

### Vereinigtes Königreich

## Biologikatherapie: neue Daten zur Wirksamkeit von Erst- und Zweitlinientherapien

Neue Daten aus Großbritannien könnten bei der Wahl von Biologika als Erst- und Zweitlinientherapie bei CED-Patienten eine Hilfestellung sein. TNF-alpha-Inhibitoren (TNFi), insbesondere Infliximab (IFX), stellen weiterhin bei Patienten mit perianalem Morbus Cohn (MC) eine wirksame Erstlinientherapie-Option dar. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) war eine Initialtherapie mit Vedolizumab (VDZ) einer TNFi-Behandlung im 5-Jahres-Verlauf überlegen.

Die Daten stammen von 13.222 CED-Patienten aus dem UK IBD BioResource Register (9.037 mit MC, 4.185 mit CU), bei denen mindestens eine Biologikatherapie begonnen worden war. Die Beobachtungszeiträume betragen bis zu 10 Jahre bei MC- und bis zu 5 Jahre bei CU-Patienten. TNFi waren in der Studie mit großem Abstand die führende initiale Wahl (MC: n=8.689; CU: n=3.506). IFX wurde dabei bei Patienten mit perianaler Erkrankung

bevorzugt. VDZ wurde vor allem bei Patienten mit höherem Alter als Erstlinientherapie eingesetzt (MC: n=277; CU: n=621). IFX schnitt bei MC-Patienten vor allem langfristig und bei perianaler Erkrankung besser ab als Adalimumab (ADA) (siehe auch Tabelle unten).

Bei CU-Patienten erwies sich VDZ bei initialer Gabe im 5-Jahres-Verlauf als überlegen gegenüber TNFi. Die Raten

von Therapieabbrüchen oder -versagen waren im Vergleich zu VDZ

- unter IFX 1,9-fach,
- unter ADA 3,1-fach und
- unter Golimumab 3,4-fach höher.

Auch bei der Zweitlinientherapie wurden mit VDZ im 3-Jahres-Verlauf bessere Ergebnisse als mit IFX erzielt. Die Effizienz von TNFi war bei initialem Einsatz oder nach Versagen von VDZ ähnlich. Sowohl bei CU- als auch MC-Patienten erwies es sich nach Wirkungsverlust eines TNFi als bessere Strategie, ein Nicht-TNFi-Biologikum in der Zweitlinientherapie einzusetzen als einen zweiten TNFi. Bei MC-Patienten zeigte sich dies insbesondere in den ersten zwei Behandlungsjahren. Bei primärem Nichtansprechen auf einen TNFi zeigten sich in der Zweitlinientherapie bei MC-Patienten keine Unterschiede zwischen einem weiteren TNFi oder einem Nicht-TNFi-Biologikum.

### ▾ QUELLE

- Kapizioni C et al.: Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource. Journal of Crohn's and Colitis 2023, epub Dec. 2 [doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad203](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad203)

MC: Behandlungszeit ohne Therapieabbruch/-versagen			
Therapie	1 Jahr (95% CI)	3 Jahre (95% CI)	10 Jahre (95% CI)
IFX	75,6% (74,3–76,7%)	54,5% (53,0–56,1%)	34,5% (32,6–36,5%)
ADA	74,3% (72,6–76,0%)	49,8% (47,7–52,1%)	24,1% (20,9–27,8%)
VDZ	73,8% (62,5–87,2%)	69,5% (57,5–84,0%)	keine Angaben

Tabelle modifiziert nach Kapizioni C et al. (2023, s. Quelle).

### Japan

## Schnelle Remission bei hospitalisierten CU-Patienten

Kortisonstöße und fortgeschrittene Therapien sind bei hospitalisierten Patienten mit akuter schwerer CU oft rasch wirksam. Das verdeutlichen die Ergebnisse einer japanischen multizentrischen Beobachtungsstudie bei 221 solcher Patienten.

Die Studienteilnehmer wurden initial mit Kortikosteroiden (n=120) oder – vor allem bei kortisonabhängigen oder rezidivierenden Schüben – mit fortgeschrittenen Therapien behandelt (Apherese, Tacrolimus, Ciclosporin,

Infliximab, Golimumab, Tofacitinib, Vedolizumab, Ustekinumab, n=101). In der Gruppe, die in der Klinik anfangs mit Kortikosteroiden behandelt wurden, erreichten 22,5% der Patienten an Tag 7 und 35,0% an Tag 14

vollständige Remissionen (geringer Symptom-Score [definiert als: Patient reported outcome score < 2], kein Blut im Stuhl). Etwas schlechter waren die Ansprechraten in der Gruppe mit fortgeschrittenen Therapien: Die Raten kompletter Remissionen lagen bei 16,8% (Tag 7) bzw. 29,7% (Tag 14).

Eine schlechte Prognose hatten hingegen die 25 Patienten, die bereits vor dem schweren Krankheitsschub fortgeschrittene Therapien erhalten hatten.

>>

Mit einer weiteren fortgeschrittenen Therapie in der Klinik wurde bei keinem dieser Patienten nach 7 Tagen und nur bei 12% nach 14 Tagen eine komplette Remission erreicht. Bei Patienten, die vor der Klinikeinweisung bereits Kortikosteroide einnahmen, war ein Wechsel auf eine fortgeschrittene Therapie erfolgreicher als die Dosiserhöhung der Kortikosteroide. Die komplet-

ten Remissionsraten nach 14-tägiger stationärer Therapie betragen in dieser Gruppe 34,0% vs. 10,7% ( $p=0,020$ ).

#### QUELLE

- Naganuma M et al.: Real-world efficacy and safety of advanced therapies in hospitalized patients with ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology* 2023; 58: 1198-1210 [doi.org/10.1007/s00535-023-02048-w](https://doi.org/10.1007/s00535-023-02048-w)

## Belgien

### Mikrobiomprofile von Stuhlproben könnten bei der Biologikawahl helfen

Eine Dysbiose des Darmmikrobioms hat vermutlich erheblichen Einfluss auf die Entwicklung einer CED. Erforscht werden derzeit auch mögliche Zusammenhänge zwischen Mikrobiomprofilen von Patienten und dem Ansprechen auf spezifische Biologikatherapien. Mit Erfolg: Patienten mit bestimmten Dysbioseentertypen sprachen in einer belgischen Studie besonders gut auf TNFi an.

#### Mikrobiom vor und nach Biologikatherapie analysiert

Wissenschaftler der Universität Löwen (Belgien) untersuchten Stuhlproben von 296 CED-Patienten (203 mit MC, 93 mit CU) quantitativ auf ihr Mikrobiomprofil, und zwar vor und nach Beginn einer Biologikatherapie. Das Ansprechen der Patienten wurde subjektiv nach dem Beschwerdegrad, nach der Höhe des fäkalen Calprotectin-Werts sowie endoskopisch beurteilt.

#### Zwei Drittel der Patienten mit Bact2-Enterotyp

Bei zwei Dritteln der Studienteilnehmer fand sich nach Angaben der Autoren ein dysbiotischer Bacteroides-2 (Bact2)-Enterotyp. Besonders hoch war die Prävalenz dieses Profils bei Patienten mit Beteiligung des Ileus (76,8%). Das Bact2-Profil von Stuhlproben korrelierte mit signifikant höheren Ansprechraten auf TNFi als auf Vedolizumab (65,1% vs. 35,2%). Die Erklärung der Wissenschaftler für das höhere TNFi-Ansprechen lautet: Nur eine TNFi-Therapie führte zu Verschiebun-

gen des Mikrobioms, und zwar weg von Bact2.

Die Zahl und Diversität der Mikroorganismen sowie der Reichtum an butyratproduzierenden Stämmen, einer kurzkettigen Fettsäure mit antientzündlicher Wirkung, nahmen zu, während der Anteil potenziell opportunistischer Darmbakterien der Gattung Veillonella abnahm.

#### Vorhersagen des Ansprechens mit 74%-iger Genauigkeit

Mit einem Vorhersagemodell, das auf Merkmalen des Stuhls (Bakterienlast, Feuchtigkeit, Calprotectin) sowie klinischen und anthropometrischen Patientenfaktoren basierte, konnte das Ansprechen auf spezifische Biologika mit einer Trefferquote von 73,9% vorhergesagt werden.

#### QUELLE

- Caenepeel C et al.: Dysbiosis and Associated Stool Features Improve Prediction of Response to Biological Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2024; 166(3): 483-495. [doi.org/10.1053/j.gastro.2023.11.304](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.11.304)

## Australien

### Wenig Evidenzen für den Nutzen von Diäten

Die Ernährung hat Einfluss auf das Darmmikrobiom, daran bestehen inzwischen keine Zweifel mehr. Ob aber bei CED-Patienten durch bestimmte Diäten das Mikrobiomprofil, die Lebensqualität oder die Krankheitsaktivität gezielt gebessert werden können, ist bisher weitgehend unklar. Es gibt dafür zu wenige Studienevidenzen. Ein neuer Literaturreview hat dies bestätigt.

#### Daten vor allem von Patienten aus Nordamerika und Europa

Wissenschaftler aus Australien haben in einem systematischen Review Daten von 13 Studien zu insgesamt 1.878 MC- und 1.549 CU-Patienten ausgewertet. Die Patienten waren im Mittel 29 bis 53 Jahre alt. Die meisten Studienteilnehmer stammten aus Nordamerika oder Europa. Bei 9 Studien handelte es sich um Interventionsstudien, in denen der Einfluss ganz unterschiedlicher Diäten (u. a. mediterrane Ernährung, Diäten mit niedrigem Fett- oder Kohlenhydratanteil, etwa FODMAP, bei der auf fermentierbare Kohlenhydrate verzichtet wird) auf Mikrobiota oder Krankheitsaktivität untersucht wurde. Die übrigen Studien sind Cross-over-Kohortenstudien, in denen die Ernährungsweise von CED-Patienten mit der von gesunden Kontrollpersonen verglichen wurde.

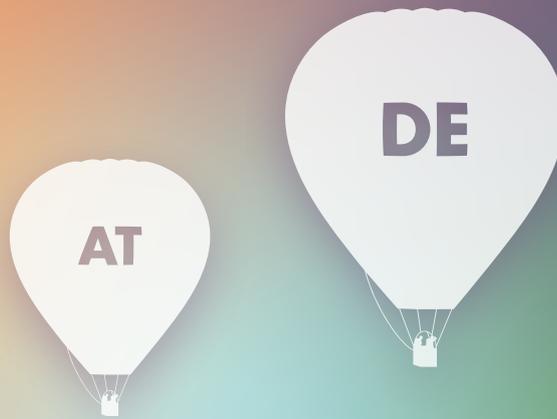
#### Ergebnisse insgesamt enttäuschend

Insgesamt sind die Ergebnisse enttäuschend, vor allem wegen der großen Heterogenität der Daten, die keine eindeutigen Rückschlüsse zuließen, so die Autoren. In 2 der Cross-over-Studien nahmen CED-Patienten weniger Obst und Gemüse und weniger Fisch und Meeresfrüchte zu sich und aßen mehr Milchprodukte als die Kontrollgruppen; in einer weiteren Studie zeigten sich

&gt;&gt;

..... Biosimilars von Hexal .....

# Weil's darauf ankommt wo's herkommt!



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

**Hyrimoz**<sup>®</sup>

**Zessly**<sup>®</sup>

aber keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Ernährungsinterventionsstudien erfolgten über eine Dauer von nur 7 Tagen bis 12 Wochen. Hinweise für eine Verbesserung der Krankheitsaktivität oder der Lebensqualität fanden sich nur wenige (z. B. für die FODMAP-Diät sowie für eine Diät mit niedrigem Fettanteil), so die Autoren. Diese Veränderungen korrelierten aber nicht mit positiven Veränderungen des Mikrobiomprofils.

#### ↘ QUELLE

- Nieva C et al.: The Impact of Dietary Interventions on the Microbiota in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Journal of Crohn's and Colitis* 2023, epub December 15. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad204

## USA

### Männliches Geschlecht und postoperatives Rauchen – Risikofaktoren für MC-Rezidiv nach Ileozökalresektion

In einer US-Multicenterstudie wurden Risikofaktoren für ein endoskopisches postoperatives Rezidiv des MC nach Ileozökalresektionen untersucht. Männer und Raucher waren besonders häufig betroffen. Mit einer postoperativen TNFi-Prophylaxe konnte das Risiko bei vorbehandelten Patienten deutlich gesenkt werden.

In der Studie wurden Daten von 365 MC-Patienten und 674 Koloskopien bei Patienten nach ileozökaler Resektion ausgewertet. Die Studienteilnehmer waren im Median 32 Jahre alt, etwas mehr als die Hälfte waren Männer, rund 10% Nicht-Weiße. Bei der ersten Koloskopie, die in der deutschen S3-Leitlinie 6 Monate nach der OP empfohlen wird, wurden bei 109 Patienten (29,9%) Rezidive gefunden, definiert als Rutgeerts Score  $\geq 2$ .

- Männliches Geschlecht (Odds Ratio [OR]=1,95, 95% CI=1,12-3,40),
- Nicht-weiße Ethnie (OR=2,48; 95% CI=1,09-5,63) und
- Postoperatives Rauchen (OR= 2,78; 95% CI=1,16-6,67)

erwiesen sich als unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv. Zudem stieg das Rezidivrisiko mit längerem Intervall zwischen OP und Koloskopie

## Taiwan

### Gutes perinatales Outcome bei Schwangeren mit CED

Ein suboptimales perinatales Outcome bei Schwangeren mit CED scheint sich durch die Fortschritte in der medizinischen Versorgung nicht zu bestätigen. Daten aus Taiwan zu etwa 3 Mio. Geburten, darunter 126 Mütter mit CU und 20 mit MC, belegen nur geringe Unterschiede zwischen der CED-Gruppe und den gematchten 1.460 gesunden Müttern.

#### ↘ QUELLE

- Wu HY et al.: Pregnancy and perinatal outcomes of Inflammatory Bowel Disease mothers in Taiwan - a nationwide health and welfare databases analysis. *ECCO* 2024, Abstract P196; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad212.0326

## Italien

### Gehäuft LUTS bei Frauen und Männern mit CED

Lower urinary tract symptoms (LUTS), wie häufiges nächtliches Wasserlassen oder imperativer Harndrang, zählen vermutlich zu den extratestinalen Manifestationen einer CED. Italienische Wissenschaftler haben in einer Studie Hinweise für hohe LUTS-Prävalenzen bei 301 CED-Patienten gefunden: 67,1% der Männer hatten laut International Prostate Symptom Score (IPPS) milde, 28,5% moderate und 4,4% starke Beschwerden. Bei Frauen erreichte der Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms (BFLUTS)-Gesamtscore einen Wert von 6 (3-11). Vor allem bei Frauen mit einer CED-Diagnose im höheren Alter wurden Stauungssymptome und eine eingeschränkte Lebensqualität beobachtet.

#### ↘ QUELLE

- Romano L et al.: Lower urinary tract symptoms in patients with inflammatory bowel diseases: A cross-sectional observational study. *Digestive and liver disease* 2023, epub October 23; doi.org/10.1016/j.dld.2023.10.010

## Impressum



#### Herausgeber und Verlag

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH  
Niederlassung: Aspastraße 24, 93994 Nordkirchen  
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99  
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg  
E-Mail: [info@iww.de](mailto: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](mailto:service@hexal.com)

#### Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise 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.

