

The UEG Week Premiere



UEGW 2021 virtual – Teil 2

Neues zu Kolon und CED vom europäischen Gastroenterologie-Kongress

Manfred Gross – München, Birgit Terjung – Bonn

Bei der europäischen UEGW (United European Gastroenterology Week), die erneut im digitalen Format stattfand, stellte die COVID-19-Pandemie neben „klassischen“ Themen wieder ein zentrales Thema in zahlreichen Abstracts dar. Die wichtigsten Forschungsergebnisse der UEGW 2021 zum Thema Kolon und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sind in diesem Artikel zusammengefasst.

COVID-19

Gesicherte Informationen über SARS-CoV2

Eine spannende Sitzung der UEGW befasste sich mit mittlerweile gesicherten Informationen über SARS-CoV2 [1]. Die Kontagiosität von SARS-CoV2 wurde mit einer Reproduktionszahl von 4,9 (ohne Schutzmaßnahmen wie Masken) ermittelt, bei Masern liegt sie hingegen bei rund 20. Obwohl diese Berechnung noch auf Varianten vor Omicron beruht, zeigt dieser Vergleich, dass das Infektionsgeschehen bei einer höheren Kontagiosität von SARS-CoV2 noch viel schlimmer hätte kommen können.

SARS-CoV2 kann mittels PCR regelhaft nur in Abstrichen der oberen Atemwege, im Sputum und Stuhl nachgewiesen werden, nicht im Blut oder in Muttermilch. Im Urin ist das Virus nicht nachweisbar. Viruskulturen gelingen zuverlässig nur aus

den Abstrichen der oberen Atemwege und dem Sputum und nur gelegentlich aus Stuhlproben. Die gesicherten Übertragungswege beruhen weiterhin nur auf Sputum und Aerosolen.

Rückgang der Darmkrebsdiagnosen

In einer UEGW-Pressemitteilung (4. Oktober 2021) wurde darüber informiert, dass die Zahl an Neudiagnosen kolorektaler Karzinome (CRC) in der Pandemie um über 40 % gefallen ist. Hintergrund ist eine Studie aus Spanien [2]. Die Autoren analysierten die CRC-Neudiagnosen in sieben Krankenhäusern in Saragossa, Spanien, mit einem Einzugsbereich von mehr als 1,3 Millionen Einwohnern. Es wurden zwei Zeiträume verglichen: die Zeit vor (1. März 2019 bis 14. März 2020) und während der Pandemie (15. März 2020 bis 28. August 2021). Im gesamten Zeitraum wurden 1.385 Fälle mit CRC neu diagnostiziert. Während der Pandemie lag die Inzidenz um 40,4 % niedriger als es

T1 Erwartete Anzahl von Todesfällen (nach fünf Jahren) nach CRC-Stadium und Diagnoseverzögerung (mod. nach [3])

Diagnostik Verzögerung (Monate)	Diagnose Stadium	Erwartete Todesfälle	Relative Veränderung (%)	p-Wert	Alle Stadien		
					Erwartete Todesfälle	Relative Veränderung (%)	p-Wert
0-3	I-II	353	Referenz	-	858	Referenz	
	III-IV	505					
4-6	I-II	363	2,8	0,294	829	-3,4	0,427
	III-IV	466	-7,7				
7-12	I-II	339	-4,0	0,139	902	5,1	0,228
	III-IV	563	11,5				
> 12	I-II	320	-9,3	<0,001	961	12,0	0,005
	III-IV	641	26,9				

Verzögerung > 12 Monate → + 12% Mortalität

T2 COVID-19-Pandemie und der Einfluss auf kolorektale Karzinome [mod. nach [4]]

	Patienten			p-Wert
	gesamt (n = 3.236)	März-Dez. 2019 (n = 1.755)	März-Dez. 2020 (n = 1.481)	
Fäkalbluttest (nur asymptomatische Patienten)	12,7 %	14,4 %	10,7 %	0,002
ASA-Score > 2	44,4 %	42,4 %	46,7 %	0,015
Symptome bei Diagnose	82,5 %	80,8 %	84,5 %	0,006
klinisches T4-Stadium	7,4 %	6,2 %	8,7 %	0,008
multiple Lebermetastasen	76,7 %	72,1 %	82,2 %	0,029
Lungenmetastasen	3,7 %	3,0 %	4,4 %	0,038
palliative Chirurgie	6,2 %	5,0 %	7,5 %	0,003
chirurgische Komplikationen	33,3 %	34,4 %	31,9 %	0,15

zu erwarten gewesen wäre. Es existieren Hochrechnungen, welchen Effekt eine Verschiebung von Endoskopien auf das Tumorstadium von CRC und die Prognose der Patienten hat: Bei einer Verschiebung der Diagnostik um mindestens zwölf Monate ist mit einem Anstieg der Mortalität am CRC um 12 % zu rechnen (►Tab. 1) [3]. Ob sich dieser Effekt bereits in der Realität zeigt, wurde in einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie aus Norditalien untersucht [4]. Das Tumorspektrum von CRC in 20 Krankenhäusern in Norditalien wurde im März bis Dezember 2019 und dem gleichen Zeitraum ein Jahr später verglichen. Während der Pandemie wurden signifikant mehr symptomatische Patienten und Patienten in einem T4-Stadium und mit Leber- oder Lungenmetastasen diagnostiziert. Die Patienten waren durchschnittlich in einem schlechteren Allgemeinzustand, und signifikant häufiger konnte nur eine palliative Operation durchgeführt werden (5,0 % vs. 7,5 %) (►Tab. 2).

Findet sich eine Verschlechterung der Prognose von Patienten mit CRC nur in sehr stark von der ersten Welle betroffenen Regionen wie Norditalien oder auch in anderen Regionen Europas? Eine Studie aus Lissabon verglich das Tumorspektrum der Patienten, die in einem Tumorboard in Lissabon besprochen wurden, vom 19. März bis 16. September 2019 mit dem gleichen Zeitraum ein Jahr später während der Pandemie [5]. Dabei fand sich ein Rückgang der Erstdiagnosen um 21,6 %. Der Anteil der Patienten, denen nur ein „best supportive care“ empfohlen wer-

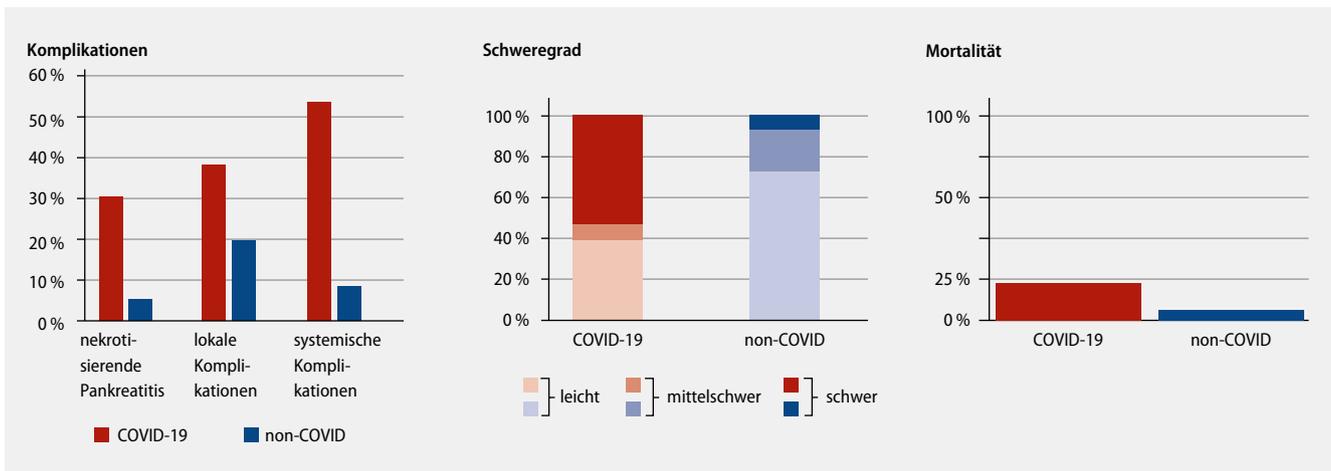
den konnte, stieg von 0 % auf 4,8 % an. Die Verschlechterung der Prognose von Patienten mit CRC aufgrund der Pandemie und der deshalb verschobenen Diagnostik zeigt sich also bereits in der Realität.

Prognoseverschlechterung auch in Deutschland

Ist diese Prognoseverschlechterung auch in Deutschland zu befürchten? Eine Umfrage unter deutschen Endoskopieeinheiten hatte gezeigt, dass auch hierzulande die Zahl der Endoskopien in der ersten Welle der Pandemie in Übereinstimmung mit den Leitlinien deutlich reduziert worden war [6]. 71 % der Endoskopieeinheiten mit bis zu 4.000 Endoskopien jährlich hatten mindestens 40 % der Endoskopien abgesagt. Für Endoskopieeinheiten mit mehr als 4.000 Untersuchungen jährlich betrug der Wert 57 %. Die Prognoseverschlechterung der Patienten mit CRC aufgrund einer verzögerten Diagnostik ist deshalb auch für Deutschland zu erwarten.

Akute Pankreatitis bei COVID-19

Der für die Infektion der Zellen mit SARS-CoV2 wichtige ACE2-Rezeptor wird auch im Pankreasgewebe und speziell auf den Betazellen der Langerhansinseln exprimiert. Die Inselzellen können mit dem Virus infiziert werden, und die Insulinantwort auf Glukose ist bei infizierten Patienten mit COVID-19 reduziert [7].



1 Patienten mit akuter Pankreatitis. Bei COVID-19: schlechte Prognose (mod nach [8]).

Der Verlauf einer akuten Pankreatitis bei COVID-19 wurde in einer retrospektiven monozentrischen Observationsstudie analysiert [8]. Im Zeitraum vom 1. März bis zum 1. November 2020 wurden 157 Patienten mit akuter Pankreatitis im Miguel Servet University Hospital, Saragossa, Spanien, erfasst, davon 13 Patienten mit COVID-19. Patienten mit akuter Pankreatitis, die auch an COVID-19 erkrankt waren, hatten signifikant häufiger einen nekrotisierenden Verlauf, lokale und systemische Komplikationen, und die Mortalität war signifikant erhöht. Die Daten sprechen dafür, dass es eine akute virale Pankreatitis bei COVID-19 geben kann, die ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf aufweist (►Abb. 1).

Praxistipps für die Endoskopie

Es gibt spezielle Mundstücke für die Gastroskopie, die durch einen Schaumstoffeinsatz die Aerosolbildung und dadurch das Infektionsrisiko bei der Gastroskopie reduzieren sollen. Die Messung der Aerosole während und nach der Endoskopie hat jedoch keine signifikante Reduktion der Aerosole durch ein solches Mundstück gezeigt. Allerdings wurden weniger große Partikel registriert [9]. Derartige Mundstücke leisten somit wahrscheinlich keinen relevanten Beitrag zur Sicherheit des Untersuchers.

Versuche, die bei der Gastroskopie auftretenden Aerosole durch ein spezielles Gerät abzusaugen, konnten die Aerosolmenge ebenfalls nicht signifikant reduzieren [103]. Der beste Schutz vor einer Übertragung im Rahmen der Endoskopie ist somit neben einer vollständigen Impfung des Personals weiterhin die adäquate Schutzkleidung. Empfohlen werden von den Leitlinien (ESGE und ESGENA Position Statement) bei hohem Infektionsrisiko (hohe Inzidenzzahlen) das Tragen von mindestens FFP2-Masken, zwei Paar Handschuhe, wasserdichter Kittel, Schuhüberzug, Haarnetz und Augenschutz (Brille, Gesichtsschutz). Eine routinemäßige Testung von Patienten vor einer Gastroskopie oder Koloskopie auf eine Infektion mit SARS-CoV2 wird von der amerikanischen Gastroenterologenvereinigung AGA im Update vom Mai 2021 nicht empfohlen [11]. Wenn sich eine Einrichtung wegen der geringen potenziellen Vorteile (Detektion asymptomatisch Infizierter) trotz der Nachteile (unter anderem Verzögerungen der Eingriffe, Möglichkeit falsch-

positiver Befunde) für eine Testung entschließt, wird eine PCR statt eines Antigentests empfohlen.

Kolon

Pharmakologische Therapie der Sprue – bald Realität?

Im Gegensatz zur Non-Zöliakie-non-Weizenallergie-Glutenhypersensitivität sind die zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge bei der Sprue (Zöliakie) weitestgehend bekannt. Die Sprue erfordert eine strikt glutenfreie Diät, die häufig gerade bei „verstecktem“ Gluten schwer einzuhalten ist. „Verstecktes“ Gluten findet sich beispielsweise in einigen Wurstwaren, Fertiggerichten, Tiefkühlgemüsen und vielem mehr. Das führt nicht selten zu einer deutlichen Belastung der Betroffenen, insbesondere in Situationen außerhalb des gewohnten häuslichen Alltags. Daher wäre eine die Ernährungstherapie ergänzende pharmakologische Therapie gerade unter diesen Aspekten sehr wünschenswert. Der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Dr. Detlef Schuppan, Mainz, der auch die humane Transglutaminase 2 als Agens der krankheitsverursachenden immunologischen Reaktion identifizierte, konnte zuletzt ein Peptid, das ZED1227, für den potenziellen klinischen Einsatz entwickeln. ZED1227 führt zu einer Hemmung der Transglutaminase 2 und blockiert damit den pathophysiologisch relevanten Prozess [12, 13]. Auf der UEGW 2021 wurden die ersten klinischen Daten zu ZED1227 im Rahmen einer placebokontrollierten Phase-IIa-Studie präsentiert. Bei 159 Patienten mit gesicherter Sprue wurde eine Glutenbelastung über sechs Wochen durchgeführt (3 g Gluten täglich = Glutengehalt in einem Keks). Im Anschluss an die Glutenbelastung erhielten die Patienten entweder das orale Peptid ZED1227 in verschiedenen Dosierungen verabreicht oder Placebo (n = 38). Hierbei zeigte sich sowohl klinisch (Ausmaß der Symptome) als auch in der histologischen Aufarbeitung der in einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie entnommenen Proben im Dünndarm (z. B. Verhältnis Villushöhe zu Kryptentiefe oder intraepitheliale Lymphozytose) ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Relevante systemische Nebenwirkungen wurden bei der Einnahme von ZED1227 nicht beobachtet. Das erklärt sich mutmaßlich auch darüber, dass ZED1227 spezifisch mukosaaktiv im Bereich des

Dünndarms wirkt. Eine Phase-IIb/III-Studie befindet sich derzeit im Stadium der Rekrutierung. Aber bereits die bisherigen Daten deuten auf einen Durchbruch in der pharmakologischen Behandlung der Zöliakie hin und würden das bislang nur auf ernährungstherapeutischen Prinzipien basierende Behandlungsregime der Spure relevant erweitern. Ein großer Hoffnungsträger für die Betroffenen!

Hot Topic mikroskopische Kolitis

Aus dem praktischen Alltag ist diese Situation gut bekannt: Patienten berichten über plötzlich aufgetretene, teilweise hochfrequente Durchfälle, ohne dass sich ein Hinweis für eine infektiöse Genese findet. Im weiteren Workup zeigt sich koloskopisch ein makroskopisch unauffälliger Schleimhautbefund, histologisch ordnet der Pathologe die Befunde der entnommenen Proben als mikroskopische Kolitis ein. Es wird eine Therapie mit oral appliziertem Budesonid begonnen, nach sehr kurzer Behandlungszeit sistieren die Durchfälle. Bislang gibt es wenige Erkenntnisse, worauf dieser Effekt basieren könnte.

Eine aktuell präsentierte Pilotstudie versucht hier etwas Licht ins Dunkel zu bringen [14]. Bei einer (überschaubar großen) Studienpopulation von Patienten mit mikroskopischer Kolitis (Typ kollagene Kolitis und Typ lymphozytäre Kolitis) oder gesunden Kontrollen wurden Schleimhautproben mittels Durchlicht-Elektronenmikroskopie untersucht, und dies jeweils vor und nach Gabe einer im Mittel siebenwöchigen oralen Therapie mit Budesonid in der Standarddosis von 9 mg/Tag. Hierbei zeigte sich bei Patienten mit nachgewiesener mikroskopischer Kolitis eine signifikante Zunahme sowohl der Zahl als auch der Länge der Mikrovilli. Weiterführende Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven sind sicher zur Bestätigung dieser Beobachtungen notwendig. Es bleibt die Frage, ob ähnliche Effekte auch mit dem Einsatz von konventionellen Steroiden erzielt würden, denn bei Einsatz von Prednisolon wird zumeist ein nur vergleichsweise geringer klinischer Effekt beobachtet. Auch ist noch unklar, welche histologischen Veränderungen einen Budesonid-refraktären Verlauf der mikroskopischen Kolitis charakterisieren. Auch wenn diese Fragen aktuell noch nicht abschließend beantwortet werden könnten, zeigt die im Jahr 2021 veröffentlichte europäische Leitlinie zur mikroskopischen Kolitis einen therapeutischen Algorithmus für diese komplex zu behandelnden Patienten auf [15]. So könnten Antikörper gegen Tumornekrosefaktor-alpha (z. B. Infliximab) unter anderem eine Therapiealternative darstellen. In diesem Kontext von Patienten oft nachgefragt: ein fäkaler Mikrobiomtransfer. Er stellt laut Aussagen der Autoren in der Leitlinie aber keine Behandlungsoption dar.

CED

„Unmet needs“ im klinischen Alltag

Behandeln wir unsere Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) leitliniengerecht oder wie stellt sich die Versorgungsrealität in Deutschland dar? Auf der Grundlage von Versicherungsdaten (AOKplus) wurden aus 3,6 Millionen Versicherten knapp 10.000 Patienten mit einem Morbus Crohn im Zeitraum vom 1. Oktober 2014 bis 31. Dezember 2018 identifiziert. Dabei wurde bei der Analyse ein besonderes Augenmerk auf diejenigen Patienten gelegt, bei denen keine ambulanten Verordnungen von Immunsuppressiva oder Biologika

bei fortbestehender aktiver CED-Erkrankung erfolgte. Der Definition einer akuten Erkrankung lagen folgende Voraussetzungen zugrunde: mindestens zwei Phasen mit Steroid-Verordnung und/oder mindestens eine stattgehabte Operation auf dem Boden der Morbus-Crohn-Erkrankung oder mindestens ein stationärer Aufenthalt, der mit dem Morbus Crohn im Kontext stand. Hierbei zeigte sich, dass gut ein Drittel der Patienten mit chronisch aktiver Erkrankung keine eskalative immunsuppressive Therapie erhalten hatte [16]. Ein klarer Appell an uns Behandler, dass eine strengere Adhärenz an die Leitlinienempfehlungen bei den CED-Patienten dringlich in die Umsetzung im praktischen Alltag gelangen muss [17, 18].

Therapieziele

Will man diese Leitlinienempfehlungen einer früh eskalativen immunsuppressiven Therapie sinnvoll umsetzen, braucht es vordefinierte Therapieziele, um eine effektive Therapie bewerten zu können. Oft werden schwer messbare Therapieziele, wie zum Beispiel ein schneller Wirkeintritt der Therapie, um die Beschwerden zu stoppen bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen, eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung, das Vermeiden von Komplikationen, Krankenhauseinweisungen und Operationen, das Erreichen einer schnellen, steroidfreien Remission oder der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit immer wieder genannt und als prognostisch relevant für einen bestmöglich kontrollierten Verlauf der Erkrankung erachtet. Allerdings lässt sich leicht erahnen, dass die Definition der oben genannten Therapieziele in den Studien teilweise heterogen ist. Daher erweisen sich die von der internationalen CED-Expertengruppe (IOIBD, internationale Organisation zum Studium der CED) vorgelegten Therapieziele als deutlich hilfreicher. Die in dem STRIDE II-Konsensus-Bericht zusammengestellten evidenz- und konsensusbasierten Empfehlungen gehen zurück auf eine sehr breit angelegte systematische Literaturrecherche (11.278 Manuskripte gescreent, 435 Studien final eingeschlossen). Die Autoren (unter maßgeblicher Beteiligung deutscher Experten) haben kurz-, mittel- und langfristige Therapieziele formuliert [19]:

- ▶ Als kurzfristiges Therapieziel wird ein symptomatisches Ansprechen definiert.
- ▶ Mittelfristig sollte eine symptomatische Remission erreicht werden. Das zeigt sich wiederum durch eine relevante Besserung von zuvor bestehenden Beschwerden sowie durch die Normalisierung erhöhter Entzündungsparameter wie CRP und fäkales Calprotectin.
- ▶ Als langfristiges Therapieziel gilt das Erreichen einer endoskopischen Remission, idealerweise verbunden mit einer histologischen Remission.

Bereits etablierte Therapeutika und vor allem auch neue Medikamentenzulassungen müssen sich jeweils an diesen Therapiezielen zukünftig messen lassen!

Neue Applikationsformen der zugelassenen Biologika

Die Pipeline der möglichen Therapeutika bei CED ist voll: zahlreiche Biologika und auch verschiedene Small Molecules, die gegen diverse Zielstrukturen gerichtet sind, befinden sich in der Entwicklung. Neuzulassungen hatte es zum Zeitpunkt der UEGW im Herbst 2021 noch nicht gegeben. Aktuell ist allerdings das Armentarium der verfügbaren Medikamente bei der

	Infliximab TNF-Ak i.v./s.c.	Adalimumab TNF-Ak s.c.	Golimumab TNF-Ak s.c.	Vedolizumab Integrin-Ak i.v./s.c.	Ustekinumab IL12/23-AK i.v./s.c.	Tofacitinib Jak1/3 oral	Filgotinib Jak1 oral	Ozanimod S1P oral
Morbus Crohn	Erwachsene + Kinder	Erwachsene + Kinder		nur Erwachsene	nur Erwachsene			
Colitis ulcerosa	Erwachsene + Kinder	Erwachsene + Kinder	nur Erwachsene	nur Erwachsene	nur Erwachsene	nur Erwachsene	nur Erwachsene	nur Erwachsene

2 Behandlungsoptionen mit Biologika/Small Molecules bei CED (Stand März 2022)

Indikation Colitis ulcerosa um den selektiven Januskinase (JAK)1-Inhibitor Filgotinib und die Zulassung des Sphingosin-1-phosphat(S1P)-Modulators Ozanimod erweitert worden. Weitere Substanzen, wie zum Beispiel Mirikizumab (Interleukin [IL]23-Inhibitor), Risankizumab (IL23-Inhibitor), Upadacitinib (JAK1-Inhibitor), Etrasimod (S1P-Modulator) und Guselkumab (IL-23 Hemmer) befinden sich in Zulassungsstudien (►Abb. 2).

Subkutane Applikation

Nachdem Vedolizumab als subkutane Gabe nach einer infusionalen Induktionsphase zu Woche 0 und 2 im Frühjahr 2020 zugelassen worden war, ist ab Herbst 2020 auch eine subkutane Applikationsform von Infliximab verfügbar (Biosimilar CT-P13, bislang nur eine Firma). Analog zum Vorgehen bei Vedolizumab kann bei Infliximab auch nach einer intravenösen Induktionstherapie zu Woche 0 und 2 ab Woche 6 der Induktionstherapie alle zwei Wochen Infliximab subkutan in einer festen Dosis von 120 mg (Autoinjektor, Fertigspritze) in den Indikationen jeweils mittelgradig aktiver bis schwer aktiver Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) eingesetzt werden. Die subkutanen Applikationsformen der „alten Bekannten“ Infliximab und Vedolizumab sind mittlerweile zirka ein bis 1,5 Jahre auf dem Markt und haben sich gut etabliert. Hieran mag die COVID-19-Pandemie einen gewissen Anteil haben, denn die Zulassungen wurden von der europäischen Zulassungsbehörde EMA ausgesprochen, als in der Pandemie Kontakte der immunsupprimierten Patienten zum Gesundheitssystem wie Praxen und Krankenhäuser möglichst reduziert werden sollten.

Aktuell auf der UEGW 2021 präsentierte Daten zur subkutanen Gabe von Infliximab haben einen Fokus auf pharmakokinetische Daten gelegt. So konnte gezeigt werden, dass die subkutane Applikationsform von Infliximab zu einer tendenziell niedrigeren Immunogenität und Bildung von Anti-Drug-Antikörpern im Vergleich zu infusional appliziertem Infliximab führt. Das bewirkt auch, dass signifikant höhere und stabilere Wirkspiegel bei Einsatz der subkutanen Applikationsform erreicht werden konnten [20]. Aus Sicht der befragten Patienten präferierten mehr als zwei Drittel eine subkutane Applikation [21]. Aufgrund der niedrigeren Immunogenität von subkutaner Infliximab-Applikation im Vergleich zu infusionalem Infliximab haben verschiedene Autoren postuliert, dass eine häufig eingesetzte Co-Medikation mit dem Immunmodulator Azathio-

prin zur Senkung der Immunogenität möglicherweise nicht mehr erforderlich ist. Erste Daten weisen in diese Richtung [22]. Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden allerdings weitere Daten benötigt. Zukünftige Real-World-Studien werden uns hoffentlich auch Antworten auf Fragen des praktischen Alltags geben können, wie zum Beispiel ob ein zuvor verkürztes Infusionsintervall auch ein verkürztes Intervall bei der subkutanen Gabe erfordern könnte? Ob ein Zurückwechseln von einer subkutanen Gabe auf intravenöse Gabe bei Unverträglichkeiten oder Wirkverlust wirksam möglich ist? Oder ob die standardisierte Einheitsdosis der subkutanen Dosis bei Patienten mit hohen Infliximab-Dosierungen (bis zu 10 mg/kg Körpergewicht [KG]) ausreicht?

Head-to-Head Studien

Neuzulassungen von Biologika und small molecules werden sich zukünftig immer mehr in Head-to-Head-Studien auch im Rahmen der Zulassungsstudien messen müssen (z. B. Guselkumab vs. Ustekinumab [GALAXI-Studie], Mirikizumab vs. Ustekinumab [VIVID-1-Studie] u. a.). In diesem Kontext wurden die Daten der Head-to-Head-SEAVUE-Studie intensiv diskutiert, in der die Wirksamkeit von Adalimumab mit der von Ustekinumab bei biologikanaiven Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn verglichen wurde [23]. Den primären Endpunkt der Studie stellte das Erreichen einer klinischen Remission zu Woche 52 dar. Eine begleitende Immunmodulatortherapie war nicht zugelassen, wohl aber eine Steroidtherapie. Interessanterweise zeigte sich keiner der beiden Studienarme signifikant überlegen. Beide Substanzen, Adalimumab und Ustekinumab in Standarddosierung, bewirkten ein frühes klinisches Ansprechen bereits zu Woche 8 und eine stabile Remission bis mindestens zu Woche 52. Lediglich bei den Patienten im Adalimumab-Therapiearm fand sich tendenziell eine höhere Rate an Nebenwirkungen, insbesondere an schwereren Infektionen (7,2% Adalimumab vs. 2,6% Ustekinumab). Interessanterweise zeigten sich in weiterführenden pharmakokinetischen Untersuchungen bei einem hohen Anteil der mit Adalimumab behandelten Patienten „Anti-Drug-Antikörper“, die aber im niedrigtitrigen Bereich, die nicht oder wenig neutralisierend waren und damit nur wenig die Wirksamkeit des Medikamentes beeinflussten. Hingegen bestätigte sich nochmals, wie auch schon verschiedentlich vorberichtet, dass bei Ustekinumab kei-

T3 COVID-19-Impfung bei CED (mod. nach [27])

- ▶ Patienten mit CED **sollten gegen COVID-19 geimpft** werden.
- ▶ Der **beste Zeitpunkt** für eine COVID-19-Impfung bei Patienten mit CED ist der **frühestmögliche Zeitpunkt**.
- ▶ COVID-19-Impfstoffe, einschließlich mRNA-Impfstoffe, replikationsin-kompetente Vektorimpfstoffe, inaktivierte Impfstoffe und rekombinante Impfstoffe, können Patienten mit CED sicher verabreicht werden.
- ▶ **Die COVID-19-Impfung sollte nicht wegen einer immunmodifizierenden Therapie verschoben werden.**
- ▶ Patienten mit CED, die gegen COVID-19 geimpft wurden, sollten darauf hingewiesen werden, dass die **Wirksamkeit des Impfstoffs verringert** sein kann, wenn sie **systemische Steroide** erhalten.

ne relevanten Anti-Drug-Antikörper gebildet werden. Und abschließend eine weitere wichtige Beobachtung in der Studie: Beide Substanzen konnten in dem untersuchten Setting auch eine relevante Besserung der PROMS-29 (Patient reported outcomes), wie zum Beispiel Fatigue, Teilnahme an sozialen Aktivitäten, Schlaf, Energie oder Selbstbild bewirken [24]. Auch wenn diese Head-to-Head-Studie keinen Sieger küren konnte, hat sie stattdessen die hohe therapeutische Wirksamkeit sowohl von Adalimumab als auch von Ustekinumab bei biologikanaiven Patienten mit Morbus Crohn bestätigt.

Für den Praxisalltag notiert – CED und COVID-19

Handlungsempfehlungen

Für die Behandlung von CED-Patienten während der COVID-19-Pandemie sei auf die Empfehlungen eines Addendums zu den deutschen S3-Leitlinien Morbus Crohn und Colitis ulcerosa verwiesen, das eine sehr gute Orientierungshilfe für den praktischen Alltag darstellt [25]. Empfohlen seien an dieser Stelle auch die Handlungsempfehlungen der Europäischen Crohn und Colitis Organisation (ECCO), [26]. Alle vorgenannten Empfehlungen beruhen im Wesentlichen auf der Auswertung von Daten, die in der Secure-IBD-Database (<https://covidibd.org/>) erfasst sind. In diese Datenbank werden weltweit Daten von Patienten mit CED und COVID-19 eingeschlossen, derzeit sind es bereits gut 7.000 Patienten.

Zusammengefasst gilt nach aktuellem Erkenntnisstand weiterhin (wie auch von den vorherigen Kongressen DDW 2021 und UEGW 2020 berichtet): Patienten mit einer CED unter einer immunsuppressiven Therapie haben ein (leicht) erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion. Die Patienten sollten die Schutzmaßnahmen sorgfältig umsetzen (DGVS Empfehlung 1.2). Sie haben jedoch kein per se erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Infektion (DGVS Empfehlung 3.1). Eine Ausnahme hiervon bildet die längerdauernde Therapie mit systemischen Steroiden, insbesondere in Dosierungen höher als 20 mg Prednisonäquivalent pro Tag (DGVS Empfehlung 3.1). Eine solche Therapie war signifikant mit schweren Verläufen und Todesfällen assoziiert und sollte deshalb in Pandemiezeiten möglichst nicht durchgeführt werden. Hingegen fand sich keine wesentlich erhöhte Risikokonstellation bei der fortgesetzten Gabe von TNF-alpha-Blockern, Vedolizumab oder Ustekinumab. Die Applikation dieser Medikamente sollte nicht unterbrochen werden. Wann immer möglich, sollte die subkutane

Biologikagabe gegenüber der infusionalen Applikation bevorzugt werden, um die Patientin möglichst selten einem erhöhten Infektionsrisiko in Praxen und Krankenhäusern auszusetzen. Erkrankten CED-Patienten an COVID-19, kann die Therapie mit Biologika, Thiopurinen, Methotrexat und Tofacitinib pausiert und nach abgeklungener Infektion kurzfristig wieder aufgenommen werden (Empfehlung 3.2 und 3.8).

COVID-19-Impfung bei CED

Ein besonderes Augenmerk lag bei der UEGW auf Studien zur COVID-19-Impfung bei CED. Die internationale Studiengruppe IOIBD (International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases) hatte verschiedene Empfehlungen formuliert, die in ▶Tab.3 zusammengefasst sind [27]. Auch wenn die IOIBD ein klares Votum für eine COVID-19-Impfung bei CED Patienten unter immunsuppressiver Therapie ausspricht, bleibt die Frage nach dem realen Impfansprechen unter der Therapie noch weitgehend unbeantwortet. Einzelne Studien, die bei der UEGW 2021 präsentiert wurden, suchten hierauf eine Antwort. Im klinischen Alltag wird überwiegend eine potenzielle Immunantwort auf eine COVID-19-Impfung durch die Bestimmung der Antikörper gegen das Spike-Protein des Virus geprüft. Unklar ist dabei, welche Rolle die B- und T-Zell-Antwort bei dem Einzelnen in seinem Impfansprechen spielt. Damit bleibt letztlich auch unbeantwortet, wie Messungen von Serumkonzentrationen der Spike-Antikörper zu bewerten sind: Gibt es Grenzwerte, die tendenziell ein gutes Impfansprechen anzeigen? Gelten die gleichen Grenzwerte auch bei Patienten mit immunsuppressiver oder Biologikatherapie?

Boosterimpfung mit verkürztem Intervall bei Patienten unter Anti-TNF-alpha-Therapie zu befürworten

Erste Daten einer israelischen prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie konnten bei 258 Patienten (zwei Drittel CED-Patienten, davon knapp die Hälfte unter TNF-alpha-Antikörpern) zeigen, dass eine tendenziell schwächere serologische Impfantwort bei Patienten unter Anti-TNF-alpha-Therapie gegenüber nicht mit TNF-alpha-Antikörpern behandelten CED-Patienten auftrat [28]. Zudem wurde deutlich, dass keine Korrelation der Impfantwort mit der Anti-TNF-alpha-Konzentration im Blut des Patienten zum Impfzeitpunkt oder mit dem Vorkommen von Anti-Drug-Antikörpern bestand. Auch der Zeitraum zwischen Anti-TNF-alpha-Gabe und Impfung schien, keinen relevanten Einfluss zu haben.

In ähnlicher Weise wurden die Daten durch die britische CLARITY-IBD-Studie bestätigt (1.300 Patienten), wobei hier lediglich die Serokonversionsrate und Antikörperkonzentration nach der ersten Impfung geprüft wurden [29]. Bei dieser Studie wurde neben einer Anti-TNF-alpha-Therapie auch eine Behandlung mit Vedolizumab eingesetzt. Dabei zeigten sich unabhängig vom genutzten Impfstoff (mRNA- oder Vektorimpfstoff) höhere Konzentrationen von Spike-Antikörpern bei Vedolizumab-Applikation im Vergleich zur Infliximab-Gabe. Des Weiteren fielen die Titer der Spike-Antikörper bei Anti-TNF-alpha-Gabe auch deutlich rascher als bei Vedolizumab, sprich nach bereits drei Wochen nach der Impfung wieder ab. Eine Kontrollgruppe von nicht therapierten CED-Patienten und Gesunden war nicht eingeschlossen. Entsprechend folgerten die Autoren beider Arbeitsgruppen, dass eine Boosterimpfung (möglicherweise auch eine zweite) mit verkürztem Intervall bei Patienten unter Anti-

TNF-alpha-Therapie zu befürworten sei. Weitere Real-World-Daten werden mit fortschreitender Impfkampagne mutmaßlich weitere Klarheit bringen!

Literatur

- Magro F, COVID-19: Lessons learned, UEG 2021, invited oral presentation
- Domper Arnal MJ, Alfaro E, Navarro M et al. Impact of the COVID-19 pandemic in the diagnosis and characteristics of colorectal cancer patients. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:887 P1086
- Ricciardiello L, Invited Presentation 335, UEGW 2021
- Rottoli M, G. Pellino G, Spinelli A et al. The impact of COVID-19 on the oncologic outcomes of 3236 patients undergoing colorectal cancer surgery in northern Italy in 2019 und 2020 (COVID-CRC): Results of a multi-centric comparative cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:242 MP123
- Saraiva S, Rosa I, Marques I et al. The impact of COVID-19 in colorectal cancer care. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:615 P0574
- Damm M, Garbe J, Stephan Eisenmann S et al. Challenges of the COVID-19 pandemic in gastrointestinal endoscopy: expectations and implementation of recommendations. *Z Gastroenterol.* 2020;58:1074–80
- Krüger J, Müller J, Groß R et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human pancreas. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:891P1092
- Sierra O, Julian B, Casas D et al. COVID-19 and acute pancreatitis: more serious and lethal. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:733 P0799
- Sinonquel P, Huang I-H, Camps C et al. Impact on aerosol generation of a mouthpiece designed to reduce droplet spread of COVID-19 during upper gastrointestinal endoscopy, a single center randomized controlled trial. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:782 P0888
- Sunakawa H, Yoda Y, Takashima K et al. A prospective observational study on the evaluation of the risk of transmission due to droplets and aerosols during esophagogastroduodenoscopy and the usefulness of extraoral suction devices. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:887 P1085
- Sultan S, Siddique SM, Singh S et al. AGA Rapid Review and Guideline for SARS-CoV2 Testing and Endoscopy Post-Vaccination: 2021 Update *Gastroenterology.* 2021 Sep;161(3):1011–29.e11
- Schuppan D, Mäki M, Knut EA et al. A randomized trial of transglutaminase 2 inhibitor for celiac disease. *N Engl J Med.* 2021;385:35–45
- Schuppan D, Mäki M, Lundin KE et al. Oral TG2 inhibitor effective and well tolerated in celiac disease. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(58): LB06
- Guagnozzi D, Gonzalez-Castro AM, Fernandez-Baneres F et al. Structural alterations of colonic microvilli in microscopic colitis and restoration by oral budesonide. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9(58): P0250
- Miehle S, Guagnozzi D, Zabana Y et al. European Guidelines on microscopic colitis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9:13–37
- Antolin-Fontes B, Zhuleku E, Borsi A et al. Crohn's disease real world therapy in prevalent CD-patients in Germany – there is still a great burden of disease. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9(58): MP003
- Sturm A, Atreya R, Bettenworth D et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). August 2021 – AWMF Nr. 021-004
- Kucharzik T, Dignass A, Atreya R et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline. August 2020 – AWMF 021-009. *Z Gastroenterol.* 2020;58:241–326
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, [...], Dignass A, [...] STRIDE II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE). Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570–83
- Schreiber S, D'Haens G, Cummings F et al. Switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with active inflammatory bowel disease: post-hoc analysis of pre/post switch outcomes from a multi-centre, randomised controlled pivotal trial. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(58):P0472
- Smith P, Storey D, Gregg B et al. Efficacy and safety of elective switching of inflammatory bowel disease patients from intravenous to subcutaneous infliximab: a multi-centre cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(58):OP155
- D'Haens G, Reinisch W, Schreiber S et al. Comparison of combination subcutaneous infliximab and immunomodulator versus subcutaneous infliximab monotherapy: post-hoc analysis of a randomised clinical trial. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(58):P0467
- Danese S, Sands B, Irving PM et al. The pharmacokinetics and immunogenicity of ustekinumab and adalimumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: results from the SEAVUE study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(58):LB15
- Allez M, Lewis JD, Irving PM et al. Health-related quality of life with ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderate-to-severe Crohn's disease: PRO-MIS-29 in the SEAVUE Study. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9(58):OP122
- Stallmach A, Sturm A, Blumenstein I et al. Addendum zu den S3-Leitlinien Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Betreuung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in der COVID-19-Pandemie – offene Fragen und Antworten. *Z Gastroenterol.* 2020;58:672–92
- Magro F, Rahier JF, Abreu C et al. Inflammatory bowel disease management during the COVID-19 outbreak: the ten do's and don'ts from the ECCO-COVID Taskforce. *JCC.* 2020;798–806
- Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut.* 2021;70(4):635–40
- Edelman-Klapper H, Zittan E, Bar-Gil Shitrit A et al. Decreased immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with inflammatory bowel diseases treated with anti-TNA-a: a prospective, controlled, multi-center Israeli study. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(58):OP020
- Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut.* 2021;70(10):1884–93

Quelle: United European Gastroenterology Week (UEGW), 3.–5. Oktober 2021, virtual

Prof. Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Manfred Gross

Klinik für Allgemeine Innere Medizin
und Gastroenterologie
Internistisches Klinikum München Süd
Am Isarkanal 36, 81379 München
manfred.gross@ikms.de

PD Dr. med. Birgit Terjung

GFO Kliniken Bonn
Betriebsstätte St. Josef-Hospital
Hermannstraße 37, 53225 Bonn
birgit.terjung@gfo-kliniken-bonn.de

UEGW-Update

Die Referenten des traditionellen UEGW-Updates, organisiert und durchgeführt von K&L, sichten die Beiträge der United European Gastroenterology Week und fassen die wichtigsten praxisrelevanten Neuerungen des Kongresses kompakt zusammen.

Weitere Informationen unter <http://uegw-update.de/>