

Dänische Kohortenstudie

Präklinische Phase eines Morbus Crohn dauert länger als gedacht

Die präklinische Phase von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dauert länger als bisher gedacht, vor allem beim Morbus Crohn (MC). In einer großen dänischen Studie wurden bei MC-Patienten bis zu 8 Jahre vor Diagnosestellung und bei Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) bis zu 3 Jahre vor Diagnosestellung Veränderungen bei Blutspiegeln von hämatologischen und biochemischen Parametern nachgewiesen. Können Risikopersonen künftig früher erkannt und eventuell vorbeugend behandelt werden?

Daten von über 20.000 Patienten

Möglich wurde die Charakterisierung der ausgedehnten präklinischen Phase bei CED durch dänische Registerdaten. Ausgewertet wurden Daten von mehr als 20.000 CED-Patienten (MC: n= 7.739, CU: n=12.934; Diagnosestellung zwischen 2008 und 2018), bei denen vor der Diagnose die Ergebnisse mindestens eines Bluttests zu ausgewählten Parametern vorlagen. Die dänischen Wissenschaftler fokussierten auf 17 hämatologische und biochemische Blutmarker, darunter neben fäkalem Calprotectin (FC) vor allem Vitamine und Mineralstoffe (Vitamin B12, D2, D3, Folat, Eisen), C-reaktives Protein (CRP), Albumin, Bilirubin und Blutbestandteile (u. a. Hämoglobin, Thrombo-, Leuko-, Monozyten, Eosinophile). Die Werte wurden bis zu 10 Jahre vor der CED-Diagnose gemessen und mit den Werten entsprechender Blutuntersuchungen bei mehr als 4,5 Mio. Kontrollpersonen verglichen.

MC: Marker schon bis zu 8 Jahre vor Diagnosestellung auffällig

Insgesamt wurden in 14 von 17 Tests für MC präklinische Veränderungen nachgewiesen, die mit der klinischen Diagnose der jeweiligen Erkrankung

assoziiert wurden. Bei MC-Patienten waren nach Angaben der Autoren 8 Jahre vor der Diagnose die Werte für Leukozyten, Neutrophile und Thrombozyten signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. 7 Jahre vor Diagnose waren auch CRP-Werte erhöht und Hämoglobin-Werte geringer. 5 Jahre vor der Diagnose waren die Spiegel von Monozyten höher als bei den Kontrollpersonen; die Werte für Albumin, Eisen und Bilirubin waren hingegen geringer.

CU: Marker bis zu 3 Jahre vor Diagnosestellung auffällig

Bei CU-Patienten wurden in 9 von 17 Tests Veränderungen der Messwerte bis 3 Jahre vor Diagnosestellung gefunden. Zu diesem Zeitpunkt waren die Werte von CRP, Leukozyten, Neutrophilen, Eosinophilen und Thrombozyten höher als bei Kontrollpersonen. Die größten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen wurden im Jahr vor der Diagnose der Erkrankung gefunden.

Die Daten lassen es möglich erscheinen, Risikopersonen für die Entwicklung einer CED bereits Jahre vor einer Manifestation der Erkrankung anhand ihrer Blutwerte zu erkennen. Allerdings wird es so einfach nicht sein, denn mit

Ausnahme von FC hätten die medianen Werte aller Bluttests bei CED-Patienten innerhalb der Normbereiche gelegen, schreiben die Autoren. Nur durch Modellrechnungen könne ein erhöhtes Krankheitsrisiko vorhergesagt werden – und das auch nur mit eingeschränkter Aussagekraft. Denn es bedarf weiterer und besserer Biomarker, um das Auftreten einer Erkrankung vorhersagen zu können, so die Autoren. Es ist daher also noch ein weiter Weg, bis Patienten in der präklinischen Phase einer CED ermittelt werden können.

QUELLE

- Westergaard MV et al.: Characterizing the pre-clinical phase of inflammatory bowel disease. Cell Reports Medicine 2023; 4: 101263. doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101263

Daten aus Frankreich

Nutzen und Sicherheit von TNFi für gesamte Schwangerschaft belegt

Die Fortsetzung einer Biologikatherapie während der Schwangerschaft ist für viele Frauen eine schwere Entscheidung. Leitlinien würden Schwangeren mit CED, die mit Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (TNFi) behandelt werden, empfehlen, die Therapie bis zur 24. Schwangerschaftswoche (SSW) zu beenden. Laut einer Studie, die auf Daten des französischen Gesundheitssystems basiert, habe aber auch eine über die gesamte Schwangerschaft fortgesetzte Therapie keinen ungünstigen Einfluss auf neonatale Endpunkte. Frühgeburten waren sogar seltener.

In der Studie wurden Daten von 5.923 Schwangerschaften bei Frauen mit CED

unter Therapie mit TNFi im Zeitraum 2010 bis 2020 ausgewertet. 2.890 Frauen beendeten die Therapie vor der 24. SSW, 2.403 setzten sie fort.

Eine Weiterbehandlung mit TNFi wurde mit einem verringerten Risiko eines CED-Schubs (35,8% vs. 39,0%; adjusted risk ratio [aRR]=0,93; 95% confidence interval [CI]=0,86–0,99) und einer verringerten Rate an Frühgebur-

ten assoziiert (7,6% vs. 8,9%; aRR=0,82; CI=0,68–0,99).

Bei weiter untersuchten neonatalen Endpunkten – Totgeburten, geringes Geburtsgewicht – sowie der Häufigkeit ernsthafter Infektionen in den ersten fünf Lebensjahren (54,2 vs. 50,2 pro 1.000 Personenjahre; adjusted hazard ratio=1,08, CI=0,94–1,25) wurden zwischen den Gruppen mit

fortgesetzter und beendeter TNFi-Therapie keine signifikanten Unterschiede gefunden.

QUELLE

- Meyer A et al.: Benefits and Risks Associated With Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor After 24 Weeks of Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Emulation Trial. Ann Intern Med 2022; 175(10): 1374-1382; doi.org/10.7326/M22-0819

Therapieempfehlungen

Leitlinien-Update zur CU

Die S3-Leitlinie zum Management der CU unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ist aktualisiert worden. Neu in die Empfehlungen aufgenommen wurden Upadacitinib und Mirikuzimab.

Bei allen Patienten sollte nach erfolgreicher Schubtherapie eine langfristige remissionserhaltende Therapie erfolgen. Reichen bei primär unkomplizierter CU Aminosalizylate nicht aus (auch nach Dosisescalation einer oralen/rektalen Kombinationstherapie), sollte die Therapie eskaliert werden. Die besten Evidenzen liegen für TNFi (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) und Vedolizumab vor (Evidenzgrad 1). Infrage kommen auch Januskinase-Inhibitoren (JAKi; Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), Mirikuzimab, Ozanimod, Thiopurine und Ustekinumab (jeweils Evidenzgrad 2).

Bei CU-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität, die unzureichend auf systemische Steroide ansprechen bzw. bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen vorliegen, wird eine Therapie mit Biologika, Calcineurin-Inhibitoren, JAKi, Mirikuzimab oder Ozanimod empfohlen. TNFi (im Fall von Infliximab vorzugsweise kombiniert mit einem Thiopurin) sind die einzige Substanzklasse mit Evidenzgrad 1. Bei der Therapieentscheidung sollte eine Proktokolektomie in Erwägung gezogen werden. Nach Ansprechen auf Calcineurin-Inhibito-

ren, die wegen der Nebenwirkungsraten nach spätestens 6 Monaten abgesetzt werden sollten, werden zur Remissionserhaltung andere Substanzen wie z. B. Thiopurine empfohlen. Alternativen sind insbesondere TNFi, Ustekinumab oder Vedolizumab. Nach einer erfolgreichen Induktionstherapie sollte eine remissionserhaltende Therapie mit den jeweiligen Substanzen fortgesetzt werden. Die besten Evidenzen liegen dabei für TNFi oder Vedolizumab vor. Aufgrund fehlender Evidenz kann weiterhin keine Empfehlung zur Dauer einer remissionserhaltenden Therapie gegeben werden.

Bei Patienten mit primärem Nichtansprechen auf TNFi sind alternative Substanzklassen gleichrangig gelistet – allerdings mit unterschiedlichen Evidenzgraden. Bei sekundärem Nichtansprechen kann alternativ zu anderen Medikamenten auch ein weiterer TNFi eingesetzt werden. Eine Proktokolektomie sollte in Erwägung gezogen werden.

QUELLE

- Kucharzik T et al.: Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2), Januar 2024, AWMF-Registriernummer: 021-009; www.de/s10857

Therapieempfehlungen

Leitlinien-Update zum MC

Die S3-Leitlinie der DGVS zum MC-Management ist kürzlich aktualisiert worden. In die Therapieempfehlungen wurden der Interleukin-23-Inhibitor Risankizumab und der JAKi Upadacitinib integriert.

Die neuen Therapieoptionen werden bei Patienten mit steroidabhängigem und refraktärem MC sowie zur remissionserhaltenden Therapie als Alternativen zu TNFi, Vedolizumab und Ustekinumab genannt. Bei komplexen perianalen Fisteln wird weiterhin Infliximab als primäre Therapie empfohlen, gefolgt von Adalimumab, Upadacitinib, Ustekinumab und Vedolizumab.

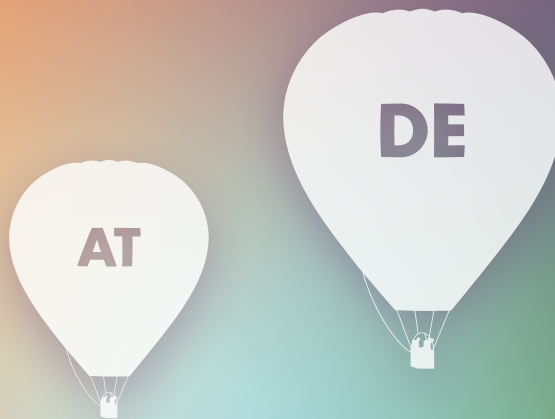
Praxishinweis

Ein JAKi sollte bei Patienten im Alter > 65 Jahren bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren, bei Rauchern oder Personen mit erhöhtem Krebsrisiko nur eingesetzt werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind. Bei bekannten Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) sollten JAKi mit Vorsicht eingesetzt und bei VTE-Nachweis abgesetzt werden (Risikoinformationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] zu unter www.de/s11004).

Neue Empfehlungen gibt es in der Leitlinie zur Behandlung schwangerer Frauen. Als bevorzugte Substanzen

..... Biosimilars von Hexal

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



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

Hyrimoz[®]

Zessly[®]

zur Therapie eines akuten Schubs werden neben Steroiden TNFi genannt, Alternativen sind Vedolizumab oder Ustekinumab. Bei schwangeren Frauen mit stabilem Krankheitsverlauf unter Azathioprin oder TNFi sollte die Behandlung fortgeführt werden. Auch eine Therapie mit Vedolizumab oder Ustekinumab kann während der Schwangerschaft fortgeführt werden. Eine Weiterbehandlung mit Risankizumab wird während der Schwangerschaft aufgrund der aktuell begrenzten Datenlage nicht empfohlen. Methotrexat und Upadacitinib sollen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

QUELLE

- Sturm A, Stallmach A et al.: Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ (Version 4.1), März 2024 – AWMF-Registernummer: 021-004. www.de/s10858

Internationale Umfrage

Fertilitätsfragen werden selten thematisiert

Prinzipiell gilt die Fruchtbarkeit von Mann und Frau aufgrund einer CED-Erkrankung nicht als verringert. Aber während einer Schubphase kann die Fruchtbarkeit bei Frauen herabgesetzt sein. Darüber sollten CED-Patientinnen mit Kinderwunsch informiert werden, um eine Schwangerschaft planen zu können. In der Praxis werden laut einer internationalen Umfrage unter 257 medizinischen Fachkräften und 793 CED-Patienten, darunter 615 Frauen, Fragen zur Fertilität, Schwangerschaft oder Sexualfunktion selten thematisiert.

Etwa jeweils die Hälfte der Befragten hatten MC oder CU. 56% der Frauen hatten keine Kinder, 14% lebten auf eigenen Wunsch kinderlos. 266 Frauen berichteten über 427 Schwangerschaften und 401 Lebendgeburten. Dreiviertel der Frauen hatten ihre Kinder auch gestillt. Bei 24 Schwangerschaften (5,6%) von 22 Frauen wurden Methoden der reproduktiven Medizin genutzt.

63% der befragten Patientinnen hatten nach eigenen Angaben keine Beratung zum Thema CED und Schwangerschaft erhalten. Auch in der Gruppe, die von einem CED-Spezialisten behandelt wurden, waren es nur 10%. Über eine Beeinträchtigung der Sexualfunktion berichtete rund ein Fünftel der männlichen und zwei Drittel der weiblichen Patienten mit CED. 42% bzw. 36% der medizinischen Fachkräfte gaben an, CED-Patientinnen und -Patienten zur Beratung bereits an ein Zentrum für Reproduktionsmedizin überwiesen bzw. über Optionen zum Erhalt der Fertilität wie Kryokonservation von Keimzellen informiert zu haben.

Fazit

CED-Patientinnen und -Patienten müssten in der Praxis häufiger über Themen der Sexualität und Schwangerschaft beraten werden.

QUELLE

- Vieujean S, Danese S et al.: Inflammatory bowel disease meets fertility: A physician and patient survey. Dig Liver Dis 2023; 55(7): 888-898. doi.org/10.1016/j.dld.2023.01.149

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.

Messdaten aus Australien

MC: Adalimumab-Blutspiegelmessung zur Beurteilung der Remissionschancen?

Bisher gibt es nur wenig Evidenz für den Nutzen eines therapeutischen Drug-Monitorings von Adalimumab in der CED-Therapie. Australische Forscher berichten nun über Messungen der Adalimumab-Blutspiegel bei MC-Patienten zum Zeitpunkt eines sekundären Wirkungsverlusts sowie 6 und 12 Monate nach Dosisintensivierung. Dabei zeigte sich, dass die Blutspiegel zum Zeitpunkt des Wirkungsverlusts nicht mit der Chance auf Remission 6 bzw. 12 Monate nach Intensivierung der Adalimumab-Therapie korrelierten. Jedoch wurden höhere Blutspiegel bei Messungen nach 6 als auch 12 Monaten mit einem verbesserten Outcome assoziiert.

In die Studie wurden 131 Patienten mit MC eingeschlossen, die im Median seit 9 Jahren erkrankt waren. 51% waren vor dem Einsatz von Adalimumab bereits mit einem Biologikum behandelt worden und 50% erhielten eine Begleittherapie mit Immunmodulatoren. Die Remissionsraten nach Dosis-intensivierter wöchentlicher Adalimumab-Gabe wurden nach 6 und 12 Monaten auf Basis klinischer und objektiver Kriterien (C-reaktives Protein < 5 mg/l, fäkales Calprotectin < 150 µg/g oder Fehlen von Entzündungszeichen bei der bildgebenden Untersuchung) beurteilt. Adenosin Deaminase (ADA) Blutspiegel >10.7 µg/ml nach 6 Monaten bzw. >10.9 µg/ml nach 12 Monaten korrelierten mit den Remissionsraten zu diesen Zeitpunkten.

QUELLE

- Little RD et al.: Adalimumab Drug Levels at Secondary Loss of Response Do Not Predict Response to Dose-intensification in Crohn's Disease: A Retrospective, International Multicenter Study. Inflamm Bowel Dis 2023, epub November 10. doi.org/10.1093/ibd/izad248