektive Real-World-Studie bescheinigte Upadacitinib eine stärkere Wirksamkeit in Bezug auf klinische sowie steroidfreie Remission im Vergleich zu Tofacitinib (5). Die Real-World-Studien weisen darauf hin, dass Upadacitinib bei Colitis ulcerosa etwas wirksamer ist als Tofacitinib, wie Prof. Zeissig zusammenfasste. In Bezug auf Nebenwirkungen sind die Akneraten unter Upadacitinib jedoch höher als mit Tofacitinib (15,9 vs. 4,3%), wie eine multizentrische retrospektive Kohortenstudie ergab (6). Das Auftreten dieser Nebenwirkung sei jedoch dosisabhängig, so Prof. Zeissig.

Das Risiko für eine Herpes-zoster-Aktivierung ist gemäss einer Metaanalyse unter einer Therapie mit JAK-Inhibitoren erhöht, unter Upadacitinib leicht höher als unter Tofacitinib, auch dies bei höchster Dosierung (45 mg) (7). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und venöse Thromboembolien ist unter JAK-Inhibitoren dagegen geringer als unter Plazebo, wie eine grosse Netzwerkmetaanalyse mit 10 537 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) ergab (8). Auch in Bezug auf Malignitäten gibt es ist mit JAK-Inhibitoren bei dieser Population keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko (9). JAK-Inhibitoren sollten bei Rauchern oder Ex-Rauchern, bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären oder Krebsrisiko mit Vorsicht verwendet werden, bei Schwangerschaft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen (Child C) dagegen gar nicht, so die Empfehlung von Prof. Zeissig.

An der UEG-Week wurden weiter Daten präsentiert zur Frage, ob Tofacitinib anstelle von Prednisolon zur Remissionsinduktion eingesetzt werden kann. Die Studie zeigte bei allen Remissionsendpunkten eine gleich starke Wirkung (10) und eine weitere Studie belegte, dass eine Kombination von Steroiden mit Tofacitinib das Therapieansprechen signifikant erhöhte und den Bedarf an Notfallmedikation signifikant senkte (11). Diese Kombination sollte aber aufgrund von mehr Nebenwirkungen schweren und akuten Fällen vorbehalten bleiben, so Prof. Zeissig. Upadacitinib und Tofacitinib können auch als Notfallmedikation bei Versagen der Steroidtherapie verwendet werden. Beide erzeugen hohe Ansprechraten (12).

Update Interleukin-23-Hemmer

Zu den IL-23-Hemmern gehören Guselkumab (Tremfya®), Risankizumab (Skyrizi®) und Mirikizumab (Omvoh®). Sie sind alle sowohl zur Therapie von Morbus Crohn wie auch von Colitis ulcerosa zugelassen. In der Therapie von Morbus Crohn stellt sich jeweils die Frage, womit weiterbehandelt werden könnte, wenn die Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Hemmer nichts mehr nützen schiederte Prof. Dr. Laurent Peyrin-Biroulet, Hôpital Universitaire de Nancy, Université de Lorraine (F), eine häufige klinische Situation. Neue Daten tragen zur Entscheidungsfindung bei.

Die SEQUENCE-Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Folgetherapie mit Risankizumab oder Ustekinumab, wie Prof. Peyrin-Biroulet eine am Kongress präsentierte Arbeit

zitierte. Die Nichtunterlegenheit von Risankizumab hinsichtlich der klinischen Remission wurde nach 24 Wochen erreicht. Nach 48 Wochen hatten unter Risankizumab jedoch signifikant mehr (32 vs. 16%) Patienten eine endoskopische Remission erreicht, womit auch eine Überlegenheit bewiesen war (13). Eine weitere Studie, VIVID, verglich Mirikizumab mit Ustekinumab bei mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn. Bezuglich endoskopischer Remission nach 52 Wochen waren beide Substanzen jeweils signifikant besser als Plazebo, aber im direkten Vergleich nicht besser als das andere (14). In der GALAXI-Studie wurden Guselkumab und Ustekinumab miteinander verglichen. In der klinischen Remission nach 48 Woche zeigte sich kein signifikanter Unterschied, doch bei den objektiven Parametern wie endoskopischem Ansprechen, endoskopischer Remission und tiefer Remission war Guselkumab signifikant besser (15). Eine Metaanalyse legt nahe, dass JAK1-Inhibitoren (Upadacitinib) und Anti-IL-23p19-Antikörper (Risankizumab, Mirikizumab, Guselkumab) unter den modernen Therapien am wirksamsten sind zur Induktion einer endoskopischen Remission (16).

In der Therapie der Colitis ulcerosa gibt es derzeit keine Head-to-Head-Studien zwischen den Wirkstoffen. Deshalb muss die Wirksamkeit gegen Plazebo bewertet werden. Die getestete Substanz muss daher bezüglich klinischer Remission mindestens um 10% besser sein als Plazebo, was bei Mirikizumab (11%) der Fall war (17), wie Prof. Peyrin-Biroulet ausführte. Mit Guselkumab erreichten dagegen mehr als doppelt so viele Patienten (45 vs. 19% [Plazebo]) eine klinische Remission nach 44 Wochen, davon erreichten 69% auch eine endoskopische Remission (18). Auch unter Risankizumab erreichten signifikant mehr Patienten eine klinische

Remission als unter Plazebo (20,2 vs. 6,2%) nach 12 Wochen (19). In Bezug auf Nebenwirkungen ist es laut Prof. Peyrin-Biroulet mit IL-23-Hemmern sehr einfach: Die Rate sei tief, und es gebe praktisch keine Kontraindikationen.

In Zukunft würden in der Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vor allem Kombinationstherapien verwendet werden. Es liegen dazu bereits einige Studien, und es sei der letzte Kongress, bei dem dieses Thema nicht besprochen wurde, so der Referent abschliessend.

«Kibarts» gegen TL1A am Horizont

TL1A steht für Tumor necrosis factor-like cytokine 1A und fördert Entzündung und Fibrose. Ziel der Forschung ist die Entwicklung von Antikörpern gegen TL1A zur Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Am weitesten gediehen sind die Entwicklungen mit Afimkibart und Tulisokibart. Beide Substanzen hätten in den Phase-II-Studien eine sehr gute Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn bei wenigen und milden Nebenwirkungen gezeigt, was nahelege, dass die Blockade dieses Zytokins erfolgversprechend ist. Beide Substanzen würden nun in Phase-III-Studien getestet werden, berichtete Prof. Dr. Silvio Danese, Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Ospedale San Raffaele, Milano (I), an der UEG-Week. Eine dritte Substanz ist Duvakitug, die sich in Phase-II befindet und ebenfalls gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten gezeigt hat. □

Valérie Herzog

Quelle: «Whats new in advanced therapies for IBD in 2025?», Jahreskongress der United European Gastroenterologists (UEG-Week), 4. bis 7. Oktober, Berlin

Referenzen in der Onlineversion des Beitrags unter www.arsmedici.ch

Biologika auch für ältere Crohn-Patienten von Nutzen

Bei Menschen über 60 Jahre ist ein Anstieg von Morbus-Crohn-Erkrankungen zu beobachten. Obwohl Therapien mit Biologika die Behandlung von Morbus Crohn revolutioniert haben und zu besseren klinischen Ergebnissen führen, werden sie bei älteren Menschen oft nicht ausreichend genutzt. Dies weil Bedenken hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bestehen, da diese Bevölkerungsgruppe anfälliger ist, häufiger Begleiterkrankungen aufweist und mehr Medikamente einnimmt.

Ein an der UEG-Week vorgestellter systematischer Review mit Metaanalyse hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab (Stelara®, Pyzchiva®) im Vergleich zu Vedolizumab (Entyvio®) bei der Behandlung älterer Patienten mit Morbus Crohn zu vergleichen.

Dazu wurden fünf Studien mit insgesamt 404 Patienten eingeschlossen, die mit Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 67,9 Jahre. In der Ustekinumab-Gruppe erhielten 145 Patienten (78,8%) zuvor eine Behandlung mit Anti-TNF, während es in der Vedolizumab-Gruppe 88 Patienten (51,2%) waren. Das Ergebnis zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Remission, des kli-

nischen Ansprechens, allgemeiner und schwerer Infektionen zwischen den mit Ustekinumab und Vedolizumab behandelten Gruppen.

vh □

Quelle: Martins M et al.: Efficacy and safety of ustekinumab versus vedolizumab in the treatment of elderly individuals with crohn's disease: systematic review and meta-analysis. PP0578, presented at UEG Week 2025; 7 October 2025, Berlin

Mikroplastik verändert Darmmikrobiom

Eine an der UEG-Week präsentierte Studie zeigte, dass Mikroplastik bzw. Plastikpartikel < 5 mm, die häufig in der Umwelt vorkommen, das Darmmikrobiom verändern können. Dabei ähnelten einige Veränderungen Mustern, die mit Depression und Darmkrebs in Verbindung gebracht werden. Die Studie verwendete Stuhlproben von fünf gesunden Freiwilligen, um ex vivo Darmmikrobiomkulturen zu züchten. Diese Kulturen wurden dann fünf gängigen Mikroplastikkarten – Polystyrol, Polypropylen, Polyethylen niedriger Dichte, Polymethylmethacrylat und Polyethylen-terephthalat – in Konzentrationen ausgesetzt, die der geschätzten Exposition des Menschen entsprechen, sowie in höheren Dosen, um mögliche dosisabhängige Effekte zu untersuchen.

Während die Gesamtzahl und die Anzahl lebensfähiger Bakterienzellen weitgehend unverändert blieben, zeigten die mit Mikroplastik behandelten Kulturen im Vergleich zu den Kontrollen eine konsistente und signifikante Reduktion des pH-Werts, was auf eine veränderte mikrobielle Stoffwechselaktivität hindeutet. Bestimmte Mikroplastikarten veränderten den Gehalt an Valeriansäure und 5-Aminopen-tansäure, während andere Lysin oder Milchsäure beeinflussten. Weitere Analysen ergaben Verschiebungen in der bakteriellen Zusammensetzung, wobei bestimmte Bakteriengruppen je nach Mikroplastiktyp zu- oder abnahmen. Veränderungen wurden bei mehreren Bakterienfamilien beobachtet, darunter Lachnospiraceae, Oscillospiraceae, Enterobacteriaceae und Ruminococcaceae, wobei die meisten innerhalb der Gattung Bacillota auftraten, einer wichtigen Gruppe von Darmbakterien, die für die Verdauung und die allgemeine Darmgesundheit von Bedeutung sind. Die wichtigste Erkenntnis sei, dass Mikroplastik tatsächlich Auswirkungen auf das Darmmikrobiom habe. Für eine definitive Aussage zum Einfluss auf die Gesundheit sei es aber noch zu früh, kommentierte Studienleiter Christian Pacher-Deutsch, Klinische Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Graz (A), die Ergebnisse. Angesichts der Allgegenwärtigkeit von Mikroplastik im Alltag seien sie aber von grosser Bedeutung. Mikroplastik sei in Fisch, Salz, abgefülltem Wasser und sogar Leitungswasser gefunden worden, was bedeutet, dass die meisten Menschen täglich durch Verschlucken, Einatmen und Hautkontakt damit in Berührung kommen. vh □

Quelle: Pacher-Deutsch C et al.: Microplastic-induced alterations in gut microbiome and metabolism: Insights from an ex vivo bioreactor model. OP199, presented at UEG Week 2025; 7 October 2025, Berlin

Europa vor einer Leberkrebsepidemie

Leberkrebs gehört zu den am schnellsten zunehmenden Ursachen für Krebstodesfälle in Europa. In den letzten drei Jahrzehnten ist die Zahl der Leberkrebsfälle erheblich angestiegen, 2022 starben > 50 000 Personen daran. Als Reaktion auf diese eskalierende Krise haben die UEG und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) eine gemeinsame Erklärung zur Prävention und Früherkennung von Leberzellkarzinomen (HCC) im Rahmen der UEG-Week veröffentlicht.

Dabei soll einerseits die Prävention von HCC durch gesündere wie z.B. mediterrane Ernährung, den Verzicht auf hochverarbeitete Lebensmittel und einen gesünderen Lebensstil gefördert werden. Denn MASLD, eine der Hauptursachen für HCC, wird in erster Linie durch Adipositas, Typ-2-Diabetes und einen sitzenden Lebensstil verursacht. Andererseits soll durch Massnahmen zur Früherkennung des zu Beginn oft noch asymptomatischen HCC die Chance auf Heilung erhöht werden. Dazu gehört eine risikostratifizierte Überwachung der Patienten mit dem höchsten Risiko für HCC, während gleichzeitig unnötige Tests für Patienten mit geringem Risiko vermieden werden sollen. Als Risikobewertungsinstrumente wird der aMAP-Score vorgeschlagen, der Alter, Geschlecht, Thrombozytenzahl, Albumin und Bili-

rubin berücksichtigt und die Patienten in HCC-Risikostufen einteilt, auch ohne nachgewiesene Zirrhose. vh □

Quelle: UEG and DGVS joint statement on HCC prevention and screening. Published October 2025.

Therapie bei durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren verursachter Enterokolitis

Patienten mit Krebserkrankungen unter einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) können eine durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren verursachte Enterokolitis (IMC) erleiden, was zum Abbruch der ICI-Behandlung führen kann. Die Therapie der IMC mit Kortikosteroiden ist mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden und kann neben der Verhinderung einer fortgesetzten ICI-Behandlung auch zum Fortschreiten der Krebserkrankung führen. Dänische Forscher um Dr. Emilie Kristine Dahl untersuchten die Wirkung von Vedolizumab, einem selektiven $\alpha\beta7$ -Integrin-Inhibitor für den Darm, als Erstlinienbehandlung, mit der Frage, ob Vedolizumab die Kortikosteroidexposition reduziert und die Wiederaufnahme der ICI-Behandlung erleichtert.

An der offenen, explorativen Phase-II-Studie nahmen 41 Patienten teil, die unter einer ICI standen und eine IMC entwickelten. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Vedolizumab (300 mg) ($n = 22$) oder eine Standardbehandlung mit Kortikosteroiden ($n = 19$), wobei Infliximab als Notfallbehandlung bei Versagen der Kortikosteroidtherapie eingesetzt wurde. Als primärer Endpunkt war die kumulative Kortikosteroiddosis in Woche 30 definiert. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten gehörten die kumulative Kortikosteroiddosis in Woche 10, die kortikosteroidefreie Remission in Woche 10 und die ICI-Wiederaufnahmeraten.

In Woche 10 war die mittlere kumulative Kortikosteroiddosis in der Vedolizumab-Gruppe signifikant niedriger (1157 mg vs. 2207 mg). In Woche 30 war die mittlere Kortikosteroiddosis ebenfalls niedriger, jedoch nicht mehr signifikant (1378 mg vs. 2390 mg). Bei Patienten mit weniger schwerer IMC, die während des Screenings keine Kortikosteroide benötigten, nahmen die mit Vedolizumab behandelten Patienten durchschnittlich 1729 mg weniger Kortikosteroide ein. Eine kortikosteroidefreie Remission in Woche 2 und 10 war unter Vedolizumab häufiger. Sieben Patienten in der Vedolizumab-Gruppe nahmen die ICI-Behandlung wieder auf, verglichen mit drei in der Standardgruppe. Bei Patienten mit schwerer Colitis, die eine sofortige Kortikosteroïdbehandlung benötigten, wurde ein Trend zu längeren Spitalaufenthalten in der Vedolizumab-Gruppe beobachtet.

Bei Patienten mit weniger schwerer Colitis, die während des Screenings keine Kortikosteroide benötigten, kann Vedolizumab eine praktikable kortikosteroïdsparende Option sein, die eine schnellere Remission und die Wiederaufnahme der ICI ermöglicht, so das Fazit der Studienautoren. vh □

Quelle: Dahl EK et al.: Up-front vedolizumab versus conventional treatment for checkpoint inhibitor induced colitis – veico: an open label randomized clinical trial. LB05, presented at UEG Week 2025; 7 October 2025, Berlin

Risiko für Fettleber mit Süsstoff noch höher

Eine neue, gross angelegte Studie zeigt, dass sowohl zuckerhaltige Getränke (sugar sweetened beverages, SSB) als auch zuckerarme oder zuckerfrei gesüßte Getränke (low- or non-sugar-sweetened beverages, LNSSB) signifikant mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer metabolischen Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) verbunden sind.

Die an der UEG-Week vorgestellte Studie untersuchte 123 788 Teilnehmer der UK Biobank, die zu Beginn der Studie keine Lebererkrankung hatten. Der Getränkekonsum wurde anhand wiederholter 24-Stunden-Ernährungsfragebögen bewertet. Die Forscher untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Konsum von SSB und LNSSB und dem Risiko für MASLD, Leberfettakkumulation und leberbedingter Mortalität. Die Auswertung zeigte bei einer Auf-

nahme von LNSSB und SSB (> 250 g pro Tag) ein um 60% bzw. 50% erhöhtes MASLD-Risiko. Der Konsum von LNSSB war zudem mit einem höheren Risiko für leberbedingte Mortalität verbunden, SSB dagegen nicht. Beide Getränketypen waren allerdings mit einem höheren Leberfettgehalt assoziiert.

Die Studie zeige, dass LNSSB tatsächlich mit einem höheren Risiko für MASLD verbunden sind, selbst bei moderatem Konsum, wie beispielsweise einer Dose pro Tag, so der Studienleiter. Diese Ergebnisse stellten damit die weit verbreitete Auffassung in Frage, dass diese Getränke harmlos seien. **vh** □

Quelle: Liu L et al.: Sugar- and low/non-sugar-sweetened beverages and risks of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and liver-related mortality: A prospective analysis of the UK Biobank. OP161, presented at UEG Week 2025; 7 October 2025, Berlin.