

Cochrane Library aktuell

5-ASA zur Remissionserhaltung bei operierten Morbus-Crohn-Patienten

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die Teile des Gastrointestinaltrakts befallen kann. Die lokal wirkenden 5-Aminosalicylate (5-ASA) reduzieren die Entzündung der Kolonmukosa. Sie weisen je nach Formulierung unterschiedliche pharmakokinetische Profile auf. Wirksamkeit und Sicherheit von 5-ASA zur Erhaltung der Remission nach einem chirurgischen Eingriff wurden in einem früheren systematischen Cochrane-Review überprüft. Ein Update berücksichtigt nun die neueste Literatur.

Insgesamt wurden 14 randomisiert kontrollierte Studien mit 1867 Morbus-Crohn-Patienten in Remission nach operativem Eingriff eingeschlossen. In diesen Studien wurde die anschliessende Behandlung mit 5-ASA versus keine Therapie, Placebo oder eine andere aktive Behandlung während mindestens 3 Monaten verglichen.

- ▲ 5-ASA versus keine Behandlung: Nach 12 Monaten hatten 36 Prozent (20/55) der Patienten in der 5-ASA-Gruppe einen klinischen Rückfall erlitten, in der Gruppe ohne Behandlung waren es 51 Prozent (28/55) (Risk Ratio [RR]: 0,71; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,46 bis 1,10; 1 Studie; geringe Evidenzqualität).
- ▲ 5-ASA versus Placebo: Während eines Follow-ups von 12 bis 72 Monaten erlitten 36 Prozent (131/361) der 5-ASA-Gruppe einen Rückfall, verglichen mit 43 Prozent (160/369) in der Placebogruppe (RR: 0,83; KI: 0,72–0,96; 5 Studien; moderate Evidenzsicherheit). Damit scheint 5-ASA wirksamer als Placebo zu sein, um Rückfälle zu verhindern.
- ▲ 5-ASA hohe versus niedrige Dosierungen: Unter Mesalamin 4 g/Tag trat nach 12 Monaten bei 17 Prozent der Teilnehmer (17/101) ein Rezidiv auf, mit der tieferen Dosierung 2,4 g/Tag dagegen bei 26 Prozent (27/105) (RR: 0,65; KI: 0,38–1,13; 1 Studie; moderate Evidenzsicherheit).

- ▲ 5-ASA versus Purinantimetaboliten: kein Unterschied in der Rückfallrate zwischen Mesalamin und Azathioprin.
- ▲ 5-ASA versus Adalimumab: Nach 24 Monaten rezidierten 50 Prozent der Patienten unter 5-ASA (9/18) im Vergleich zu 13 Prozent (2/16) unter Adalimumab (RR: 4,0; KI: 1,01–15,84; 1 Studie; sehr geringe Evidenzqualität)
- ▲ Sulfasalazin versus Placebo: Der Effekt auf die Rückfallrate ist aufgrund der geringen Evidenzsicherheit nicht eindeutig.

5-ASA-Formulierungen scheinen sicher zu sein. Im Vergleich zu Placebo, keiner Behandlung oder Biologika zeigen sie keinen Unterschied im Auftreten von Nebenwirkungen oder bei Therapieabbrüchen. In den Studien häufig gemeldete Nebenwirkungen umfassten Diarrhö, Nausea, erhöhte Leberwerte, Pankreatitis und Abdominalschmerzen.

In der Remissionserhaltung nach chirurgischem Eingriff bei Morbus-Crohn-Patienten sind gemäss diesem aktualisierten Review 5-ASA-Formulierungen einer Anwendung von Placebo überlegen (moderate Evidenzsicherheit). Die NNT (number needed to treat) beträgt 13, um einen Rückfall zu verhindern. Die Sulfasalazinklasse war dagegen nicht besser als Placebo. Eine Überlegenheit von 5-ASA gegenüber keiner Behandlung konnte infolge geringer Evidenzsicherheit nicht gezeigt werden. Die Wirksamkeit von 5-ASA im Vergleich zu Purinantimetaboliten wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin in der Remissionserhaltung ist nicht eindeutig, Purinanaloga führen jedoch zu mehr schweren Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen. Im Vergleich zu Biologika wurde eine Unterlegenheit von 5-ASA gezeigt, allerdings mit sehr geringer Evidenzqualität. ▲

Quelle: Gjuladin-Hellon T et al.: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2019; 6: CD008414.

Januskinasehemmer zum Remissionserhalt bei Colitis ulcerosa

Tofacitinib ist ein oraler Januskinasehemmer, der den Zytokin-signalweg blockiert. Dieser ist in die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie etwa Colitis ulcerosa involviert. Gemäss derzeitigem Verständnis erfolgen Entstehung und Progression der Colitis ulcerosa aufgrund einer deregulierten Immunantwort, die bei genetisch prädisponierten Personen zu einer Entzündung der Kolonmukosa führt. Bislang gab es einige Patienten, die auf die bis anhin verfügbaren Medikamente nicht ausreichend angesprochen haben, einige Arzneimittel führen ausserdem zu schweren Nebenwirkungen. Inwiefern der Januskinasehemmer zum Erhalt einer erreichten Remission geeignet ist, überprüfte ein systematisches Cochrane-Review.

Berücksichtigt wurden Studiendaten, die bis zum 20. September 2019 publiziert wurden, namentlich eine randomisiert kontrollierte Studie mit 593 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa. Diese untersuchte die Erhaltungstherapie mit Tofacitinib 5 mg 2 x/Tag, Tofacitinib 10 mg 2 x/Tag oder Placebo während 52 Wochen. Als primärer Endpunkt war die Remission nach 52 Wochen definiert, als sekundäre Endpunkte galten Mukosaheilung, anhaltende Remission nach 24 und 52 Wochen und die glukokortikoidfreie Remission. Weitere vordefinierte Outcomes betrafen die klinische Remission, das klinische Ansprechen, die endoskopische Remission sowie Nebenwirkungen.

Cochrane Library aktuell

Bei 63 Prozent (247/395) der Patienten aus der Tofacitinibgruppe hielt die klinische Remission nicht bis zur 52. Woche an, verglichen mit 89 Prozent (176/198) aus der Placebogruppe (Risk Ratio [RR]: 0,70; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,64–0,77; hohe Evidenzqualität). Ein Therapieversagen betreffend klinische Response bis Woche 52 erfuhren 43 Prozent der Patienten (171/395) unter Tofacitinib und 80 Prozent aus der Placebogruppe (158/198) (RR: 0,54; 95%-KI: 0,48–0,62; hohe Evidenzsicherheit). 84 Prozent der Tofacitinibpatienten (333/395) verfehlten die endoskopische Remission bis zum Studienende, in der Placebogruppe betrug dieser Anteil 96 Prozent (190/198) (RR: 0,88; 95%-KI: 0,83–0,92; hohe Evidenzsicherheit).

Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf (76% mit Tofacitinib vs. 75% mit Placebo), meistens handelte es sich dabei um Krankheitsverschlechterung, Nasopharyngitis, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen. Schwere Nebenwirkungen traten bei 5 beziehungsweise 7 Prozent der Teil-

nehmer auf. Dazu zählten nicht melanomatöse Hauttumoren, kardiovaskuläre Ereignisse, sonstige Tumoren, Morbus Bowen, Hautpapillome und Uterusleiomyome. In der Placebogruppe hörten mehr Patienten mit der Therapie aufgrund einer Nebenwirkung auf (19%; 37/198) als unter Tofacitinib (9%, 37/394) (RR: 0,50; 95%-KI: 0,33–0,77; mässige Evidenzqualität). Der häufigste Grund für einen Therapiestopp war die Krankheitsverschlechterung.

Die Cochrane-Autoren folgern aus diesen Daten von hoher Evidenzsicherheit, dass der Januskinasemmer Tofacitinib gegenüber Placebo in der klinischen und endoskopischen Remissionserhaltung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa während 52 Wochen überlegen ist, und das ohne höhere Nebenwirkungsrate. Betreffend schwere Nebenwirkungen lässt sich aufgrund von niedrigen Fallzahlen jedoch keine gesicherte Aussage treffen. ▲

Quelle: Davies SC et al.: Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2020; 1: CD012381.

Certolizumab induziert Remission bei Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Bislang gilt die Immunmodulation als Hauptstrategie zur Induktion einer Remission bei aktiver Erkrankung. Certolizumab ist ein TNF- α -Hemmer, der die gestörte Immunantwort moduliert. Inwiefern dieser eine Remission induzieren kann, untersuchte ein systematischer Cochrane-Review.

Bei der Analyse von 4 Studien mit gesamthaft 1485 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn mit CDAI (Crohn's Disease Activity Index) zwischen 220 und 450 Punkten zeigte sich Certolizumab 100 bis 400 mg, alle 2 bis 4 Wochen s.c. injiziert, für die Induktion einer klinischen Remission nach 8 Wochen gegenüber Placebo überlegen (Risk Ratio [RR]: 1,36; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,11–1,66; moderate Evidenzqualität). Unter Certolizumab erreichten nach 8 Wochen 26,9 Prozent der Patienten (225/835) eine klinische Remission, unter Placebo 19,8 Prozent (129/650). Certolizumab war Placebo auch beim klinischen Ansprechen

nach 8 Wochen überlegen (RR: 1,29; KI: 1,09–1,53; moderate Evidenzsicherheit). 40,2 Prozent der Patienten (336/835) aus der Certolizumabgruppe und 30,9 Prozent (201/650) aus der Placebogruppe hatten nach 8 Wochen klinisch angesprochen. Schwere Nebenwirkungen wie Krankheitsverschlechterung, Infekte oder Krebserkrankungen traten unter Certolizumab bei 8,7 Prozent der Teilnehmer (73/835) auf, unter Placebo bei 6,2 Prozent (40/650) (RR: 1,35; 95%-KI: 0,93–1,97; moderate Evidenzsicherheit).

Dieser Review zeigt mit moderater Evidenzsicherheit, dass Certolizumab bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn bezüglich Induktion der klinischen Remission und klinischen Ansprechens wirksam ist. Es ist dagegen unklar, ob sich das Risiko für schwere Nebenwirkungen von Placebo unterscheidet. Für Aussagen zu Langzeitwirksamkeit und -sicherheit braucht es weitere Studien. ▲

Quelle: Yamazaki H et al.: Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2019; 8: CD012893.