

# Morbus Crohn: Frühe Behandlung mit Adalimumab erhöht Chancen auf Remission

Patienten mit Morbus Crohn haben die besten Chancen auf eine Entzündungskontrolle, wenn die Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren wie Adalimumab schon frühzeitig begonnen wird. Dann ist nicht nur eine vollständige Mukosaheilung, sondern auch eine nachhaltige vollständige Remission möglich, wie kürzlich am ECCO in Wien betont wurde.



Prof. Dr. Jean-Frederic Colombel



Prof. Dr. Geert D'Haens



Prof. Dr. Subrata Ghosh

Foto: Klaus Duffner

«Wir wollen nicht nur Entzündungsschübe von Morbus Crohn verhindern, sondern insgesamt den progressiven Verlauf der Erkrankung und den damit verbundenen Schaden stoppen», erklärte am Jahreskongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) in Wien Prof. Dr. Jean-Frederic Colombel aus New York/Lille an einem Satelliten-Symposium der Firma AbbVie. Dabei wird immer deutlicher, dass man mit dem Beginn einer effektiven Behandlung nicht allzu lange warten sollte.

## Weniger Operationen seit Einführung der anti-TNF-Therapie

Morbus Crohn (MC) beginnt oft mit scheinbar harmlosen Symptomen. Bisweilen offenbart – häufig erst nach Jahren – der Durchbruch von Fisteln und schweren Abszessen, dass die Erkrankung schon weit fortgeschritten ist.

Nicht selten sei dann eine sofortige Operation notwendig, so Prof. Dr. Geert D'Haens vom Academic Medical Centre in Amsterdam. «Das erste Missverständnis ist es daher, zu glauben, dass Morbus Crohn keine progressive Erkrankung ist.» Daher sei eine frühe Behandlung erforderlich. Allerdings zeigen neuere Studien, dass schon die Wahl dieser frühen Therapie einen prädiktiven Charakter hat: Die Wahrscheinlichkeit, sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen zu müssen, war bei Patienten, die innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnosestellung mit Steroiden behandelt werden mussten, signifikant höher als bei einer Therapie mit Thiopurinen (1). In diesem Zusammenhang ist eine neuere dänische Kohortenstudie mit 13 000 M.-Crohn-Patienten interessant (2): Während in den älteren Kohorten (1979 bis 1986 und 1987 bis 1994) im Laufe der Jahre rund 50 Prozent der MC-Patienten operiert werden mussten, waren dies in der jüngsten Kohorte (2003 bis 2011) nur noch halb so viele. «Der einzige wesentliche Unterschied im Management der Crohn-Patienten in der vergangenen Dekade war die Einführung von TNF-alpha-Inhibitoren. Das bedeutet, der Einsatz dieser Substanzen hat die Notwendigkeit von Operationen klar reduziert», sagte D'Haens.

## Höhere Chance durch frühe Therapie

Eine solche Behandlungsoption ist der TNF-Hemmer Adalimumab (Humira®). In einer Subanalyse innerhalb der randomisierten, doppelblinden EXTEND-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Morbus Crohn langfristig von einer Adalimumab-Therapie profitieren. So mussten Patienten, die bereits unter dem Einfluss des TNF-Hemmers nach 12 Wochen eine tiefe Remission erreicht hatten, in der 52-wöchigen Behandlungszeit in keinem einzigen Fall hospitalisiert werden, berichtete D'Haens (3). Dagegen waren von den Patienten ohne tiefe Remission in diesem Zeitraum 17 Prozent gezwungen, ein Spital aufzusuchen – 9 Prozent davon aufgrund Morbus-Crohn-bedingter Komplikationen. Eine «tiefe Remission» bedeutete dabei eine klinische Remission kombiniert mit kompletter Mukosaheilung. Ein solcher Fortschritt mache sich natürlich in einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität bemerkbar, sagte der Gastroenterologe (3). Gleichzeitig machte er darauf aufmerksam, dass die besten Mukosaheilungsraten zu erwarten seien, wenn die Erkrankungsdauer möglichst kurz ist. Tatsächlich zeigten 44 Prozent der Patienten, deren Morbus Crohn kürzer als 2 Jahre bestand, nach einer 12-wöchigen Adalimumab-

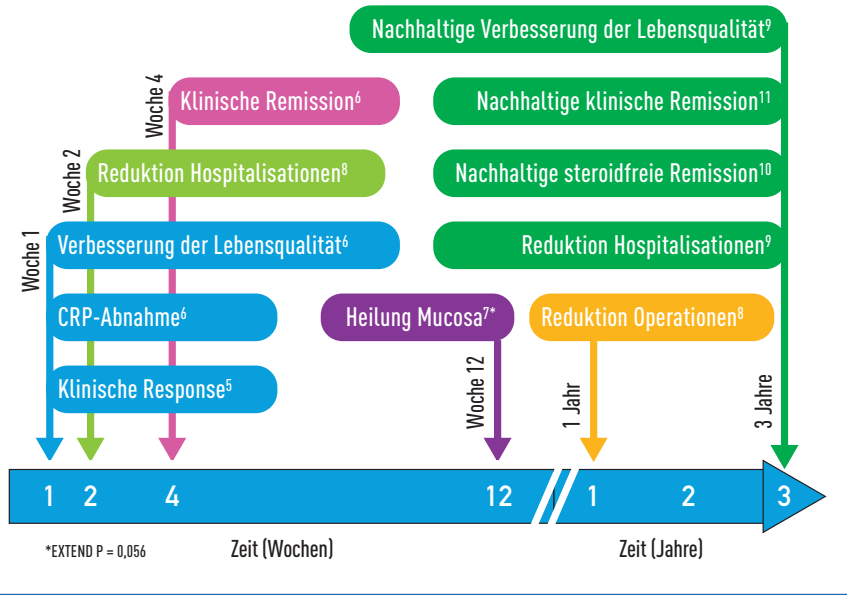
Text: Dr. rer. nat. Klaus Duffner

Redaktion: Dr. med. Christine Mücke

Quelle: Satellitensymposium der Firma AbbVie: «Management of Crohn's Disease: Limiting damage in this progressive disease» 14.2.2013 am Jahreskongress der European Crohns and Colitis Organisation (ECCO) in Wien

Der Bericht wurde durch AbbVie ermöglicht.

Einsatz von Adalimumab bei Morbus Crohn



Potenzielle Fortschritte durch eine Therapie mit Adalimumab.

Behandlung eine Mukosaheilung (4). Wer bereits länger als 5 Jahre an der entzündlichen Darmerkrankung litt, bevor eine TNF-Hemmung in Betracht gezogen wurde, hatte signifikant schlechtere Chancen auf eine Abheilung. Viele Guidelines, wie zum Beispiel die englischen NICE, würden jedoch nur für sehr fortgeschrittene und schwere Morbus-Crohn-Fälle, mit vielen Symptomen, wie Gewichtsverlust, Fieber, Abdominalschmerzen oder häufigen Durchfällen, eine solche Behandlung empfehlen. «Tatsächlich sollten wir aber schon in moderaten Erkrankungsstadien mit dieser Therapie beginnen», so die Einschätzung von D’Haens.

**Adalimumab: Gute Dokumentation**

Insgesamt sei der Benefit der anti-TNF-Therapie mit Adalimumab durch ein umfangreiches Studienprogramm in verschiedenen zeitlichen Phasen sehr gut dokumentiert, erklärte Prof. Dr. Subrata Ghosh von der University of Calgary in Kanada. Das reiche von der ersten klinischen Response (5), der Reduktion des CRP (6), einer verbesserten Lebensqualität (6), einer klinischen Remission (6) nach wenigen Wochen über die Mukosaheilung nach 3 Monaten (7) und eine signifikante Reduktion chirurgischer Eingriffe nach einem

Jahr (8) bis zur Verminderung der Hospitalisationsrate (9) und einer nachhaltigen steroidfreien Remission nach 3 Jahren (10) (siehe *Abbildung*). «Das sind klinisch bedeutende Endpunkte», so Ghosh. «Ein Grossteil der Behandlungskosten bei Morbus Crohn wird nämlich durch Operationen und Hospitalisationen verursacht und ein beträchtlicher Teil der Morbidität durch die exzessive Verwendung von Steroiden.»

**Neuer Score zur Bestimmung von Darmschädigungen**

Ein entscheidender Faktor für eine adäquate Therapie bei Morbus Crohn ist ein genaues Bild der Krankheitsaktivität des jeweiligen Patienten. Dazu stehen heute eine ganze Reihe von Werkzeugen zur Verfügung. So wird die klinische Aktivität mithilfe des CDAI (Crohn’s Disease Activity Index) oder des HBI (Harvey-Bradshaw simple Index) bestimmt. Die endoskopische Aktivität kann durch den CDEIS (Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity) oder dessen vereinfachte Form (SES-CD) beziehungsweise postoperativ durch den Rutgeerts-Score festgestellt werden. Schliesslich werden histologische Abweichungen in der Mukosa von M.-Crohn-Patienten mit der Methode nach D’Haens verifiziert.

«Allerdings», so Colombel, «wird mit keinem dieser Scores das Ausmass der Darmschädigungen evaluiert.» Aus diesem Grund wurde von einer internationalen Fachgruppe (darunter Teilnehmer aus den USA, Japan, Australien, Gossbritannien, Frankreich, Deutschland und der Schweiz) mit dem «Lémann-Score» ein neues Instrument entwickelt, mit dem erstmalig kumulative strukturelle Schäden am Darm von Morbus-Crohn-Patienten abgeschätzt werden können (12). Je nach Lokalisation der Läsionen kommen dabei das MRT plus weitere diagnostische Verfahren (z.B. Endoskopie, CT-Scan, Koloskopie, klinische Untersuchungen) zur Anwendung. Da die Schwere, aber auch die Ausdehnung der Erkrankung von entscheidender Bedeutung sind, wird jeder Darmabschnitt in verschiedene Segmente aufgeteilt (z.B. der Dünndarm in 20-cm-Abschnitte). Für jedes dieser Segmente werden mit dem in Wien erstmals vorgestellten Score die Veränderungen, zum Beispiel Strikturen und Wandverdickungen, Fissuren oder Fisteln, bestimmt. Schliesslich werden abhängig von der Schadensschwere und -ausdehnung Schadensgrade festgelegt (von 0 keine Läsion bis 10 Resektion des Segments), mit deren Hilfe dann der Lémann-Score berechnet wird. Letztlich solle dieses Tool dabei helfen, den durch die Darmentzündung hervorgerufenen Schaden sichtbar zu machen und möglichst zu stoppen. Das Fazit des französischen Gastroenterologen: «Die Verwendung dieses Index wird es erlauben, die Effektivität neuer Behandlungsstrategien zu evaluieren. Das wird uns in der täglichen klinischen Praxis weiterbringen.»

**Klaus Duffner**

CHHUG 130262

Literatur:

1. Ramadas AV et al., Gut 2010; 59: 1200–1206.
2. Rungoe C et al., Gut, doi:10.1136/gutjnl-2012-303285
3. Colombel JF, et al., Gut 2010; 59 (Suppl 3) A80.
4. Sandborn WJ et al., Gastroenterology 2010; 138(5) Suppl. 1: S 164.
5. D’Haens GR et al., Gastroenterology 2007; 132 (Suppl. 2) A502.
6. Hanauer SB et al., Gastroenterology 2006; 130: 323–333.
7. Rutgeerts P et al., Gastroenterology 2012; 142: 1102–1111.
8. Feagan BG et al., Gastroenterology 2008; 135: 1493–1499.
9. Loftus EV et al., JCC 2009; 3(1): S24.
10. Kamm MA et al., Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 306–317.
11. Panaccione R et al., Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1296–1309.
12. Pariente B et al., Inflamm Bowel Dis 2011; 17: 1415–1422. CHHUG