Schweiz. Gastroenterol. 2020 · 1:105–107
<https://doi.org/10.1007/s43472-020-00019-7>
 Online publiziert: 24. September 2020
 © Der/die Autor(en) 2020

Alain M. Schoepfer

Division of Gastroenterology and Hepatology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) and University of Lausanne, Lausanne, Schweiz

Budesonidschmelztabletten zur Remissionserhaltung von erwachsenen Patienten mit eosinophiler Ösophagitis

Originalpublikation

Straumann A, Lucendo AJ, Mielke S et al (2020) Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.039>

Hintergrund der Studie. Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronische, immunvermittelte Entzündung der Speiseröhre. Die Diagnose beruht auf dem Nachweis von Symptomen einer ösophagealen Dysfunktion, die sich meist als Dysphagie manifestiert, dem Nachweis eines eosinophilen Infiltrats in der Speiseröhre, das einen Wert von mindestens 15 eosinophilen Granulozyten pro 400-fachem Vergrößerungsfeld unter dem Mikroskop entspricht, sowie dem Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit ösophagealer Eosinophilie einhergehen können. Beim Grossteil der betroffenen Patienten lassen sich Nahrungsmittelallergien nachweisen, wobei Milchproteine und Weizenproteine die häufigsten Allergene darstellen. Unbehandelt führt eine eosinophile Ösophagitis typischerweise zur Einengung des ösophagealen Durchmessers, die einen wichtigen Risikofaktor darstellt für die gefürchteten Nahrungsmittelblockaden, die endoskopisch entfernt werden müssen. Therapeutisch kann die eosinophile Ösophagitis entweder mittels in der Speiseröhre wirksamen lokalen Steroiden (Budesonid oder Fluticasonpropionat; gute Wirksamkeit), Protonenpumpenhemmern (eingeschränkte

Wirksamkeit), Eliminationsdiäten oder ösophagealen Dilatationen (im Fall von Strikturen) behandelt werden. Seit Kurzem sind Budesonidschmelztabletten auf dem Schweizer Markt erhältlich für die Induktionstherapie einer aktiven eosinophilen Ösophagitis (Verwendungsdauer limitiert auf 3 Monate). Bisher war unbekannt, ob die Budesonidschmelztabletten in der Langzeittherapie (Maintenance-Phase) dem Placebo überlegen sind.

Ziel der Studie. Das Ziel dieser prospektiven randomisierten placebokontrollierten Studie war es, den Effekt von Budesonidschmelztabletten auf die Langzeitremission zu untersuchen.

Methoden. Diese doppelblinde Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Dosen Budesonidschmelztabletten vs. Placebo für die Aufrechterhaltung einer Remission in erwachsenen Patienten mit eosinophiler Ösophagitis. Aufrechterhaltung von Remission war definiert als Fehlen von klinischem und histologischem Relapse sowie kein vorzügiger Studienabbruch unabhängig von der Ursache. Es wurden 204 Patienten in klinischer und histologischer Remission in 29 europäischen Studienzentren in folgende Gruppen randomisiert: a) Budesonidschmelztabletten 0,5 mg, 2-mal täglich ($n = 68$ Patienten); b) Budesonidschmelztabletten 1,0 mg, 2-mal täglich ($n = 68$ Patienten); c) Placebo ($n = 68$ Patienten). Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.

Ergebnisse. In Woche 48 waren 73,5 % der Patienten unter Budesonid 0,5 mg, 2-mal pro Tag, sowie 75 % der Patienten unter Budesonid 1,0 mg, 2-mal pro Tag, in bleibender Remission verglichen mit 4,4 % der Patienten unter Placebo ($p < 0,001$ für beide Vergleiche von Budesonid mit Placebo). Die mediane Zeit bis zum Relapse betrug in der Placebogruppe 87 Tage. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen in den Budesonidgruppen war vergleichbar mit denen der Placebogruppe. Serumkortisolspiegel waren bei Studienbeginn in der Norm und veränderten sich nicht während der Behandlung. Vier Patienten unter Budesonid wiesen bei Studienende tiefe Serumkortisolspiegel auf, die asymptomatisch waren. Eine orale respektive ösophageale Candidainfektion wurde in 16,2 % der Patienten unter Budesonid 0,5 mg, 2-mal pro Tag, sowie in 11,8 % der Patienten unter Budesonid 1,0 mg, 2-mal pro Tag, festgestellt. Alle Candidainfektionen konnten erfolgreich behandelt werden.

Kommentar zur Studie

Dies ist die erste placebokontrollierte randomisierte Studie, die die Überlegenheit von lokal wirksamen Budesonidschmelztabletten zur Aufrechterhaltung einer klinisch-histologischen Remission im Vergleich zu Placebo dokumentiert. Eine Dosis von 2-mal 0,5 mg Budesonidschmelztabletten zeigte eine ähnliche Wirksamkeit wie 2-mal 1,0 mg Budesonidschmelztabletten. Im Fall eines Behandlungsstopps rezidivieren Patienten

ten mit vormals klinisch-histologischer Remission in einem medianen Zeitraum von 3 Monaten. Dies dokumentiert, dass, in Analogie zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, auch bei der eosinophilen Ösophagitis eine Dauertherapie („maintenance“) zur Anwendung kommen sollte. Die Maintenance-Therapie mit Budesonidschmelztabletten wird in der Schweiz noch nicht als Pflichtleistung von den Krankenkassen übernommen.

Korrespondenzadresse

Prof. Alain M. Schoepfer, MD

Division of Gastroenterology and Hepatology,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
and University of Lausanne
Rue de Bugnon 44, 07/2425, 1011 Lausanne,
Schweiz
alain.schoepfer@chuv.ch

Funding. Open access funding provided by University of Lausanne

Interessenkonflikt. A.M. Schoepfer war aktiv an der Planung und Rekrutierung von Patienten in dieser Studie tätig.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäss nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Krankheitsauslöser für Pankreatitis identifiziert

An der Entstehung einer chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung sind Mutationen in einem Ionenkanal in der Zellmembran beteiligt, der eine spezifische Durchlässigkeit für Kalziumionen besitzt. Diese bahnbrechende Entdeckung machte ein Forschungsteam der Technischen Universität München (TUM) zusammen mit weiteren Gruppen aus Deutschland, Japan und Frankreich. Damit könnten sie den Weg für neue Therapeutika zur Behandlung und Prävention der chronischen Pankreatitis ebnen.

An einer chronischen Pankreatitis leiden Menschen, deren Bauchspeicheldrüse sich immer wieder oder dauerhaft entzündet. „Ursache hierfür ist häufig ein jahrelanger Alkohol- oder Zigarettenkonsum. Auch erbliche Faktoren, bestimmte Medikamente oder erhöhte Fett- und Kalziumwerte im Blut können eine Bauchspeicheldrüsenentzündung auslösen“, erklärt H. Witt, Professor für Pädiatrische Ernährungsmedizin am Else Kröner-Fresenius Zentrum (EKFZ) der TUM und einer der beiden Studienleiter. Der Hauptfokus der bisherigen Forschung lag auf den so genannten Azinuszellen der Bauchspeicheldrüse, die die Verdauungsenzyme herstellen. Bei vielen Erkrankten mit erblich bedingter Pankreatitis lassen sich Mutationen in Verdauungsenzymen oder in Molekülen feststellen, welche die Wirkung dieser Enzyme hemmen.

Funktionsstörung des Kalziumkanals verursacht Pankreatitis

In der aktuellen Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit nicht-alkoholischer chronischer Pankreatitis stellte sich heraus, dass Gendefekte, die die Funktion des Kalziumkanals TRPV6 stark beeinträchtigen, eine früh einsetzende chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung verursachen. „Ein erblicher TRPV6-Defekt ist ein weltweit auftretender, schwerer Risikofaktor für eine chronische Pankreatitis“, sagt Prof. Witt. „Mit der Identifikation von Veränderungen des Kalziumkanals werden nun auch die Gangzellen im Konzept der Krankheitsentstehung berücksichtigt.“ Gangzellen kleiden die Kanäle aus, welche die Verdauungsenzyme vom Produktionsort in den Darm leiten. Im Mausmodell konnten die WissenschaftlerInnen zeigen, dass ein Fehlen des betreffenden Gens meist mit einer Entzündung sowie der Entwicklung einer bindegewebigen Umwandlung der Bauchspeicheldrüse, wie es typisch für chronische Entzündungen ist, einherging.

Entdeckung bietet Möglichkeiten für pharmakologische Therapieansätze

Die Entdeckung, dass die gestörte Funktion eines Kalziumkanals zur Entwicklung einer Pankreatitis beiträgt, bietet einen neuen Angriffspunkt für therapeutische Interventionen. Die Forschungsergebnisse werden zudem Eingang in die genetische Routinediagnostik der erblichen Pankreatitis finden. Auch eröffnet sich ein neues Forschungsfeld in der Ursachenforschung der Pankreatitis – weg von den Azinuszellen und den Verdauungsenzymen hin zu Gangzellen und Kanälen beziehungsweise zum Kalziumstoffwechsel.

Mit der Identifikation von Mutationen eines Kalziumkanals als krankheits(mit)verursachender Faktor rücken andere Kalziumkanäle sowie Proteine, die in dem Kalziumstoffwechsel relevant sind, in den Fokus. „Derzeit untersuchen wir diese Gene auf Erbveränderungen in einem großen europäischen Patientenkollektiv von über 1.100 Betroffenen“, lässt Prof. Witt wissen. „Die Entschlüsselung der erblichen Grundlagen einer Pankreatitis wird unser Verständnis dieser Formen der genetisch bedingten Bauchspeicheldrüsenentzündung wie auch unser Verständnis der alkoholisch bedingten Pankreatitis entscheidend beeinflussen und neue Forschungsansätze eröffnen, die in der Zukunft möglicherweise auch zu neuen Behandlungsmöglichkeiten führen.“

Originalpublikation: Masamune, A. et al.: Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated With Early-Onset Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* (2020)

Quelle: Dr. Ulrich Marsch, TUM

Hier steht eine Anzeige.