

Bessere Langzeitergebnisse bei Morbus Crohn

Ergebnisse der IBDSL-Kohortenstudie

In den letzten 20 Jahren hat sich die Behandlung des Morbus Crohn beträchtlich verändert. Anhand der Kohorte IBDSL (Dutch Inflammatory Bowel Disease South Limburg) wurde nun kürzlich untersucht, ob diese Veränderungen auch mit besseren Langzeitergebnissen verbunden sind. Die Datenauswertung ergab, dass die Hospitalisierungs- und Operationsraten zurückgegangen sind. Die Progressionsrate von der entzündlichen zur komplizierten Erkrankung blieb unverändert.

American Journal of Gastroenterology

Die chronisch entzündliche Darmerkrankung Morbus Crohn (MC) ist durch Zeitabschnitte mit aktiver Entzündung und Remissionsphasen gekennzeichnet. Im frühen Verlauf ist die Prognose individuell sehr unterschiedlich und schwer abschätzbar. Bei 53 bis 62 Prozent der MC-Patienten kommt es innerhalb von 10 Jahren nach der Erstdiagnose zur Progression von der entzündlichen Erkrankung zu einem strikturierenden oder penetrierenden Phänotyp, und bei etwa 50 Prozent der MC-Patienten ist innerhalb der ersten

10 Jahre ein chirurgischer Eingriff erforderlich.

Das Ziel der medikamentösen Behandlung besteht derzeit darin, eine steroidfreie Remission zu erreichen und zu erhalten. Des Weiteren sollen strukturelle Schädigungen des Darms wie Fisteln, Abszesse oder intestinale Strikturen und damit verbundene Operationen verhindert werden.

Die meisten Daten zu klinischen Ergebnissen bei MC stammen aus älteren bevölkerungsbasierten Kohortenstudien. Mittlerweile haben sich die Behandlungsoptionen und -strategien jedoch beträchtlich verändert. Die Anwendungshäufigkeit von Mesalazin (5-Aminosalicylsäure; Asacol®, Asazine®, Pentasa®, Salofalk®) ist im Verlauf der letzten 20 Jahre zurückgegangen, während immunsuppressive Substanzen immer öfter verschrieben werden.

Die Erweiterung des therapeutischen Spektrums mit Tumornekrosefaktor-(TNF-)alpha-Hemmern gilt als Meilenstein in der Behandlung des MC. In den Niederlanden kam Infliximab (Remicade® und Biosimilars) als erstes Medikament dieser Klasse im Jahr 1999 auf den Markt. Seit 2007 ist auch Adalimumab (Humira®) verfügbar. In randomisierten, kontrollierten Studien und in Metaanalysen konnte die Wirksamkeit von Immunmodulatoren und TNF- α -Hemmern zur Induktion und zum Erhalt einer Remission nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage, ob die neueren Behandlungsoptionen auch mit besseren Langzeitergebnissen verbunden sind.

Auswertung der IBDSL-Kohortenstudie

Steven Jeuring vom Maastricht University Medical Center (Niederlande) und seine Arbeitsgruppe untersuchten nun anhand der niederländischen bevölkerungsbasierten Kohorte IBDSL (Dutch Inflammatory Bowel Disease South Limburg) die Veränderungen des Managements und der klinischen Langzeitergebnisse von MC im Zeitraum von 1991 bis 2014.

Die Forscher schlossen alle 1162 MC-Patienten der IBDSL-Kohorte in ihre Datenauswertung ein. Der Beobachtungszeitraum wurde in drei Zeitabschnitte unterteilt – von 1991 bis 1998 (MC-Diagnose bei 316 Patienten), von 1999 bis 2005 (n = 387) und von 2006 bis 2011 (n = 459). Ein abschliessendes Follow-up erstreckte sich dann bis zum Jahr 2014. Als primäre Endpunkte definierten die Wissenschaftler die Medikamentenexposition sowie die Hospitalisierungs-, Operations- und Progressionsraten. Als sekundären Endpunkt evaluierten sie mithilfe des Propensity-Score-Matching-Verfahrens die Verbindung zwischen der jeweiligen Medikation und dem Langzeitergebnis.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 704 Patienten (60,6%) mit den Immunmodulatoren Azathioprin (Imurek® und Generika), Mercaptopurin (Puri-Nethol®, Xaluprine®), Tioguanin (Lanvis®) oder Methotrexat (z.B. Methrex®) behandelt. Im Verlauf der drei Zeitabschnitte nahm die kumulative 5-Jahres-Expositionsrate gegenüber den Immunmodulatoren von 30,6 Prozent (1991–1998) auf 70,8 Prozent (2006–2011) zu. Gleichzeitig verkürzte sich die Dauer bis zum Behandlungsbeginn. Der Anteil der Patienten, die innerhalb des ersten Jahres Immunmodulatoren erhielten, nahm von 9,1 Prozent im ersten Zeitabschnitt auf 49,5 Prozent im dritten Zeitabschnitt zu.

Die TNF- α -Hemmer Infliximab und Adalimumab erhielten insgesamt 379 MC-Patienten (32,6%). Im Verlauf der drei Zeitabschnitte stieg die kumulative 5-Jahres-Expositionsrate gegenüber den Biologika von 3,1 auf 41,2 Prozent an (p < 0,01). Auch Infliximab oder Adalimumab wurden immer frühzeitiger verschrieben. In den Jahren von 1991 bis 1998 erhielt kein Patient im ersten

MERKSÄTZE

- ❖ In den letzten 20 Jahren wurden immer mehr MC-Patienten mit Immunmodulatoren oder TNF- α -Hemmern behandelt.
- ❖ Etwa die Hälfte der MC-Patienten erhält diese Medikamente derzeit bereits innerhalb des ersten Erkrankungsjahres.
- ❖ Die Hospitalisierungs- und Operationsraten sind bei den MC-Patienten der IBDSL-Kohorte in den letzten 20 Jahren zurückgegangen.
- ❖ Die Verbesserungen waren nicht signifikant mit der Anwendung von Immunmodulatoren oder TNF- α -Hemmern verbunden.
- ❖ Die Progressionsrate von der entzündlichen zur komplizierten Erkrankung hat sich innerhalb der letzten 20 Jahre nicht verändert.

Erkrankungsjahr ein Biologikum. Im zweiten Zeitabschnitt wurden 7,1 Prozent und im dritten Zeitabschnitt 21,2 Prozent der Patienten mit Infliximab oder Adalimumab behandelt. Viele Patienten erhielten bei Beginn mit dem TNF- α -Hemmer zusätzlich einen Immunmodulator (43,5%). Bei 10,8 Prozent der Studienteilnehmer wurde der Immunmodulator später während der Behandlung mit Infliximab oder Adalimumab (wieder) hinzugefügt. Bei 46,1 Prozent der Patienten wurde der Immunmodulator während des Beobachtungszeitraums abgesetzt. Eine komplizierte Erkrankungsform wurde bei 460 Patienten (39,6%) diagnostiziert. Bei 205 Patienten (17,7%) lag bereits bei der Diagnose ein penetrierender oder strikturierender Phänotyp vor. Im Verlauf der drei Zeitabschnitte nahm die Anzahl der Patienten, die bereits bei der Diagnose unter einer komplizierten Erkrankungsform litten, von 24,1 Prozent (1991–1998) auf 13,8 Prozent (2006–2011) ab ($p < 0,01$).

Die Progressionsrate von der entzündlichen Erkrankung zu einem strikturierenden oder penetrierenden Phänotyp hat sich im Beobachtungszeitraum nicht verändert. Sie betrug im ersten Zeitabschnitt 21,2 Prozent und im letzten Zeitabschnitt 21,3 Prozent.

Parallel zu den Veränderungen der Medikation und des Behandlungsbeginns sank die Hospitalisierungsrate innerhalb der drei Zeitabschnitte von 65,9 auf 44,2 Prozent. Die Rate der chirurgischen Eingriffe verringerte sich von 42,9 Prozent im ersten Zeitabschnitt auf 17,4 Prozent im dritten Zeitabschnitt ($p < 0,01$ für beide).

Bei den Anwendern von Immunmodulatoren und den durch das Propensity-Score-Matching zugeordneten Nichtanwendern waren die Hospitalisierungs-, Operations- und Progressionsrisiken vergleichbar ($p > 0,05$ für alle Analysen). Ähnliches wurde bei den Anwendern und den durch das Propensity-Score-Matching zugeordneten Nichtanwendern von TNF- α -Hemmern beobachtet ($p > 0,05$ für alle Analysen).

Diskussion

Die Autoren gelangten zu dem Schluss, dass sich das langfristige Ergebnis von MC in der IBDSL-Kohorte innerhalb der letzten 20 Jahre verbessert hat. Es wurden weniger Hospitalisierungen beobachtet, und es waren sowohl bei Erkrankungsbeginn als auch im späteren Verlauf weniger Operationen erforderlich.

Der Rückgang der Operationsrate zum Zeitpunkt der Diagnose könnte nach Ansicht der Wissenschaftler auf eine Kombination aus verbesserter Diagnos-

tik, einem ausgeprägteren Krankheitsbewusstsein und veränderten Behandlungsstrategien zurückzuführen sein. Der Rückgang der chirurgischen Eingriffe im späteren Krankheitsverlauf resultiert vor allem aus der rückläufigen Anzahl von Operationen bei refraktärem entzündlichem MC.

Die abnehmende Anzahl von Personen mit komplizierter Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose kann möglicherweise mit einer frühzeitigeren Diagnosestellung erklärt werden, da sich Strikturen und Fisteln meist erst nach längerfristigem Entzündungsgeschehen entwickeln.

Derzeit erhält die Mehrheit aller MC-Patienten (70,8%) Immunmodulatoren, und bei fast der Hälfte von ihnen (49,5%) wird bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose mit der Behandlung begonnen. Dies entspricht aktuellen Richtlinien, in denen Immunmodulatoren zur «First-line»-Erhaltungstherapie und als kortikoidsparende Medikamente empfohlen werden. ❖

Petra Stölting

Quelle: Jeuring SF et al.: Improvements in the long-term outcome of Crohn's disease over the past two decades and the relation to changes in medical management: results from the population-based IBDSL cohort. *Am J Gastroenterol* 2016, doi: 10.1038/ajg.2016.524.

Interessenlage: Die Autoren der referierten Studie erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.