

Frühe Kombinationstherapie bei Morbus Crohn

Ergebnisse der REACT-Studie

In einer offenen, Cluster-randomisierten Studie war eine frühzeitige kombinierte Immunsuppressionstherapie mit einem TNF-Antagonisten und einem Antimetaboliten im Vergleich zur konventionellen Behandlung zwar nicht mit besseren Remissionsraten, jedoch mit signifikant weniger Operationen und Morbus-Crohn-bedingten Komplikationen verbunden. Bezüglich der Sicherheit wurden keine Unterschiede zwischen beiden Therapiearmen beobachtet.

The Lancet

In Europa und in Nordamerika leidet etwa 1 von 300 Personen unter Morbus Crohn (MC). Zu Beginn handelt es sich meist um eine vorwiegend entzündliche Darmerkrankung. Im späteren Verlauf kommt es dann häufig zu penetrierenden und fibrostenotischen intestinalen Komplikationen (2).

Das konventionelle Management des MC umfasst eine sequenzielle Anwendung von Kortikosteroiden, Antimetaboliten und Tumornekrose-(TNF-)alpha-Antagonisten. Die Behandlungsentscheidung basiert auf der Schwere der Symptome. Diese abgestufte Vorgehensweise ist mit Vor- und Nachteilen verbunden. Einerseits kann die Überbehandlung von Patienten mit geringem Risiko verhindert werden. Andererseits erhalten Patienten mit erheblichem

Komplikationsrisiko oft erst spät hoch wirksame Medikamente. Zudem korrelieren die Symptome bei MC nur geringfügig mit der endoskopisch nachweisbaren Krankheitsaktivität und sind deshalb möglicherweise keine verlässlichen Kriterien für eine Entscheidung zur Intensivierung der Behandlung (1). Um allen Patienten zum optimalen Zeitpunkt eine geeignete Behandlung zu ermöglichen, entwickelten Forscher das Konzept einer frühzeitigen kombinierten Immunsuppression (early combined immunosuppression, ECI) mit einem TNF-alpha-Antagonisten und einem Antimetaboliten. In den Studien TOP-DOWN und SONIC konnte die Überlegenheit der ECI gegenüber dem konventionellen Management bei therapie-naiven Patienten nachgewiesen werden.

Mithilfe einer weiteren Studie sollte nun geklärt werden, ob die ECI auch im klinischen Alltag mit Vorteilen verbunden ist und sicher angewendet werden kann. In der offenen, Cluster-randomisierten, kontrollierten Studie REACT (Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment) verglichen Reena Khanna vom Robarts Research Institute in London (Ontario, Kanada) und ihre Arbeitsgruppe die Wirksamkeit der ECI mit dem konventionellen Management bei Patienten ab 18 Jahren aus gastroenterologischen Praxen in Belgien und in Kanada. Die Praxen wurden im Verhältnis 1:1 entweder der ECI oder der konventionellen Behandlung zugeordnet. Als primären Endpunkt definierten die Forscher den Anteil

der Patienten in kortikosteroidfreier Remission (Harvey-Bradshaw-Index-[HBI]-Score ≥ 4) nach 12 Monaten.

In den der ECI zugeordneten Praxen erhielten Patienten, bei denen nach initialer Kortikosteroidbehandlung keine Remission eingetreten war (HBI-Score > 4), eine kombinierte Immunsuppression (Abbildung). Die Studienleiter empfahlen Adalimumab als TNF-Antagonisten, Ärzte und Patienten konnten sich aber auch für Infliximab (Remicade®) entscheiden. Die Auswahl des Antimetaboliten (Azathioprin, Methotrexat) wurde ebenfalls Ärzten und Patienten überlassen.

Ergebnisse

Die Studie wurde im Zeitraum zwischen 2010 und 2013 durchgeführt. Von zunächst 60 ausgewählten Praxen wurden 41 entweder einer Behandlung mit ECI (n=22) oder dem konventionellen Management (n=19) zugeordnet. In jeder Gruppe wurde eine Praxis geschlossen (1). Bei Studienbeginn litten die Patienten beider Gruppen durchschnittlich länger als 12 Jahre an MC, und bei etwa 47 Prozent aller Patienten war bereits ein chirurgischer Eingriff vorgenommen worden (2).

Von den 1084 Patienten der ECI-Praxen vollendeten 921 (85%) die 12-monatige Behandlungszeit. In den Praxen mit konventionellem Management nahmen 806 von 898 Patienten (90%) 12 Monate lang an der Studie teil. Die Patienten beider Gruppen wurden in eine «Intention-to-treat»-Analyse eingeschlossen. Die Beobachtungszeit von 24 Monaten vollendeten 729 Patienten aus der ECI-Gruppe (67%) und 675 Teilnehmer der konventionell behandelten Gruppe (75%) (1).

Nach 12 Monaten war die Remissionsrate in beiden Gruppen vergleichbar. Unter ECI betrug sie 66 Prozent (Standard Deviation [SD]: 14,0) und unter konventionellem Management 61 Prozent (16,9). Die adjustierte Differenz lag bei 2,5 Prozent (95%-Konfidenzintervall [KI]: -5,2% bis 10,2%; $p = 0,5169$). Nach 24 Monaten betrug die Remissionsrate unter ECI 73,1 Prozent und unter konventionellem Management 65,1 Prozent. Somit waren die Anteile der Patienten in Remission unter ECI zwar konsistent höher, die Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

MERKSÄTZE

- ❖ Nach 12 und 24 Monaten waren die Remissionsraten unter ECI und konventionellem Management vergleichbar.
- ❖ Die Rate an Operationen und MC-Komplikationen war unter ECI nach 24 Monaten signifikant geringer als bei konventionellem Management.
- ❖ Die ECI ist auch im klinischen Alltag sicher anwendbar.
- ❖ MC-Symptome sind möglicherweise keine verlässliche Basis für Therapieentscheidungen.

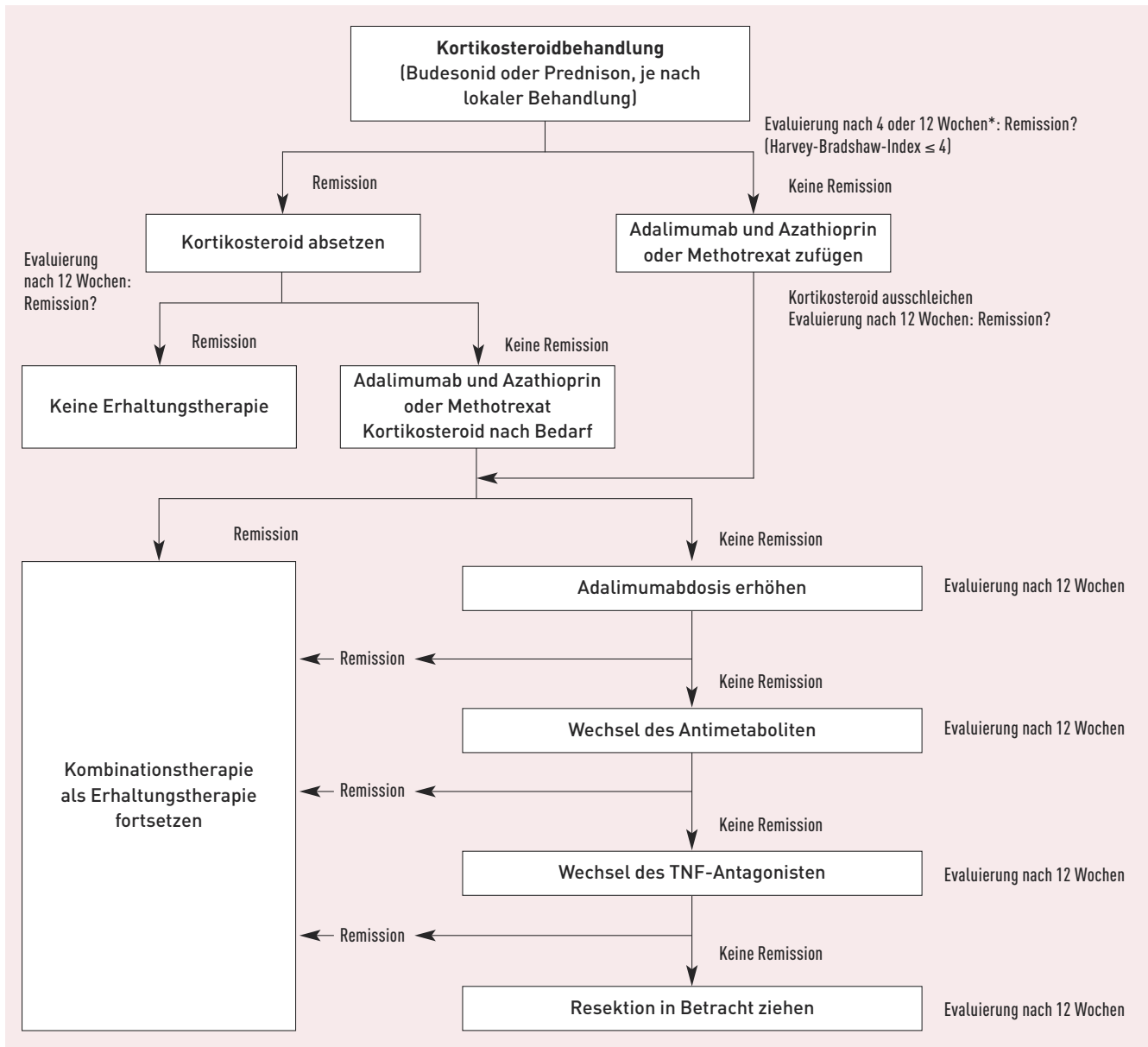


Abbildung: Algorithmus zur frühzeitigen kombinierten Immunsuppression (ECI; *4 Wochen in Kanada, 12 Wochen in Belgien; Budesonid: z.B. Budenofalk®; Prednison: z.B. Prednison Galepharm®; Adalimumab: Humira®; Azathioprin: Azafalk®, Azaimun®, Azarek®, Imurek®; Methotrexat: z.B. Methotrexat Teva®). (Nach Khanna et al., 2015)

Die kombinierte Rate schwerer unerwünschter Ergebnisse (chirurgische Eingriffe, Klinikeinweisungen, schwere MC-bedingte Komplikationen) war in den ECI-Praxen nach 24 Monaten signifikant niedriger als in den Praxen mit konventionellem Management (27,7 vs. 35,1%). Die absolute Differenz (AD) lag bei 7,3 Prozent, und die Hazard Ratio (HR) betrug 0,73 (95%-KI: 0,62–0,86; $p = 0,0003$). Die Differenz der Klinikeinweisungsraten erreichte allerdings keine statistische Signifikanz. Im Hinblick auf schwere medikamentenbedingte Ereignisse gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (jeweils 1%).

In multivariablen Modellen waren männliches Geschlecht, keine vorherige Operation, eine Remission zu Studienbeginn und eine kürzere Erkrankungsdauer als unabhängige Faktoren mit einer Remission assoziiert. Konventionelles Management, hohe Krankheitsaktivität, perianale oder fistulierende Manifestationen, eine Kortikosteroidbehandlung und jüngeres Alter waren wiederum unabhängig mit einem höheren Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse verbunden (1).

Diskussion

In REACT unterschied sich der Nutzen der ECI bezüglich der klinischen Re-

mission nicht signifikant von dem des konventionellen Managements. Allerdings wurde eine signifikante Reduzierung der Operations- und MC-Komplikationsraten im Vergleich zur konventionellen Vorgehensweise beobachtet. Dieses Ergebnis weist nach Ansicht der Wissenschaftler darauf hin, dass der frühzeitige Beginn mit einer hoch wirksamen Therapie den natürlichen Verlauf des MC verändern kann. Der Zeitpunkt des Beginns mit einer ECI ist somit von grosser Bedeutung (1). Bei der Ergebnisinterpretation stellte sich die Frage, wie die Reduzierung unerwünschter Ereignisse mit den ähnlichen klinischen Remissionsraten in

Einklang gebracht werden kann. Nach Ansicht der Autoren könnte dies mit der geringen Korrelation zwischen der Symptomatik und der objektiven, endoskopisch erfassbaren Krankheitsaktivität zusammenhängen. Deshalb können die niedrigeren Operations- und Komplikationsraten möglicherweise auf eine bessere Entzündungskontrolle zurückgeführt werden.

Medikamentennebenwirkungen wie schwere Infektionen und Neoplasien traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf. Somit geht aus REACT auch hervor, dass die ECI nicht nur in Studien, sondern auch in gastroenterologischen Praxen bei nicht selektierten Patienten sicher angewendet werden kann.

Als Limitierung ihrer Studie erachten die Autoren, dass keine Ileokoloskopien zur Evaluierung der Krankheitsaktivität vorgenommen wurden, so dass die möglicherweise bessere Entzündungskontrolle mit ECI nicht anhand objektiver Kriterien verifiziert werden konnte (1).

Kommentar

Siddarth Singh und Edward Loftus von der Mayo Clinic in Rochester (USA) kommentieren die Ergebnisse im Editorial. Auch ihrer Ansicht nach unterstützt die REACT-Studie mit hoher Evidenz eine algorithmische Vorgehensweise mit frühzeitiger ECI im klinischen Alltag. Zudem fanden sie es bemerkenswert, dass eine frühzeitige intensive Therapie den natürlichen Krankheitsverlauf möglicherweise positiv verändert. Aus dieser Beobachtung resultiert die Frage, ob alle Patienten entsprechend dem ECI-Algorithmus frühzeitig eine intensive Behandlung erhalten sollten. Ihrer Ansicht nach ergeben sich dabei jedoch Sicherheitsbedenken – vor allem bei sehr jungen oder sehr alten Patienten (2).

Des Weiteren wäre zu überlegen, ob sich die Behandlungsentscheidung weiterhin an der symptom-basierten Krankheitsaktivität orientieren sollte. Die Kommentatoren plädieren eher für eine weitere Präzisierung der algorithmischen Vorgehensweise. Aus REACT

und anderen Studien geht hervor, dass das Erreichen einer klinischen Remission ohne Abheilung der Mukosa nicht immer mit einem verminderten Risiko für zukünftige MC-bedingte Komplikationen verbunden ist. Ein «Treat-to-target»-Vorgehen mit dem Ziel einer endoskopischen Remission könnte ihrer Ansicht nach der symptom-basierten Therapieentscheidung im Hinblick auf die Modifizierung des Krankheitsverlaufs überlegen sein (2). ❖

Petra Stölting

Quellen:

1. Khanna R et al.: Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1825–1834.
2. Singh S, Loftus EV Jr: Crohn's disease: REACT to save the gut. *Lancet* 2015; 386: 1800–1801.

Interessenkonflikte: 1. Die referierte Studie wurde von AbbVie Pharmaceuticals finanziert. Von den 17 Autoren haben 14 Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. 2. Einer der beiden Autoren hat Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. Der andere erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.