

Krankheitslast

Fatigue für CED-Patienten besonders belastend

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) können neben Darmsymptomen zahlreiche weitere unspezifische Beschwerden auftreten, die sehr belastend sein können. Bei einer Befragung von 164 ambulant behandelten Patienten in Dänemark wurde Fatigue als *das Symptom* genannt, das am stärksten den Alltag beeinträchtigt.

57 Prozent der Patienten benennen Fatigue als belastendstes Symptom

Alle Studienteilnehmer (Frauenanteil: 53%) wurden mit Biologika behandelt. Sie waren im Mittel 40 Jahre alt und seit 5 bis 18 Jahren erkrankt. Bei 38% der befragten Patienten war Colitis ulcerosa (CU), bei 62% Morbus Crohn (MC) diagnostiziert worden. Rund zwei Drittel der Patienten wurden mit Infliximab behandelt.

Unabhängig von der Krankheitsaktivität war Fatigue das belastendste Symptom. Es wurde von 57% der Befragten an erster Stelle genannt. Dabei haben Patienten mit CU Fatigue noch häufiger als belastendstes Symptom genannt als Patienten mit MC. Zudem wurde es von Männern häufiger als von Frauen an erster Stelle genannt. Als weitere wichtige Symptome bzw. Problemfelder wurden genannt:

- Stuhlhäufigkeit (46%)
- „besorgt sein wegen der Erkrankung“ (35%)
- Abdominalschmerzen (32%)
- Stuhldrang (29%)

Obwohl 61% der Befragten nach eigenen Angaben in Remission waren, gab – je nach Symptom – jeder fünfte bis jeder dritte aus dieser Gruppe an, dass Stuhlhäufigkeit (35%), Abdominalschmerzen (26%) und Stuhldrang

(20%) Einfluss auf das tägliche Leben haben.

Behandlungskonzepte sollten auf emotionale Gesundheit zielen

Beim CED-Management wird i. d. R. auf die Darmsymptome fokussiert. Diese Vorgehensweise scheint allerdings in Bezug auf die Erwartungen vieler Patienten nicht ausreichend zu sein. In Workshops erarbeiteten 26 Studienteilnehmer Konzepte, die sie beim Management ihrer Erkrankung für besonders wichtig halten. Dabei nannten MC-Patienten (n = 13) als wichtigste Maßnahmen, eine „positive Haltung“ zur Erkrankung, deren „Akzeptanz und Anerkennung“ oder „das Teilen der eigenen Erfahrungen mit der Erkrankung“. Für UC-Patienten (n = 13) waren die Bereiche „Verantwortung und Kontrolle über das eigene Leben übernehmen“, „Medikation“ und „das tägliche Leben mit der Erkrankung“ besonders wichtig. Für die Patienten seien Behandlungskonzepte, die auf die emotionale Gesundheit zielen, am wichtigsten gewesen, betonten die Studienautoren.

QUELLE

- Christensen KR, Ainsworth MA, Skougaard M, et al.: Identifying and understanding disease burden in patients with inflammatory bowel disease. *BMJ Open Gastro* 2022; 9: e000994. Kurzlink: www.de/s8048

Krebsrisiko

CED auch mit erhöhtem Risiko für extraintestinale Karzinome verbunden

CED-Patienten entwickeln infolge der chronischen Darmentzündung gehäuft kolorektale und andere intestinale Karzinome. Aber auch das Risiko für extraintestinale Malignome, etwa der Haut, Leber, Niere oder Schilddrüse, ist laut einer aktuellen Meta-Analyse erhöht.

24 bereits publizierte sowie eine neu erstellte Meta-Analyse

Die Autoren haben Daten von 24 publizierten Meta-Analysen auf Basis von Beobachtungsstudien im Zeitraum von 2005 bis 2021 ausgewertet und Schätzungen der Krebsrisiken (44 Schätzungen für MC, 38 für CU und 26 für CED allgemein) einer weiteren Meta-Analyse unterzogen. Insgesamt wurden CED mit einem um 19% erhöhten Krebsrisiko assoziiert (relative risk [RR] = 1,19; 95% CI = 1,10 – 1,28). Um mehr als das 2-Fache (RR = 2,25; 95% CI = 2,07 – 2,44) war das Krebsrisiko bei einem Krankheitsbeginn im Kindesalter erhöht. Auch bei den Schätzungen für erwachsene Patienten mit MC (RR = 1,35; 95% CI 1,24 – 1,46) und mit CU (RR = 1,10; 95% CI = 1,01 – 1,20) ergaben sich erhöhte Risiken für das Auftreten einer Krebserkrankung. Allerdings war die Datenlage nach Angaben der Autoren sehr heterogen, was die Aussagekraft einschränkte.

Neue Meta-Analyse zeigt Risiko für verschiedene Krebsarten

In der neu erstellten Meta-Analyse wurde das erhöhte Risiko für **gastro-intestinale Tumore** bestätigt, vor allem bei MC-Patienten (RR = 1,56; 95% CI

= 1,10 – 2,23) und insbesondere in Bereichen der Mundhöhle bis zum terminalen Ileum. Das Risiko für ein Karzinom im Dünndarm war bei MC substanzial erhöht (RR = 11,9; 95% CI = 8,07 – 17,7) und bei CU moderat (RR = 1,82; 95% CI = 1,42 – 2,33). Die Risiken für Karzinome in anderen Darmbereichen (Kolon, Rektum, Anus) waren sowohl bei MC als auch CU etwa um das 1,5- bis 2-Fache erhöht. Bei Krankheitsbeginn einer CU im Kindesalter wurden Risikoerhöhungen bis auf das 30-Fache ermittelt.

Die Risiken für **extraintestinale Karzinome** waren bei MC-Patienten moderat erhöht (RR = 1,49; 95% CI = 1,26 – 1,76) und bei CU-Patienten geringfügig (RR = 1,13; 95% CI = 1,01 – 1,27). Bei MC-Patienten waren sowohl die Risiken für ein Karzinom in den Gallengängen (RR = 3,24; 95% CI = 1,77 – 5,94), der Leber (RR = 2,18; 95% CI = 1,69 – 2,82) und dem Pankreas (RR = 1,71; 95% CI = 1,17 – 2,51) erhöht, bei CU-Patienten deutlich erhöht nur das Krebsrisiko in den Gallengängen (RR = 4,00; 95% CI = 2,37 – 6,75).

Auch das Risiko für **hämatologische Tumore** war bei MC-Patienten deutlich erhöht (RR = 2,79; 95% CI = 1,86 – 4,19), insbesondere für Leukämie (RR = 3,39; 95% CI = 1,12 – 10,2). Geringer war das Risiko für einen hämatologischen Tumor bei CU-Patienten (RR = 1,38; 95% CI = 1,11 – 1,71). Als mögliche Gründe für die Unterschiede nennen die Autoren die i. d. R. höheren Raucherraten bei MC-Patienten (wurde nicht immer erfasst) und den häufigeren Einsatz von Immunsuppressiva.

Auch das **Hautkrebsrisiko** war bei MC-Patienten höher (RR = 1,77; 95% CI = 1,52 – 2,06) als bei CU-Patienten (RR = 1,40; 95% CI = 1,08 – 1,80). Insbesondere das Risiko eines Nicht-Melanom-Hauttumors war bei CED-Patienten erhöht. Bei MC-Patienten wurde außerdem ein 2-Fach erhöhtes Risiko für

Nierenkrebs (RR = 2,00; 95% CI = 1,38 – 2,89) und ein fast ebenso hohes Risiko für Schilddrüsenkrebs (RR = 1,80; 95% CI = 1,27 – 2,54 vs. RR = 1,49; 95% CI = 1,15 – 1,92 bei CU) gefunden. Die Risiken für andere Typen von Krebserkrankungen waren nur marginal höher als in der Allgemeinbevölkerung. So wurde für Hirntumoren kein erhöhtes Risiko gefunden.

Insgesamt zeigten 20 Assoziationen mit 15 Krebsformen moderate Evidenz, schreiben die Autoren. Sie werten ihre Studie als ersten Schritt auf dem Weg zu möglicherweise maßgeschneiderten Krebscreening-Programmen für CED-Patienten.

QUELLE

- Piovani D et al.: Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: Umbrella Review and Reanalysis of Meta-analyses. *Gastroenterology* 2022; 163(3): 671-684. Kurzlink: www.de/s8049

Pädiatrische CED

Erstlinientherapie mit TNFalpha-Inhibitoren vorteilhaft

Registerdaten aus Deutschland und Österreich bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von TNFalpha-Inhibitoren (TNFi) bei pädiatrischen CED-Patienten und den hohen therapeutischen Stellenwert dieser Substanzklasse, insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität. Durch einen frühzeitigen Einsatz von TNFi konnte das Risiko eines Therapieversagens signifikant verringert werden, berichten die Autoren der Studie. Zudem war die Therapie im Langzeitverlauf mit seltener auftretenden extraintestinalen Manifestationen der Erkrankung assoziiert.

Daten von fast 500 Patienten

Bei der Analyse wurden Daten von 487 CED-Patienten bis zum Alter von

18 Jahren ausgewertet, die im Zeitraum Juni 2004 bis November 2020 mindestens einmal mit einem Biologikum behandelt worden waren. Sie waren im Mittel 12 Jahre alt, 59% waren männlich, 71,5% hatten MC, 22% CU, bei den übrigen war die CED nicht klassifiziert. Die Krankheitsaktivität war bei MC-Patienten im Schnitt moderat (Short Pediatric Crohn Disease Activity Index [Short PCDAI] im Mittel = 29,3), bei CU-Patienten leicht (Pediatric Colitis Ulcerosa Activity Index [PUCAI] im Mittel = 35,5). Patienten, die während der Erfassungszeit im Register mit Biologika behandelt wurden – der Anteil variierte von 10% bis zu mehr als einem Drittel und nahm mit den Jahren zu – waren nach Angaben der Autoren im Schnitt jünger und hatten eine höhere Krankheitsaktivität. Am häufigsten eingesetzt wurden Infliximab (88,5%; i. d. R. in Kombination mit Immunmodulatoren) und Adalimumab (10,9%).

Unerwünschte Wirkungen mit TNFi

Ein Jahr nach Beginn der Biologikatherapie waren 83% der Behandelten in kortisonfreier Remission, nach 2 Jahren waren es 87% und nach 5 Jahren 89%. Die Therapiepersistenz war hoch. Mehr als 60% der Patienten erhielten Infliximab oder Adalimumab über mindestens ein Jahr, mehr als 20% zwei Jahre und länger. Nur bei 15,8% der Patienten erfolgte im Studienverlauf ein Wechsel des Biologikums. Unerwünschte Wirkungen wurden bei 45,5% der Patienten unter TNFi beobachtet. Am häufigsten waren Hautrötungen (12,3%), Cushing-Syndrom (8,6%) und Übelkeit (6,2%).

QUELLE

- Classen M et al.: Significant advantages for first line treatment with TNF-alpha inhibitors in pediatric patients with inflammatory bowel disease – Data from the multicenter CEDATA-GPGE registry study. *Front Pediatr.* 2022; 10: 903677. Kurzlink: www.de/s8050

Morbus Crohn**Ustekinumab und Vedolizumab nach TNFi-Versagen nur beinahe gleichwertig**

Führen TNFi bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn (MC) nicht (mehr) zu einem ausreichenden Ansprechen, gelten Ustekinumab (UST) und Vedolizumab (VDZ) als gleichwertige Therapieoptionen. In einer retrospektiven Kohortenstudie bei 470 MC-Patienten schnitt VDZ im subjektiven Vergleich etwas besser ab.

Woche 26: Kaum Unterschiede

Die Studienteilnehmer waren 32 bis 59 Jahre alt. Die meisten waren mit Infliximab oder Adalimumab vorbehandelt und zeigten ein sekundäres Therapieversagen. Der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) lag zu Studienbeginn bei 8. Beim klinischen Ansprechen (Abnahme des HBI um ≥ 3 Punkte oder auf Werte < 5 Punkte bei Ausgangswerten von ≤ 7) in Woche 26, dem Hauptendpunkt der Studie, zeigten sich keine Unterschiede unter Therapie mit UST oder VDZ (60,1% vs. 65,4%, $p = 0,277$). Ähnlich waren auch die Raten von Remission (HBI ≤ 4) und steroidfreien Remissionen in Woche 26.

Woche 52: Remissionsraten unter VDZ höher

In Woche 52 waren die Ansprechraten in beiden Gruppen ebenfalls ähnlich (64,6% [UST] vs. 68,4% [VDZ]), allerdings waren die Remissionsraten bei mit VDZ behandelten Patienten signifikant höher (klinische Remission: 42,5% [UST] vs. 55,5% [VDZ], $p = 0,01$; steroidfreie Remission: 40,6% [UST] vs. 51,1% [VDZ], $p = 0,038$). Bei der objektiven Bewertung des Ansprechens und der Remissionen, die bei 320 Studienteilnehmern in Woche 52 vorgenommen werden konnte – endoskopisch, per MRT/CT oder mit Darmultraschall –, zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen beiden

Gruppen (objektives Ansprechen: 72,4% [UST] vs. 62,6% [VDZ]; objektive Remission: 29,9% [UST] vs. 28,5% [VDZ]). Das Sicherheitsprofil und die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich.

QUELLE

- Onali S et al.: An Objective Comparison of Vedolizumab and Ustekinumab Effectiveness in Crohn's Disease Patients' Failure to TNF-Alpha Inhibitors. Am J Gastroenterol 2022;117(8):1279–1287. Kurzlink: www.de/s8051

Therapiesicherheit**Meta-Analyse: Vor allem JAK-Inhibitoren erhöhen Zosterrisiko**

Eine Meta-Analyse hat das erhöhte Risiko für Herpes zoster von CED-Patienten unter Therapie mit Biologika oder Small molecules bestätigt. Am höchsten war das Risiko beim Einsatz von Januskinase-Inhibitoren (JAKi). Das Zosterrisiko war bis zu 10-Fach höher als in der Placebogruppe.

Daten von rund 10.000 Patienten

In der Meta-Analyse wurden Daten von 25 randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 9.935 CED-Patienten ausgewertet. Die Rate von Herpes-zoster-Infektionen betrug in den Behandlungsgruppen 1,02% im Vergleich zu 0,17% in der Placebogruppe. Bei der Analyse einzelner Substanzklassen erwiesen sich JAKi als die Medikamente mit dem höchsten Zosterrisiko. Das Risiko war im Vergleich zu den Placebogruppen etwa 5-Fach erhöht (RR = 4,78; 95% CI = 1,79 – 12,75) und variierte abhängig von den eingesetzten Dosierungen (hoch dosiert: RR = 5,91; 95% CI = 2,21 – 15,82; niedrig dosiert: RR = 3,16; 95% CI = 1,02 – 9,84). Am höchsten war das Zosterrisiko bei Einsatz von Upadacitinib mit einer Risikoerhöhung um mehr als das 9-Fache in der nach Dosis gepoolten Analyse (RR = 9,19;

95% CI = 1,78 – 47,52). Unter Tofacitinib war das Zosterrisiko fast 5-Fach (RR 4,71; 95 % CI = 1,06 – 20,82) höher im Vergleich zu den Placebogruppen. Am niedrigsten, sogar geringer als in der Placebogruppe, war das Risiko einer Zosterinfektion unter Therapie mit Anti-Interleukin-23-Antikörpern (RR = 0,66; 95% CI = 0,10 – 4,42).

Empfehlungen zu Zosterimpfungen bei Patienten unter JAKi gefordert

Sogar in den Gruppen mit den niedrigsten JAKi-Dosierungen wurde i. d. R. ein erhöhtes Zosterrisiko beobachtet, schreiben die britischen Wissenschaftler. Sie schlagen vor, Empfehlungen zu Zosterimpfungen bei CED-Patienten vor Beginn solcher Therapien zu erarbeiten.

QUELLE

- Din S, Selinger CP, Black CJ, Ford AC: Systematic review with network meta-analysis: risk of herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2022, published online December 31. Kurzlink: www.de/s8052

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.