

Colitis ulcerosa

Darmwanddicke – ein guter Ultraschallparameter zur Beurteilung des Therapieansprechens

Laut einer niederländischen Studie ist nicht-invasiver Ultraschall eine akkurate Methode zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (CU). Die Abnahme der Darmwanddicke (bowel wall thickness [BWT]) korrelierte gut mit endoskopischen Verbesserungen unter Therapie.

In der Studie wurden Daten von 27 Patienten der Uniklinik Amsterdam mit mittelschwerer bis schwerer CU (endoskopischer Mayo-Score [EMS] ≤ 2) ausgewertet, die mit Tofacitinib behandelt wurden. Zu Beginn der Studie und nach 8-wöchiger Therapie erfolgten endoskopische und histologische Beurteilungen der Krankheitsaktivität sowie intestinale Ultraschalluntersuchungen (intestinal ultrasound [IUS]). Dabei erwies sich die BWT im Sigmoid als bester einzelner Ultraschallparameter zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens. Die BWT korrelierte nach Angaben der Autoren zu beiden Untersuchungszeitpunkten sowohl mit dem EMS als auch dem Robarts Histopathologischen Index (RHI). Die BWT im Sigmoid war bei Patienten in endoskopischer Remission (EMS = 0) signifikant geringer als bei Patienten mit aktiver Erkrankung (1,4 mm vs. 4,0 mm, $p = 0,016$) und bei Patienten mit einer deutlichen Verbesserung des endoskopischen Befunds (EMS ≤ 1) signifikant geringer als bei Patienten mit geringem Ansprechen (1,8 mm vs. 4,5 mm, $p < 0,0001$). Die Abnahme der BWT war zudem bei Patienten mit endoskopischem Ansprechen (Abnahme der EMS ≥ 1) deutlich ausgeprägter als bei Patienten ohne endoskopisches Ansprechen (-58,1% vs. -13,4%, $p = 0,018$). Den Daten zufolge war

eine BWT von 2,8 mm im IUS ein gut geeigneter Grenzwert zur Vorhersage einer endoskopischen Remission; ein Grenzwert von 3,9 mm wies auf eine endoskopische Verbesserung und eine Abnahme der BWT um 32% auf ein therapeutisches Ansprechen hin. Die Submukosa der Darmwand verringerte sich unter der Therapie am stärksten.

Fazit

IUS ist, unter dem Vorbehalt der geringen Zahl der Studienteilnehmer, eine akkurate Methode zur Beurteilung des klinischen Ansprechens von CU-Patienten auf eine Therapie.

QUELLE

- de Voogd F et al.: Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study. *Gastroenterology* 2022; 163: 1569–1581; Kurzlink: www.de/s7776

Morbus Crohn

Alternative zum Nachweis postoperativer Rezidive

Eine Koloskopie ist der Goldstandard zum Nachweis postoperativer Rezidive bei Patienten mit Morbus Crohn (MC). Als nicht-invasive Alternative kommt die Kombination von Darm-

ultraschall mit der Bestimmung von fäkalem Calprotectin (FC) infrage.

In einer Studie wurden 91 Crohn-Patienten aus 3 italienischen Zentren eingeschlossen, bei denen ileozökale Resektionen vorgenommen worden waren. Innerhalb eines Jahres nach der OP wurden bei 60 Patienten (66%) Rezidive nachgewiesen, definiert als endoskopischer Rutgeert's Score ≥ 2 . Drei-viertel dieser Patienten konnten mit Hilfe nicht-invasiver Parameter (BWT ≥ 3 mm und FC-Werte ≥ 50 $\mu\text{g/g}$) korrekt identifiziert werden. Weniger als 5% der Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wären falsch klassifiziert worden, berichten die Autoren. Umgekehrt konnte bei 74% der Patienten, bei denen die BWT < 3 mm und die FC-Werte < 50 $\mu\text{g/g}$ lagen, korrekt das Vorliegen eines endoskopischen Rezidivs ausgeschlossen werden (Fehlerquote = 4,5%). In der Multivarianzanalyse erwiesen sich eine Zunahme der BWT um jeweils 1 mm, FC-Werte ≥ 50 $\mu\text{g/g}$ und das Vorliegen mesenterialer Lymphknoten als unabhängige Prädiktoren eines endoskopischen Rezidivs.

Fazit

Die Kombination von Darmultraschall und FC-Bestimmung sei ein zuverlässiger nicht-invasiver Ansatz zur Bestimmung postoperativer Rezidive bei Crohn-Patienten und könne eine Koloskopie ersetzen, so die Autoren.

QUELLE

- Furfaro F, D'Amico F, Zilli A, et al.: Non-invasive assessment of postoperative disease recurrence in Crohn's Disease: a multicenter, prospective cohort study on behalf of the IG-IBD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022, epub Dezember 12; Kurzlink: www.de/s7777

Literatur-Review

Zahlreiche Umgebungsfaktoren können chronisch-entzündliche Darmerkrankungen fördern

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind durch eine chronische, progrediente immunvermittelte Entzündung des Gastrointestinaltrakts gekennzeichnet. Die Ursachen sind nicht vollständig geklärt. Der Hypothese zufolge entwickelt sich die Autoimmunerkrankung bei Personen mit genetischer Prädisposition vermutlich im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren, Veränderungen des Darm-Mikrobioms und einer Dysregulation der Immunantwort. Kanadische Wissenschaftler informieren in einer Übersichtsarbeit über die derzeitigen Evidenzen zu sog. „environmental risk factors“ wie Lebensstil und Hygiene oder Einnahme bestimmter Medikamente, die zur Entstehung einer CED beitragen können [1].

Vulnerable frühe Kindheit

Die Pränatalphase und die frühe Kindheit bis zum 5. Lebensjahr können Wegbereiter einer CED sein. In einem systematischen Review mit Meta-Analyse wurde eine Antibiotika-Exposition innerhalb des ersten Lebensjahres mit einem 1,8-fach (OR = 1,8; 95% CI = 1,2 – 2,5), Passivrauch-Exposition mit einem 1,5-fach (OR = 1,5; 95% CI = 1,2 – 1,9) und eine früh aufgetretene Otitis media mit einem rund 2-fach (OR = 2,1; 95% CI = 1,2 – 3,6) erhöhten CED-Risiko verbunden. Eine Windpocken-Infektion wurde mit einem fast 4-fach (OR = 3,89; 95% CI = 1,61 – 9,4) erhöhten Risiko für Morbus Crohn (MC) assoziiert.

Zu den protektiven Faktoren zählt nach den Daten einer weiteren Meta-Analyse **Stillen**, sowohl in Bezug auf MC (OR = 0,71; 95% CI = 0,59 – 0,85) als auch Colitis ulcerosa (CU, OR = 0,78; 95% CI = 0,67 – 0,91). Dabei zeigte sich auch ein temporärer Zusammenhang. Langes Stillen von über 12 Monaten Dauer war im Vergleich zu einer Stilldauer von 3 oder 6 Monaten mit einer Risikoreduktion um rund 80% verbunden.

Die **Hygiene-Hypothese**, seit Jahrzehnten diskutiert als Einflussfaktor für allergische Erkrankungen, scheint in gleicher Weise auch für das CED-Risiko zu gelten. Eine Kindheit in ländlicher Um-

gebung, Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztieren oder Haustieren und das Teilen des Bettes mit Geschwistern, erwiesen sich in retrospektiven Studien als protektiv. Dagegen wurde ein Aufwachsen in städtischer Umgebung mit einem erhöhten CED-Risiko assoziiert. Unklar ist der Einfluss von Impfungen.

Medikamenten-Exposition

Antibiotika können potenziell zur Dysbiose und Dysregulation der Immunantwort führen. In vielen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen **Antibiotika**-Exposition und einem erhöhten CED-Risiko, insbesondere für MC, belegt werden. In einer Meta-Analyse zeigte sich dies besonders deutlich bei Kindern: Das MC-Risiko nach Antibiotika-Exposition war bei ihnen fast 3-fach erhöht (OR = 2,75; 95% CI = 1,72 – 4,38), in der Gesamtgruppe war das Risiko hingegen weniger als 2-fach erhöht (OR = 1,74; 95% CI = 1,35 – 2,23) [1].

Aktuelle Studien bestätigen den Zusammenhang zwischen Antibiotika-Exposition und erhöhtem MC- als auch CU-Risiko. Laut dänischen Registerdaten zu 52.898 neuen CED-Fällen war eine Antibiotika-Exposition ab dem Alter von 10 Jahren ein Risikofaktor. Am ausgeprägtesten war die Assoziation in der Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen und der über 60-Jährigen mit einer Risikoerhöhung um etwa das

1,5-Fache [2]. In der Analyse zeigte sich auch eine kumulative Dosisabhängigkeit. Am deutlichsten waren die Risikoerhöhungen 1 – 2 Jahre nach Antibiotika-Exposition und bei Einnahme von Antibiotika, die üblicherweise zur Behandlung von Magen-Darm-Infektionen eingesetzt werden [2]. Mit Ausnahme von Schmalspektrum-Penicillinen waren alle Antibiotikagruppen mit einer Erhöhung des CED-Risikos verbunden [1].

In einer weiteren aktuellen Kohortenstudie [3] bei 133.337 Personen zwischen 20 und 80 Jahren aus 24 Ländern mit einem Follow-up von mindestens 3 Jahren (im Median 11 Jahre) war die Einnahme von Antibiotika mit einem fast 3-fach erhöhten Risiko für das Neuauftreten einer CED assoziiert.

Auch **andere Medikamente** sind relevant für die Entstehung einer CED, wie diese Studie verdeutlicht. Die Einnahme von Hormonpräparaten war mit einem mehr als 4-fach, die Einnahme oraler Kontrazeptiva (früher oder gegenwärtig) mit einem mehr als doppelt so hohen Erkrankungsrisiko verbunden. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) erhöhten das CED-Risiko insgesamt auf das 1,8-Fache, bei Langzeiteinnahme auf mehr als das 5-Fache. Die Risikoerhöhungen galten dabei gleichermaßen für MC und CU.

Ernährung

Auch die Ernährung kann das CED-Risiko beeinflussen. In einer Meta-Analyse von 14-Fallkontrollstudien korrelierte ein höherer Konsum von **Obst** mit einem verringerten Risiko für MC (OR = 0,57; 95% CI = 0,44 – 0,74) und CU (OR = 0,69; 95% CI = 0,49 – 0,96). Ein höherer Konsum von **Gemüse** hatte einen protektiven Effekt gegenüber CU (OR = 0,71; 95% CI = 0,58 – 0,88), aber keinen statistisch signifikanten Einfluss auf MC (OR = 0,66; 95% CI = 0,40 – 1,09). Positive

Daten gibt es für eine protektive Wirkung von **Ballaststoffen** gegen MC. In einer Meta-Analyse nahm das MC-Risiko mit jeder Zunahme der Ballaststoffzufuhr um 10g täglich um 13% ab ($p < 0,05$) [1].

Gastrointestinale Pathogene

Schließlich scheint auch die **Keimbeseidlung** im Magen-Darm-Trakt für das Erkrankungsrisiko relevant zu sein. Eine Besiedlung mit *Helicobacter pylori* etwa wurde mit einem um mehr als 50% verringerten CED-Risiko assoziiert (OR = 0,43; 95% CI = 0,36 – 0,50). Viren und Pilze, sowie eine Besiedlung mit Amöben und *Toxoplasma gondii* korrelierten mit einem erhöhten CED-Risiko. Im Gegensatz dazu war der Nachweis von *Trichuris suis*, *Hymenolepis diminuta*, *Schistosoma species* und *Nector americanus* mit einem verringerten Risiko verbunden [1].

Fazit

Bei der Pathogenese von CED gibt es Interaktionen mit Umweltfaktoren, die sowohl das Risiko erhöhen als auch protektiv wirken können. Weitere Studien sind notwendig, um daraus auch Empfehlungen für die Praxis ableiten zu können.

QUELLEN

- [1] Singh N, Bernstein CN: Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2022; 10: 1047–1053; Kurzlink: www.de/s7780
- [2] Faye AS, et al.: Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut* 2023, epub January 9; Kurzlink: www.de/s7781
- [3] Narula N, et al.: Associations of Antibiotics, Hormonal Therapies, Oral Contraceptives, and Long-Term NSAIDs With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022, epub December 16; Kurzlink: www.de/s7782

Morbus Crohn

Zweiter Therapieversuch mit Infliximab bei jedem Dritten erfolgreich

Ein zweiter Therapieversuch mit Infliximab bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn (MC) nach Wirkverlust oder Unverträglichkeit der Ersttherapie kann sich durchaus lohnen. In einer französischen Multicenterstudie konnte rund ein Drittel der Patienten mit der zweiten Infliximab-Therapie (mindestens 6 Monate nach Absetzen der ersten) in klinische Remission gebracht werden.

In der Studie wurden Daten von 69 Patienten mit aktivem MC (Crohn disease Activity Index [CDAI] > 150) und mindestens einem Zeichen einer aktiven Entzündung (C-reaktives Protein > 5 mg/l, fäkales Calprotectin > 250 µg/g oder radiologische oder endoskopische Zeichen einer erhöhten Krankheitsaktivität) ausgewertet. Sie waren im Median 34 Jahre alt, 61% waren Frauen, die Krankheitsdauer betrug im Median 10,1 Jahre. Bei 70% von ihnen war die erste Infliximab-Therapie wegen Wirkverlust und bei 30% wegen Unverträglichkeit abgebrochen worden. Nach zwischenzeitlichem Einsatz anderer Medikamente oder Operationen sind die Studienteilnehmer ein zweites Mal mit Infliximab behandelt worden - im Median 43,4 Monate nach Beendigung der Ersttherapie. 9% der Studienteilnehmer erhielten zusätzlich Kortikosteroide, jeder Dritte Immunsuppressiva. Primärer Endpunkt der Studie war eine klinische Remission in Woche 26 (CDAI < 150) unter fortgesetzter Infliximab-Therapie ohne Einsatz von Kortikosteroiden, Operationen oder anderen Biologika.

Bei 24 Patienten (35%) wurde das Ziel einer klinischen Remission erreicht. Die Ansprechraten waren dabei unabhängig vom Grund des Absetzens der Ersttherapie. Bei 27 Patienten traten akute Infusionsreaktionen auf, die bei 20 Patienten zu einem erneuten Absetzen von Infliximab führten. Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Infliximab in Woche 4 korrelierte sowohl mit dem Ansprechen der Patienten als auch mit der Verträglichkeit der Therapie.

Wenn ein zweiter Einsatz von Infliximab bei MC-Patienten erwogen wird, empfehlen die Autoren die Messung von Autoantikörpern in Woche 4 zur Abschätzung des Verlaufs und die Kombination mit einem Immunsuppressivum. So könne die Wirksamkeit der Therapie erhöht und die Immunogenität verringert werden.

QUELLE

- Boschetti G, et al.: Efficacy and Safety of Infliximab Retreatment in Crohn's Disease: A Multicentre, Prospective, Observational Cohort (REGAIN) Study from the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 1482–1490; Kurzlink: www.de/s7783

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 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.