

# Highlights vom ECCO-Jahreskongress

Interview mit Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler, Universitätsspital Zürich

**Neue Antikörper zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, neue Sicherheitsdaten zu JAK-Inhibitoren, eine bessere Detektion von gefährlichen Aneuploidien, weniger Operationen – wir baten Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler vom Universitätsspital Zürich am Rande des Jahreskongresses der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) um eine Einordnung der präsentierten Daten.**



Gerhard Rogler

**ARS MEDICI:** Herr Prof. Rogler, am diesjährigen ECCO-Kongress war man sehr gespannt auf die Ergebnisse der PROFILES-Studie. Es scheint aber, dass die Suche nach einem prädiktiven Biomarker weitergehen muss ...

**Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler:** Ja, die Ergebnisse dieser Studie waren leider negativ. Wir alle hatten uns von dem englischen Konsortium versprochen, dass ihre Biomarker eine Antwort auf eine Therapie mit Biologika, insbesondere mit Infliximab und Immunsuppression, vorhersagen können. Aber die beiden

Marker, die die Wissenschaftler aus 2 unabhängigen Kohorten mit Morbus-Crohn-Patienten validiert hatten, konnten für die Behandlung überhaupt nichts vorhersagen. Das war doch enttäuschend. Damit gibt es immer noch keinen guten prädiktiven Biomarker, und ich fürchte, das wird auch noch eine Weile so bleiben.

**Verraten Sie uns Ihre persönlichen Highlights des diesjährigen ECCO?**

**Rogler:** Für mich waren 2 chirurgische Studien sehr gut. Eine davon, die MIRACLE-Studie, wurde über die UR-CARE-Plattform durchgeführt. Die Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass bei einer Dickdarmentfernung bei Patienten mit Colitis ulcerosa eine modifizierte 2-zeitige OP, also in 2 Schritten, genauso gut ist wie die 3-zeitige OP in 3 Schritten. Mit dieser Erkenntnis kann man den Patienten vielleicht eine OP ersparen. Zudem wurde noch einmal bestätigt, dass Betroffene mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC), also mit einer Entzündung und Fibrosierung der Gallengänge, ohne Pouch besser fahren. Denn in dieser Situation besteht ein hohes Risiko für eine Pouchitis, für Fisteln oder sogar für ein Pouch-Karzinom. In 2 gut gemachten und sehr wichtigen chirurgischen Studien wurde nun gezeigt, dass bei Patienten mit PSC besser ein Stoma gemacht werden sollte. Das alles hat eine hohe Praxisrelevanz. Die Chirurgen machen uns derzeit vor, wie man gute «investigator-initiated» klinische Studien durchführt.

**Apropos gute Studien:** In einem Vortrag wurde die einseitige und nicht repräsentative Patientenselektion in klinischen Studien bemängelt.

**Rogler:** Ja, das ist schon so, aber was kann man machen? Die Patientenrekrutierung für die Studien ist ohnehin schon schwer genug. Man könnte die Altersvorgaben auflösen, das passiert auch schon in einigen Studien. Da werden Patienten bis 75 Jahre eingeschlossen; das führt aber auch dazu, dass wesentlich mehr Nebenwirkungen auftreten. Und diese Nebenwirkungen müssen später alle in den Beipackzettel aufgenommen werden, und das wollen die Firmen eben nicht. Die wollen keine juristischen Probleme, weswegen man in den Studien auch keine Kinder und keine schwangeren Frauen mit hineinnimmt. Man will die Studien schnell durchziehen. Ich sehe die Defizite, ich stimme dem Vortrag vollkommen zu. Letztlich sind in solchen Clinical Trials nur 20 Prozent unserer Patienten repräsentiert, aber ich sehe nicht, wie sich das ändern soll. Dazu müssten die regulatorischen Vorgaben geändert werden.

**Trotzdem werden natürlich weiterhin klinische Studien durchgeführt. Gab es denn Neues zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen?**

**Rogler:** Es wurden weitere Daten zur Sicherheit der JAK-Inhibitoren präsentiert. Danach sind bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen die befürchteten Sicherheitssignale eben nicht nachweisbar. Die Angst, unter JAK-Hemmern häufiger kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, ist nach allem, was man bis jetzt sagen kann, bei IBD-Patienten nicht begründet. Ausserdem gab es einen Vortrag und ein Poster von Sebastian Zeissig aus Dresden zur Frage, ob es sich lohnt, nach Tofacitinib noch einen Versuch mit Upadacitinib zu starten. Das war insgesamt recht positiv: Man bekommt durch einen solchen Wechsel doch noch einige Patienten zusätzlich in Remission. In diesem Jahr wurden jedoch insgesamt nicht so viele neue Therapiestudien vorgestellt; es hat sich vieles konsolidiert.

**Immerhin gab es eine neue Head-to-head-Studie ...**

**Rogler:** Das ist die VIVID-1-Studie, ein Head-to-head-Ver-

gleich des IL-23p19-Hemmers Mirikizumab mit dem IL-12/23-Hemmer Ustekinumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn. Es zeigte sich eine Nichtunterlegenheit von Mirikizumab gegenüber Ustekinumab. In den sekundären Endpunkten sieht es zum Teil so aus, als wäre Mirikizumab zumindest ein bisschen überlegen. Das scheint dann eher ein Klasseneffekt zu sein. Wir hoffen, dass wir damit noch einen weiteren effektiven IL-23p19-Hemmer zur Verfügung haben.

**Die Angst, unter JAK-Hemmern häufiger kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, ist nach allem, was man bis jetzt sagen kann, bei IBD-Patienten nicht begründet.**

**Es wurde zudem die Wirkung dieses IL-23p19-Hemmers auf die Fatigue untersucht. Wurde bis jetzt eigentlich zu wenig auf die Fatigue geachtet?**

**Rogler:** Ja, ich denke schon. Allerdings glaube ich nicht, dass man allein mit antientzündlichen Medikamenten die Fatigue in den Griff bekommen kann, sondern ich glaube, dass wir da noch andere Aspekte mitbetrachten müssen. Beispielsweise wussten wir in der Vergangenheit nicht so richtig, dass bereits eine hoch dosierte Steroidtherapie eine Nebennierenrindenschwäche oder ein Fatigue-Syndrom auslösen kann. Beim Einsatz von Steroiden sollten wir noch deutlich stärker auf die Fatigue achten.

**Beim Einsatz von Steroiden sollten wir noch deutlich stärker auf die Fatigue achten.**

**Zur Therapie der Colitis ulcerosa steht mit Risankizumab ein weiterer IL-23Ap19-Antikörper vor der Zulassung.**

**Rogler:** Ja, ich glaube, es gibt keinen Zweifel mehr daran, dass Risankizumab bei Colitis ulcerosa wirkt. Bei Morbus Crohn hatte es ja nicht nur in den Studien, sondern auch im klinischen Setting beeindruckende Therapieerfolge gezeigt. Das muss man einfach anerkennen.

**Wird es in Zukunft mehr Kombinationstherapien geben? Am ECCO war das ja durchaus Thema ...**

**Rogler:** Bruce Sands hat in einem sehr guten Übersichtsreferat die Möglichkeiten von unterschiedlichen Medikamentenkombinationen vorgestellt. Allerdings haben wir, bis auf die Kombinationsstudie von Golimumab plus Guselkumab, nur unzureichende Evidenz. Die Möglichkeiten liegen jedoch auf der Hand: Es gibt neben Golimumab/Guselkumab sowohl Initiativen zur Kombination von IL-23p19-Antikörpern mit JAK als auch von Vedolizumab mit JAK. Das sind sehr interessante Kombinationen, und ich bin überzeugt, dass wir in absehbarer Zeit neue Studien dazu sehen werden. Das kann für manche Patienten sehr sinnvoll sein. Wiederum Sebastian Zeissig hat Daten präsentiert, nach denen die Kombination Golimumab plus Guselkumab andere molekulare Signaturveränderungen auslöst als Golimumab allein. Da IL-23p19-Antikörper ein niedriges Infektionsrisiko besitzen, könnten sie meiner Meinung nach ein Teil einer Kombination sein. Ob dann noch ein Small Molecule oder ein Biologikum wie zum Beispiel Vedolizumab dazukommt, muss man schauen.

**Welche Bedeutung haben die relativ neuen S1P1-Rezeptor-Modulatoren, wie Ozanimod und Etrasimod?**

**Rogler:** Ozanimod ist eher schlecht aufgenommen worden. Warum das so ist, weiss ich nicht genau. S1P1-Rezeptor-Modulatoren sind eher Medikamente für die moderate Colitis und unter Umständen eine Alternative zu den Steroiden.

**Was halten Sie von der Möglichkeit, die Aneuploidierate bei Dysplasien zur Prädiktion der Entstehung von Tumoren zu bestimmen?**

**Rogler:** Das ist schon interessant, aber unsere Pathologie macht keine routinemässige Aneuploidiediagnostik. Das wäre vielleicht «nice to have» – aber es müsste auch von den Kassen bezahlt werden. Auch die «artificial intelligence» ist momentan für mich kein entscheidender Vorteil. Was habe ich davon, wenn jetzt von AI beurteilt wird, ob es sich bei einer Colitis um einen Mayo-2-Score und nicht um einen Mayo-3-Score handelt? Am Schluss muss ich ein Behandlungskonzept festlegen, und das hat auch etwas mit klinischer Erfahrung zu tun.

*Das Interview führte Klaus Duffner.*

Interview anlässlich der Jahrestagung der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 21. bis 24. Februar 2024 in Stockholm.