

Kohortenstudie

Mentale Gesundheit ist ein ähnlich wichtiger Prognosefaktor für CED-Verlauf wie Krankheitsaktivität

Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) können zusätzlich unter psychischen Begleiterkrankungen wie Depressionen und Angstzuständen leiden. In einer britischen Kohortenstudie mit einem Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren konnte nun gezeigt werden, dass psychische Symptome ein unabhängiger Risikofaktor für einen ungünstigen CED-Verlauf sind. Flares und Sterberaten waren bei CED-Patienten mit psychischen Begleitsymptomen bei Studienbeginn generell höher als bei Patienten ohne psychische Symptome, unabhängig von der Krankheitsaktivität bei Studienbeginn.

Studiendesign

In der Studie wurden 718 CED-Patienten der Universitätsklinik in Leeds berücksichtigt, 57,4 % mit Morbus Crohn, 55 % Frauen, zu Beginn waren die Patienten im Mittel 44 Jahre alt. 423 Patienten (58,9 %) befanden sich bei der Eingangsuntersuchung in klinischer Remission, bei 207 Patienten (28,8 %) wurden Depressionen oder Angststörungen diagnostiziert. Bei rund der Hälfte der Gesamtgruppe wurde fäkales Calprotectin (FC) gemessen. Davon wiesen 34 bis 40 % der Patienten erhöhte Werte ($FC \geq 250 \mu\text{g/g}$) als biochemischer Marker für die Aktivität der CED-Erkrankung auf.

Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren hatten 54 % der Studienteilnehmer einen Krankheitsschub, der den Einsatz systemischer Glukokortikoide erforderlich machte. Bei 55 % wurde eine Eskalation der medikamentösen Therapie notwendig, ein Viertel wurde wegen eines Flares hospitalisiert, bei 12 % wurde eine Darmresektion erforderlich und 6 % starben. Die Risiken für diese Ereignisse waren bei

Patienten mit psychischen Begleiterkrankungen am höchsten. Bei 70,2 % der Patienten, die bei Studienbeginn eine klinisch aktive CED **und** Depressionen oder Angststörungen hatten ($n = 123$), stellte sich im Verlauf ein Krankheitsschub ein oder sie benötigten eine Therapie mit oralen Glukokortikoiden. In der Vergleichsgruppe der Patienten mit klinisch aktiver CED **ohne** psychische Symptome bei Studienbeginn ($n = 172$) waren es nur 52,7 % ($p = 0,02$). 37,2 % der Patienten aus der ersten Gruppe mussten wegen einer hohen Krankheitsaktivität hospitalisiert werden (vs. 24,3 % in der Vergleichsgruppe, $p = 0,001$) und bei 22 % wurden Darmresektionen erforderlich (vs. 12,4 %, $p = 0,001$). Besonders ungünstig war die Prognose von Studienteilnehmern mit erhöhten FC-Werten und psychischen Symptomen bei Studienbeginn.

Bei Patienten mit klinisch aktiver CED und psychischer Komorbidität bei der Eingangsuntersuchung war das Sterberisiko fünfmal so hoch wie in der Referenzgruppe der Patienten, die zu Beginn in klinischer Remission waren und keine psychischen Symptome hatten (hazard ratio [HR] = 4,99; 95 %

confidence interval [CI] = 1,80 – 13,88; $p < 0,01$). In der Multivarianzanalyse erwiesen sich psychische Symptome als ein noch stärkerer Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf der CED als die Krankheitsaktivität.

Das **Fazit der Autoren** lautet: Psychologische Faktoren sollten bei der CED-Therapie berücksichtigt werden.

QUELLE

- Fairbrass KM et al.: Relative Contribution of Disease Activity and Psychological Health to Prognosis of Inflammatory Bowel Disease During 6.5 Years of Longitudinal Follow-Up; Gastroenterology 2022; 163:190–203; Kurzlink: www.de/s7528

Pilotstudie

Viruspersistenz im Darm – Ursache für langanhaltende Covid-19-Symptome?

Eine langanhaltende Viruspersistenz im Darm nach einer SARS-CoV2-Infektion könnte eine der Ursachen für langanhaltende Post-Covid-19-Symptome sein. Darauf weisen die Ergebnisse einer endoskopischen Pilotstudie bei 46 CED-Patienten in Österreich hin, die im Schnitt 7,3 Monate nach mildem Verlauf einer akuten SARS-CoV2-Infektion untersucht worden sind.

Wie die Wissenschaftler von der Universität Innsbruck berichten, gab keiner der 14 Studienteilnehmer, deren Proben der Darmmukosa SARS-CoV2-RNA-negativ waren, irgendein postakutes Covid-19-Symptom an; dagegen waren es in der Gruppe mit positivem Virus-RNA-Nachweis 21 von 32 Patienten. Am häufigsten berichteten diese Patienten über Fatigue, Gedächtnis-

nisstörungen, Geschmacksverlust, Bauchschmerzen und Diarrhoe, Schlafstörungen, persistierenden Husten und Kurzatmigkeit. Fast jeder zehnte aus dieser Gruppe gab Depressionen an. Die Studienteilnehmer waren im Schnitt knapp 46 Jahre alt, 43,5 % waren Frauen. Die Diagnose CED (bei mehr als 2/3 der betroffenen Patienten handelte es sich um Morbus-Crohn-Erkrankungen) war im Mittel vor fast 10 Jahren gestellt worden. Die meisten Patienten waren zwischen Oktober 2020 und Februar 2021 infiziert worden, alle zeigten einen milden Verlauf der akuten Infektion. Die PCR-Untersuchung von intestinalen Biopsien erfolgte im Mittel 219 Tage nach der Primärinfektion. Das Vorliegen von postakuten Covid-19-Symptomen wurde per Fragebögen erfasst. Außerdem erfolgten weitere Untersuchungen per Immunfluoreszenz und per ELISA-Tests zum Nachweis von Virusproteinen. Dabei konnten bei 24 von 46 Patienten im Darmepithel und in aktivierten CD8⁺-T-Zellen virale Proteine nachgewiesen werden. Im Stuhl waren keine SARS-CoV2-Antigene nachweisbar. Auch gelang es bei Patienten mit viraler Antigenpersistenz nicht, aus dem Darmgewebe SARS-CoV2-Viren zu kultivieren.

Wie die Autoren betonten, waren die Untersuchungsergebnisse unabhängig von der Krankheitsaktivität der CED zu diesem Zeitpunkt und von der Art der immunmodulatorischen Therapie. Auch der Impfstatus hatte keinen Einfluss. Ein kausaler Zusammenhang zwischen viraler Antigenpersistenz und langanhaltenden Covid-19-Symptomen sei mit den vorliegenden Studiendaten allerdings nicht zu beweisen. Weitere kontrollierte Studien sollen folgen.

QUELLE

- Zollner A et al.: Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2022; 163:495–506; Kurzlink: www.de/s7527

Zwei Kohortenstudien

Appendektomie schützt vor Colitis ulcerosa, erhöht aber zunächst das Risiko einer Morbus-Crohn-Erkrankung

Neue Studiendaten unterstreichen den protektiven Effekt einer Appendizitis bzw. Appendektomie bezüglich des Auftretens einer Colitis ulcerosa (CU). Komplexer war hingegen der Zusammenhang beim Morbus Crohn (MC), abhängig vom Alter bei der Appendektomie und dem Beobachtungszeitraum nach dem Eingriff.

Studie aus Kanada

In eine Kohortenstudie in Kanada wurden insgesamt 400.520 Personen der Jahrgänge 1970 bis 1974 eingeschlossen und bis zum Jahr 2014 weiter beobachtet. 2.545 Personen (0,6 %) entwickelten MC und 1.134 CU (0,3 %). Bei Studienteilnehmern mit Appendektomie (4,3 %) war das MC-Risiko insgesamt etwa doppelt so hoch (HR = 2,02; 95 % CI = 1,66 – 2,44).

Besonders deutlich war die Risikoerhöhung, wenn der Eingriff im Alter von 18 bis 29 Jahren erfolgt war. Eine Appendektomie vor dem Alter von 18 Jahren bzw. ab dem Alter von 30 Jahren hatte hingegen keinen Einfluss auf das **MC-Risiko**. In den ersten zwei Jahren nach Appendektomie war das MC-Risiko sogar um mehr als das 4-Fache erhöht (HR = 4,20; 95% CI = 2,54 – 6,93); 3 bis 5 Jahre nach dem Eingriff bestanden keine Unterschiede zu Studienteilnehmern ohne Appendektomie, ab 6 Jahre nach dem Eingriff verringerte sich das MC-Risiko deutlich. Bei Personen, deren Appendektomie 12 Jahre zurücklag, war das MC-Risiko um fast 70 % verringert (HR = 0,32; 95 %; CI = 0,15 – 0,67).

Das **CU-Risiko** war bei Personen mit Appendektomie um 61 Prozent verringert (HR = 0,39; 95% CI = 0,22 – 0,71). Der protektive Effekt zeigte sich ≥ 5 Jahre nach dem Eingriff. Das Alter zum Zeitpunkt der Appendektomie hatten keinen Einfluss auf das CU-Risiko.

Studie aus Schweden

Auch in einer großen, schwedischen Kohortenstudie mit einem Beobachtungszeitraum von 57,7 Millionen Patientenjahren bestätigte sich der inverse Zusammenhang zwischen einer akuten Appendizitis und CU. Unter den Studienteilnehmern, die vor dem 20. Lebensjahr eine Appendizitis bekamen, betrug die CU-Inzidenz 1,66 pro 10.000 Patientenjahre im Vergleich zu 3,63 pro 10.000 bei Studienteilnehmern ohne Appendizitis. Das **CU-Risiko** war bei einer Appendizitis vor dem 20. Lebensjahr um mehr als 60 % reduziert (HR = 0,37; 95 % CI = 0,29 – 0,48).

Der Einfluss von genetischen bzw. Umwelt-Faktoren auf den Zusammenhang von Appendizitis mit CU konnte weitestgehend ausgeschlossen werden, da in dieser Studie das Erkrankungsrisiko auch bei Geschwistern evaluiert wurde. Als Grund für den Zusammenhang werden vor allem Veränderungen des Mikrobioms durch eine Appendizitis bzw. Appendektomie diskutiert, die das CED-Risiko modulieren könnten.

QUELLEN

- Studie aus Kanada: Fantodji C et al.: Appendectomy and risk for inflammatory bowel disease: effect of age and time post appendectomy – a cohort study. *BMJ Open Gastro* 2022;9:e000925; Kurzlink: www.de/s7526
- Studie aus Schweden: Garcia-Arbigay M et al.: Acute appendicitis and ulcerative colitis: a population-based sibling comparison study. *BMJ Open Gastro* 2022;9:e001041; Kurzlink: www.de/s7525

Vergleichsstudie**Indirekter Biologikavergleich: TNFi mit höchsten endoskopischen Heilungsraten**

TNF-alpha-Inhibitoren (TNFi) sind laut einem indirekten Vergleich mit Ustekinumab und Vedolizumab vorteilhaft zur endoskopischen Heilung bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC).

Studiendesign

Direkte Vergleichsstudien zur Wirksamkeit verschiedener Biologika in der CED-Therapie sind rar. Eine gepoolte Post-hoc-Analyse der Daten von 299 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC aus 4 klinischen Biologikastudien (UNITY mit Ustekinumab, VERSIFY mit Vedolizumab, EXTEND mit Adalimumab, CTP13-Studie mit Infliximab) legt jetzt nahe, dass mit den TNFi Adalimumab und Infliximab höhere endoskopische Heilungsraten im Verlauf eines Jahres erzielt werden können als mit Ustekinumab oder Vedolizumab. 240 Behandelte waren Biologika-naiv.

Ergebnisse

Die Studienteilnehmer waren im Mittel 45 Jahre alt und im Median seit 5,6 Jahren an MC erkrankt. Bei allen waren diagnostizierbare Läsionen (Simple Endoscopic Score for crohn's disease [SES-CD] ≥ 3) im Ileum oder Colon nachgewiesen worden. 141 Patienten der Post-hoc-Analyse wurden mit Infliximab behandelt, 61 mit Adalimumab, 56 mit Vedolizumab und 41 mit Ustekinumab. Mit Adalimumab (27,9 %) und Infliximab (27,7 %) wurden signifikant höhere 1-Jahres-Heilungsraten als mit Ustekinumab (17,1 %) und Vedolizumab (7,1 %) erzielt. In der adjustierten Analyse war die Wahrscheinlichkeit einer endoskopischen Heilung nach einem Jahr unter Adalimumab fast 6-fach (adjusted odds ratio [aOR] = 5,79; 95 % CI = 1,77 – 18,95; p = 0,004) und unter Infliximab fast 5-fach (aOR = 4,59; 95 % CI = 1,48 – 14,22; p = 0,008) höher als bei mit Vedolizumab behandelten Patienten. Keine signifikanten

Unterschiede gab es zwischen Ustekinumab und Vedolizumab. Bei Patienten mit sichtbaren Läsionen im Ileum wurden insgesamt keine Unterschiede zwischen den 4 Gruppen gefunden. Bei großen ilealen Ulzera (> 0,4 cm) wurden mit Infliximab (40,8 %) im Vergleich zu Vedolizumab (8,7 %, p = 0,045) höhere Heilungsraten erzielt. Bei Ulzera im Colon wurden mit Adalimumab signifikant höhere 1-Jahres-Heilungsraten als mit Ustekinumab (62,5 % vs. 29 %, p = 0,017) und tendenziell höhere Heilungsraten auch mit Infliximab (52,4 %, p = 0,121) erreicht. Die Ergebnisse waren sowohl bei mit Biologika vorbehandelten Patienten als auch bei Biologika-naiven Patienten ähnlich.

QUELLE

- Narula N et al.: Comparative Effectiveness of Biologics for Endoscopic Healing of the Ileum and Colon in Crohn's Disease. Am J Gastroenterol 2022;117:1106–1117; Kurzlink: www.de/s7524

Kohortenstudie**Perioperative TNFi-Therapie sicher**

Könnte eine laufende CED-Therapie mit TNF-Inhibitoren ein Problem sein, wenn eine Operation ansteht? Diskutiert wird über die mögliche Gefahr eines erhöhten postoperativen Infektionsrisikos aufgrund der Immunsuppression. Eine neue große Multicenterstudie in den USA gibt jetzt Sicherheit.

Den Daten zufolge braucht eine Operation bei CED-Patienten nicht hinausgezögert zu werden, bis die Wirkstoffe ausgewaschen sind. Infektions-

komplikationen waren bei Patienten unter laufender TNFi-Therapie nicht häufiger als in der Vergleichsgruppe ohne TNFi.

In der prospektiven Beobachtungsstudie wurden Daten von 947 CED-Patienten ausgewertet, die in spezialisierten Zentren in den USA operiert worden sind. 389 Patienten hatten eine TNFi-Exposition, definiert als Anwendung innerhalb von 12 Wochen vor der OP. Bei dieser Patientengruppe waren die Raten jeglicher postoperativer Komplikationen mit 18,1 % niedriger als in der Vergleichsgruppe ohne TNFi-Exposition (20,2 %). Auch die Höhe der Wirkstoffspiegel im Blut korrelierte nicht mit dem Infektionsrisiko.

QUELLE

- Cohen BJ et al.: Prospective Cohort Study to Investigate the Safety of Preoperative Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure in Patients With Inflammatory Bowel Disease Undergoing Intra-abdominal Surgery. Gastroenterology 2022;163:204–221; Kurzlink: www.de/s7523

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.