

Colitis ulcerosa

Vitamin-D-Supplementation erhöht Ansprechraten

Eine orale Supplementation von Vitamin D (25 µg 25-Hydroxycholecalciferol, zweimal täglich) könnte bei Patienten mit aktiver Colitis ulcerosa (CU) eine wirksame zusätzliche Therapieoption sein. In einer Placebo-kontrollierten Pilotstudie wurde in der Verumgruppe das biochemische Ansprechen signifikant verbessert.

60 Patienten mit CU

An der vierwöchigen Studie nahmen insgesamt 60 Patienten mit milder bis moderater aktiver CU (Mayo-Scores 3–9) teil. Diese wurden – zusätzlich zur Leitlinien-gerechten Standardtherapie – randomisiert mit Vitamin D oder mit Placebo, jeweils in Kombination mit Kalziumkarbonat (500 mg zweimal täglich), behandelt. Bei allen biochemischen und klinischen Untersuchungsparametern sprachen in der Vitamin-D-Gruppe mehr Patienten an. Die Mayo-Scores, primärer Endpunkt der Studie, waren allerdings bei Studienende nicht signifikant unterschiedlich.

Studienergebnisse im Überblick

Folgende Ergebnisse wurden für das **biochemische Ansprechen** ermittelt:

- In der Verumgruppe zeigte sich bei 93,3 % der Behandelten bereits nach 2 Wochen eine deutliche Reduktion der Konzentrationen von fäkalem Calprotectin (FC; vs. 66,7 % Placebo, $p=0,010$). Nach 4 Wochen betrugen die Ansprechraten 93,3 % vs. 73,3 % ($p=0,038$).
- Die Spiegel von C-reaktivem Protein (CRP) hatten sich nach 2 Wochen um 80 % vs. 53,3 % Placebo ($p=0,028$) deutlich reduziert und nach 4 Wochen um 83,3 % vs. 66,7 % ($p=0,136$).

Die Ergebnisse hinsichtlich des **klinischen Ansprechens** lauteten:

- Nach 4 Wochen waren Reduktionen des Mayo-Scores in der Vitamin-D-Gruppe häufiger (76,7 % vs. 66,7 % Placebo, $p=0,390$). Eine Verringerung des Mayo-Scores um mindestens 3 Punkte oder 30 % trat bei 63,3 % vs. 50 % ($p=0,297$) auf.
- In einer Post-hoc-Analyse wurden in der Verumgruppe nach 4 Wochen signifikant höhere endoskopische Ansprechraten (Mayo Endoscopic Score ≤ 1 ; 66,7 % vs. 30,0 %; $p=0,004$) und ein häufigeres histologisches Ansprechen festgestellt, beurteilt mit dem Roberts Histopathologischen Index (RHI ≤ 6 : 46,7 % vs. 23,3 %; $p=0,058$). Bei wiederholten Messungen waren die Unterschiede beim RHI nach Angaben der Autoren signifikant ($p=0,046$).

Die Vitamin D-Supplementation wurde von den Studienteilnehmern gut vertragen. Die Raten unerwünschter Ereignisse waren in beiden Gruppen ähnlich (13,3 % vs. 10,3 % Placebo; $p=0,723$). Es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse und keine Hyperkalzämien beobachtet.

➤ QUELLE

- Sachan A et al.: Early biochemical response and mucosal healing with active Vitamin D supplementation in patients with active ulcerative colitis – a proof of concept study. DDW 2023, ePoster Tu1713; www.de/s8505

CED-assoziiierter Darmkrebs

Biologikatherapie bei CU mit verringerter Krebsprogression assoziiert

CED-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für intestinale Tumorerkrankungen. Neue epidemiologische Daten aus Japan weisen jetzt darauf hin, dass unter einer Biologikatherapie das Risiko der Progression eines intestinalen Tumors zumindest bei Patienten mit CU deutlich verringert ist.

Daten von über 1.000 CED-Patienten

In der Multicenterstudie wurden Daten von 1.042 CED-Patienten ausgewertet (828 Patienten mit CU, 214 mit Morbus Crohn [MC]), bei denen in den Jahren von 1983 bis 2020 eine CED-assoziierte intestinale Neoplasie (Dysplasie oder Krebs) diagnostiziert worden war. Untersucht wurde, inwieweit der Einsatz unterschiedlicher Medikamente (Biologika, 5-Aminosalicylate, Immunmodulatoren) Einfluss auf das Krebsstadium hatte.

Günstiger Einfluss bei CU-Patienten

Während bei MC-Patienten kein Einfluss festgestellt wurde, waren Biologikatherapien bei CU-Patienten mit einer günstigen Wirkung assoziiert: Die Inzidenz fortgeschrittener intestinaler Tumoren lag unter Biologikatherapie nur bei 9,1 % im Vergleich zu 24,5 % bei Patienten ohne Einsatz von Biologika ($p=0,043$). Bei keiner anderen Medikamentenklasse sei ein solcher Zusammenhang gefunden worden, so die Autoren.

Von CU-Patienten mit einem Darmtumor im fortgeschrittenen Stadium

wurden nur 2,2 % mit einem Biologikum behandelt, von Patienten mit einem Tumor im frühen Stadium hingegen 7,7 % ($p < 0,001$). In der Multivariations-Analyse wurde der Einsatz von Biologika mit einem um fast 90 % verringerten Risiko für einen Darmtumor im fortgeschrittenen Stadium assoziiert (Odds Ratio [OR]=0,111; 95 % confidence interval [CI]=0,034–0,356, $p < 0,001$).

QUELLE

- Seihsima R et al.: Effect of Biologics on the Risk of Advanced-Stage Inflammatory Bowel Disease-Associated Intestinal Cancer: A Nationwide Study. Am J Gastroenterol 2023; 118(7): 1248-1255. doi.org/10.14309/ajg.0000000000002149

Postoperative Crohn-Rezidive

TNF-alpha-Inhibitoren fördern Mukosaheilung

TNF-alpha-Inhibitoren wie Infliximab und Adalimumab sind potente Biologika zur Heilung endoskopischer postoperativer Rezidive (POR) bei MC-Patienten. In einer spanischen Multi-centerstudie wurde nach einer Behandlungsdauer von im Median 31 Monaten bei 61 % der Patienten eine Verringerung mukosaler Läsionen und bei 42 % endoskopische Remissionen erreicht. Am wirksamsten war die Kombinationstherapie mit Thiopurinen.

179 Patienten mit POR

An der Studie nahmen 179 Patienten mit endoskopischen POR (Rutgeerts Score ≥ 1) teil, die im Median 41 Monate nach der Operation nachgewiesen worden waren. Rund drei Viertel der Studienteilnehmer hatten mindestens einen Risikofaktor für eine POR wie Rauchen, frühere intestinale Resektionen oder perianale Läsionen. 28 % der Patienten hatten nach der OP keine Medikamente zur Vorbeugung von POR erhalten, 56 % wurden mit Thiopurinen und 16 % langfristig mit Mes-

lazin oder kurzfristig mit Metronidazol behandelt.

Verbesserung des Mukosabefunds bzw. Remission

Innerhalb von im Median 2 Monaten nach Nachweis von POR wurde mit der Therapie von TNF-alpha-Inhibitoren begonnen, bei 96 Patienten (54 %) mit Adalimumab und bei 83 (46 %) mit Infliximab. Zum Zeitpunkt der letzten endoskopischen Beurteilung nach im Median 31 Monaten wurde bei 109 Patienten (61 %) eine Verbesserung des Mukosabefunds und bei 65 Patienten (42 %) eine endoskopische Remission (Rutgeerts Score < 2) nachgewiesen. Unter Infliximab waren die endoskopischen Ansprechraten (70 % vs. 53 %, $p < 0,02$) und die Raten endoskopischer Remissionen (57 % vs. 29 %, $p < 0,01$) höher als unter Adalimumab. Eine Begleittherapie mit Thiopurinen wurde in der Multivariationsanalyse mit einem verbesserten endoskopischen Ansprechen assoziiert (OR=2,34; 95 % CI=1,18–4,62; $p < 0,01$).

QUELLE

- Cañete F et al.: Antitumor Necrosis Factor Agents to Treat Endoscopic Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Nationwide Study With Propensity-Matched Score Analysis. Clin Transl Gastroenterol 2020; 11(8): e00218. www.de/s8507

Komorbiditäten

Vermehrt Asthma und chronische Rhinosinuitiden bei CED-Patienten

Hinweise für einen Zusammenhang zwischen CED und chronischen respiratorischen Symptomen haben sich in einer Befragung von insgesamt 13.499 Personen aus 7 Ländern Nordeuropas bestätigt. Insbesondere bei weiblichen CED- und CU-Patienten war die Prävalenz von Asthma bronchiale und respiratorischen Beschwerden deutlich erhöht.

CED-Patienten mit erhöhter Prävalenz für respiratorische Symptome

An der schriftlichen Fragebogenaktion waren 195 CED-Patienten beteiligt (155 mit CU, 51 mit MC, 6 davon nach eigenen Angaben mit beiden Erkrankungen), im Mittel 52,4 Jahre (CU-Patienten) bzw. 49,2 Jahre alt, 53,6 % (CU) bzw. 65,8 % (MC) von ihnen Frauen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne CED waren in der CED-Gruppe sowohl die Prävalenz von Asthma (14,5 % vs. 8,1 %, $p = 0,001$), nicht-infektiöser Rhinitis (52,1 % vs. 41,6 %, $p = 0,004$) als auch chronischer Rhinosinuitis (CRS; 11,6 % vs. 6,0 %, $p = 0,001$) deutlich erhöht. In der Multivariations-Analyse ergab sich bei CU-Patienten ein etwa verdoppeltes Asthmarisiko (adjusted OR=2,02; 95 % CI=1,27–2,19). Dagegen waren die Unterschiede bei MC-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant (adjusted OR=1,66; 95 % CI=0,69–3,95). Bei den meisten Betroffenen wurde ein Asthma bronchiale vor der CED diagnostiziert. Auch die Risikoerhöhung für CRS war nur bei CU-Patienten signifikant (OR=1,99; 95 % CI=1,19–3,53).

Weibliche CED-Patienten als Asthma-Risikogruppe

Als weitere Risikogruppe für Asthma wurden weibliche CED-Patienten identifiziert: Das Asthmarisiko war in dieser Gruppe um das 2,7-Fache erhöht (OR=2,72, 95 % CI=1,67–4,46). Kein erhöhtes Asthmarisiko ergab sich bei männlichen CED-Patienten.

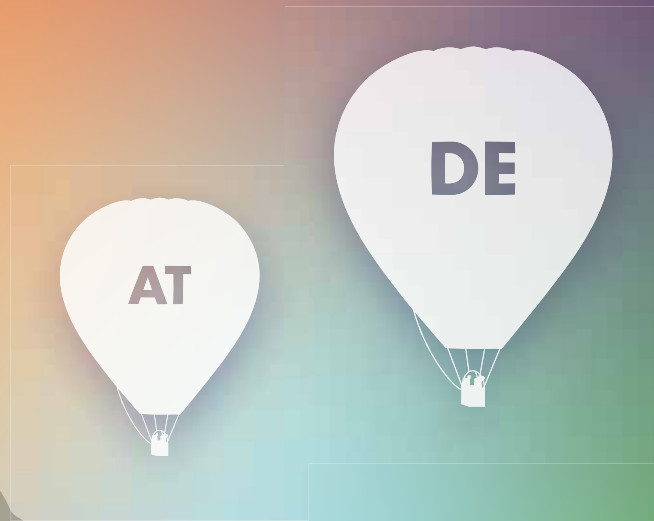
Die Autoren der Studie empfehlen, bei Patienten mit manifester oder vermutter CED auf respiratorische Beschwerden zu achten.

QUELLE

- Kisiel MA et al.: Inflammatory bowel disease and asthma. Results from the RHINE study. Respir Med 2023; 216: 107307. doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107307

..... Biosimilars von Hexal

Weil's darauf ankommt **wo's herkommt!**



..... **Sie therapieren** individuell. **Wir begleiten** Sie dabei.

Hyrimoz®

Zessly®



A Sandoz Brand

Komorbiditäten**Erhöhtes Schlaganfallrisiko bei CED-Patienten**

Bei CED-Patienten wurde ein langfristig erhöhtes Schlaganfallrisiko in einer großen schwedischen Kohortenstudie dokumentiert.

In der Studie wurden Daten von 85.006 CED-Patienten in den Jahren 1969 bis 2019 ausgewertet. Das Schlaganfallrisiko dieser Patienten wurden über bis zu 25 Jahre mit dem von 406.987 gematchten Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung (Referenzgruppe) und 101.082 Zwillingen ohne CED verglichen. Im Untersuchungszeitraum wurden 3.720 neu aufgetretene Schlaganfälle bei CED-Patienten beobachtet, das entspricht einer Inzidenzrate (IR) von 32,6 pro 10.000 Personenjahre, im Vergleich zu 15.599 Schlaganfällen in der Referenzgruppe (IR=27,7). Das Schlaganfallrisiko der CED-Patienten war langfristig signifikant um 13 % erhöht (aHR=1,13; 95 % CI=1,08–1,17). Eine ähnliche Risikoerhöhung zeigte sich auch beim Vergleich von Zwillingen mit und ohne CED. Den Daten zufolge sei mit einem zusätzlichen Schlaganfall pro 93 CED-Patienten im Verlauf von 25 Jahren zu rechnen. Die Risikoerhöhung wurde unabhängig vom CED-Subtyp durch vermehrte ischämische Schlaganfälle verursacht (adjusted Hazard Ratio [aHR]=1,14; 95 % CI=1,09–1,18), während die Rate hämorrhagischer Schlaganfälle nur tendenziell erhöht war (aHR=1,06; 95 % CI=0,97–1,15). Die Autoren betonen, dass das langfristig erhöhte Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse beim CED-Management zu beachten sei.

QUELLE

- Jiangwei S, Appelros P et al.: Long-term Risk of Stroke in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based, Sibling-Controlled Cohort Study, 1969–2019. *Neurology* 2013, epub June 14. doi.org/10.1212/WNL.00000000000207480

Morbus Crohn**Vielsprechende Schritte zur personalisierten Biologikatherapie**

Um eine Biologika-Therapie personalisiert und individualisiert gestalten zu können, wird aktuell nach Biomarkern gesucht, die das Ansprechen auf Medikamente vorhersagen können. Niederländischen Forschern ist es bei MC-Patienten gelungen, anhand von DNA-Methylierungsmustern zu beurteilen, ob und wie gut ein Patient auf Adalimumab, Vedolizumab oder Ustekinumab anspricht.

Biomarker zur Vorhersage gesucht

Alle 3 Biologika zählen zu den wirksamsten Medikamenten bei MC. Doch viele Patienten sprechen nicht auf das initial verordnete Medikament an oder die Wirksamkeit lässt im zeitlichen Verlauf deutlich nach. Eine Vorhersage des Ansprechens anhand von Biomarkern wäre daher von hohem Nutzen. In der EPIC-CD-Studie wurde nach charakteristischen DNA-Methylierungsmustern in peripheren Blutproben von 184 erwachsenen MC-Patienten gesucht. Dazu wurden validierte Genpanels vor Beginn der Biologikatherapie (Discovery-Phase) und nach einer Therapiedauer von im Median 28 Wochen mit Adalimumab (ADA, n=54), Vedolizumab (VEDO, n=64) und Ustekinumab (USTE, n=62) (Validierungsphase) eingesetzt. Zusätzlich wurden die DNA-Methylierungsmuster von Patienten, die ansprachen, mit denen, die nicht ansprachen, verglichen.

Insgesamt 150 CpG identifiziert

Wie die Wissenschaftler auf dem ECCO-Kongress 2023 berichteten, wurden 100 ADA-, 22 VEDO- und 28 USTE-assoziierte CpG (5'-C-phosphate-G-3')-DNA-Loci identifiziert, die in Kombination das klinische und endoskopische Ansprechen auf die einzelnen Biologika mit hoher Genauigkeit vorhersagen konnten (Area Under the ROC Curve [AUC]: ADA=0,73, VEDO=0,89, USTE=0,94). Die Gene, die diesen DNA-Loci zugeordnet wurden, waren – entsprechend der Wirkmechanismen der unterschiedlichen

Biologika – an TNF-Signalwegen (Adalimumab), endothelialer Zell-Adhäsion, Integrin-abhängigen T-Zell-Prozessen (Vedolizumab), der Funktion des angeborenen Immunsystems und der Differenzierung von Th17- und regulatorischen T-Zellen (Ustekinumab) beteiligt. Weitere klinische Studien zur Validierung der Ergebnisse werden durchgeführt.

QUELLE

- Joustra V et al.: Highly stable epigenome-wide peripheral blood DNA methylation signatures accurately predict endoscopic response to adalimumab, vedolizumab and ustekinumab in Crohn's disease patients: The EPIC-CD study. ECCO 2023, Kopenhagen, Abstract OP03. www.de/s8506

Impressum**Herausgeber und Verlag**

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg
E-Mail: info@iww.de

Redaktion

Dr. phil. Stephan Voß (Chefredakteur),
Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter),
Dipl.-Vw. Bernd Kleinmanns
(Stv. Chefredakteur, verantwortlich)

Lieferung

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

Hexal AG

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugswise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.