

Management des aktiven Morbus Crohn

Aktuelles zu Diagnostik und Therapie

Seit der Einführung von Immunmodulatoren und Biologicals hat sich das Management des Morbus Crohn verändert. In einer Übersichtsarbeit erläutert ein amerikanischer Wissenschaftler die Charakteristika des Morbus Crohn und hat aktuelle Informationen zur Diagnose und zur Behandlung zusammengestellt.

JAMA

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind die häufigsten idiopathischen, chronisch entzündlichen Darmkrankheiten. Bei den meisten Patienten manifestieren sich die Erkrankungen in der späten Jugend oder im frühen Erwachsenenalter. MC und CU unterscheiden sich in einer Reihe von Merkmalen (Tabelle 1). Aufgrund der variablen Lokalisierung und des transmuralen Entzündungsgeschehens handelt es sich bei MC um die komplexere Erkrankung. Zudem ist MC durch einen diskontinuierlichen segmentösen Befall charakterisiert, bei dem sich erkrankte und gesunde Bereiche abwechseln. Bei 50 Prozent der MC-Patienten sind das terminale Ileum und das Kolon betroffen, die entzündlichen Veränderungen können jedoch in jedem Abschnitt des Gastrointestinaltrakts auftreten. Das Rektum bleibt bei MC meist ausgespart. Bei 20 Prozent der Patienten bleibt die Erkrankung auf das Kolon und bei 30 Prozent auf den Dünndarm beschränkt. Zusätzlich werden bei 25 Prozent der Betroffenen perianale Komplikationen beobachtet.

Merksätze

- ❖ Mesalazin wird zur Behandlung von Morbus Crohn nicht mehr empfohlen.
- ❖ Mittlerweile werden frühzeitig Immunmodulatoren oder Biologicals angewendet.
- ❖ Als Behandlungsziel wird immer häufiger die vollständige Heilung der Mukosa formuliert.
- ❖ Die Anwendung einer Kombination aus Immunmodulatoren und Biologicals wird kontrovers diskutiert.

Aufgrund der variablen Ausprägung manifestiert sich MC mit recht unterschiedlichen gastrointestinalen Symptomen. Oft präsentieren sich die Patienten mit einer Kombination aus Bauchschmerzen und Durchfall, und bei einigen treten die Symptome phasenweise auf. Zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen gehören axiale und periphere Arthropathien. In Verbindung mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen können aber auch Uveitis, Episkleritis, Pyoderma gangraenosum und primär sklerosierende Cholangitis auftreten.

Da eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen möglich ist, erfolgt die Diagnose des MC häufig mit zeitlicher Verzögerung. Nach der Diagnosestellung sollte berücksichtigt werden, dass bei den Betroffenen ein Risiko für weitere nicht entzündliche Erkrankungen wie Gallen- und Nierensteine, eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms und gastrointestinale Infektionen besteht.

Diagnose und Klassifizierung

Die Diagnose wird üblicherweise anhand klinischer Befunde gestellt und stützt sich auf eine sorgfältige Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung. Die Diagnose liegt nahe, wenn Risikofaktoren für die Entwicklung von MC, wie etwa familiärer MC, eine kurz zurückliegende Anwendung nicht-steroidaler antientzündlicher Medikamente oder ein aktiver Raucherstatus, vorhanden sind. Bei der körperlichen Untersuchung können perianale Fissuren, Fisteln oder Marisken auf MC hinweisen. Labortests zum speziellen Nachweis des MC existieren nicht. Anämie, Thrombozytose und erhöhte Spiegel von Entzündungsparametern sind unspezifische Marker, die bei MC-Patienten vorhanden sein können. Zum Ausschluss gastrointestinaler Infektionen sind Stuhluntersuchungen im Hinblick auf Bakterien oder Parasiten erforderlich. Meist wird die Diagnose durch eine Ileokoloskopie und eine bildgebende Untersuchung des Dünndarms etabliert. Histopathologisch kann die Diagnose durch fokale intestinale Entzündungsherde bestätigt werden.

Im klinischen Alltag wird die Erkrankung nach folgenden Gesichtspunkten klassifiziert:

- ❖ Symptomausprägung: leicht, mittelschwer, schwer
- ❖ Lokalisierung: oberer Gastrointestinaltrakt, Ileum, Ileokolon, Kolon, perianal
- ❖ Ausbreitung der Erkrankung im Gastrointestinaltrakt
- ❖ Phänotyp: penetrierend, strikturierend, entzündlich.

In randomisierten Studien gilt der Crohn's Disease Activity Index als Goldstandard zur Definition der Krankheitsaktivi-

Tabelle 1:

Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (nach Cheifetz)

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Symptome	Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, seltener obstruktive oder perforierende Symptome; Rauchen ist ein Risikofaktor	Bauchschmerzen, Rektalblutungen und blutiger Durchfall Rauchen wirkt protektiv
Lokalisation	kann den ganzen Gastrointestinaltrakt betreffen	auf das Kolon beschränkt
Muster	diskontinuierlicher segmentöser Befall (Pflastersteinrelief), vorwiegend im Dünndarm und im Kolon, meist im terminalen Ileum und im Caecum; Involvierung des Rektums selten; perianale Erkrankung häufig	kontinuierlicher Befall; die Erkrankung beginnt im Rektum und progrediert proximal; Involvierung des Rektums sehr häufig; perianale Erkrankung selten
Entzündungstiefe	transmural	mukosal
Fisteln und Strikturen	Fisteln: häufig (enterokutan, enteroenterisch, enterovesikal, enterovaginal); Strikturen: häufig	Fisteln und Strikturen sehr selten

tät sowie zur Evaluierung des Behandlungsansprechens und der Remission.

Natürlicher Verlauf

Wie einige andere chronische Erkrankungen verläuft auch MC häufig schubförmig remittierend. Aus Untersuchungen in skandinavischen Ländern geht hervor, dass bei der Hälfte der Patienten innerhalb eines Jahres nach der Erstdiagnose ein Rezidiv auftritt. Im Verlauf von vier Jahren sind 22 Prozent der Patienten in Remission, 25 Prozent leiden unter einer aktiven Symptomatik, und bei 53 Prozent wird ein fluktuierender Verlauf beobachtet. Die Krankheit beginnt fast immer mit entzündlichen Symptomen, im weiteren Verlauf kommt es dann meist zu strikturierenden oder penetrierenden Komplikationen, die mit einer hohen Rate chirurgischer Eingriffe verbunden sind. Operationen haben bei MC keine kurative Wirkung. Innerhalb von fünf Jahren kommt es bei etwa der Hälfte der Patienten zum Rezidiv, und bei vielen sind weitere Resektionen erforderlich.

Behandlungsziele

Das konventionelle therapeutische Vorgehen besteht in der Applikation von Mesalazin und Kortikosteroiden, bevor eine Eskalationstherapie mit immunsupprimierenden Substanzen begonnen wird. Mit dieser Herangehensweise werden die Raten von Komplikationen oder Operationen jedoch nicht vermindert.

Mittlerweile können die Langzeitergebnisse durch eine frühzeitigere Applikation von Biologicals verbessert werden. Mit der Einführung dieser neueren, effektiveren Medikamente haben sich daher die Behandlungsziele verändert. In aktuellen nationalen und internationalen Richtlinien wird derzeit noch die klinische Remission als wichtigstes Behandlungsziel genannt. Als erweitertes Behandlungsziel wird jetzt jedoch immer häufiger eine vollständige Heilung der Mukosa angestrebt.

Mesalazin und Antibiotika

5-Aminosalizylate haben weiterhin ihren Stellenwert zur Behandlung der CU, für MC werden diese Substanzen jedoch nicht mehr empfohlen, da lediglich Sulfasalazin eine gewisse Wirksamkeit gezeigt hat und mit dieser Substanz keine Remission aufrechterhalten werden kann (Tabelle 2). Dennoch werden diese Medikamente im klinischen Alltag noch häufig verschrieben, vermutlich aufgrund ihrer geringen Toxizität. Auch in aktuellen europäischen Richtlinien und den Richtlinien des American College of Gastroenterology wird von der Anwendung von 5-Aminosalizylaten zur Behandlung des MC abgeraten. Die Bedeutung von Antibiotika im Therapiemanagement des aktiven MC ist nicht geklärt, sie werden jedoch zur Behandlung suppurativer Komplikationen oder perianaler Erkrankungen angewendet.

Kortikosteroide

Systemische Kortikosteroide sind bis anhin die Eckpfeiler der Behandlung des MC. Sie induzieren sehr effektiv eine Remission bei mittlerer bis schwerer Erkrankung. Allerdings kann die Remission mit diesen Substanzen nicht aufrechterhalten werden. Systemische Kortikosteroide sind zudem mit signifikanten Langzeitkomplikationen wie einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Magensaftresistentes Budesonid (Entocord®, Budenofalk®) ist für MC-Patienten mit einem Befall des Ileums und des rechtsseitigen Kolons eine Alternative zu konventionellen Steroiden. Da Budesonid in erster Linie über die Leber verstoffwechselt wird, ist es im Vergleich zu systemisch absorbierten Steroiden mit weniger Toxizität verbunden. Budesonid kann ein Rezidiv bis zu 9 Monate lang hinauszögern, ist jedoch nicht effektiv zur Aufrechterhaltung der Remission. Nach der Applikation von Steroiden sollte der Arzt eine Strategie zur Aufrechterhaltung einer steroidfreien Remission erarbeiten. Diese enthält meist einen Immunmodulator oder ein Biological.

Tabelle 2:
Medikamente zur Behandlung des Morbus Crohn

	Remissionsinduktion (% der Patienten)	Evidenz- level	Remissionserhalt (% der Patienten)	Evidenz- level	Häufige Nebenwirkungen	Seltene Nebenwirkungen (<1% der Patienten)
Aminosalizylate	Mesalazin (Asacol®, Asazine®, Pentasa®, Salofalk®): keine oder begrenzt; Sulfasalazin (Salazopyrin®) evtl. bei leichtem M. Crohn	III. A IIb, B	kein Remissions- erhalt	III. B	Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, reversible Infertilität bei Männern (Sulfasalazin)	interstitielle Nephritis
Kortikosteroide	70–80	I. A	keine Evidenz für einen Nutzen	III. A	steroidtypische	–
Budesonid	50–70	I. A	keine Evidenz für einen Nutzen > 6 Monate	III. A	steroidtypische	–
Thiopurine: Azathioprin (Imurek® und Generika) Mercaptopurin (Puri-Nethol®)	55 (verzögert ein- setzende Wirkung)	IIa, B	50–70	I. A	Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis, Infektionen, Knochenmarksuppression, Lebertoxizität	Lymphome
Methotrexat (Methotrexat Pfizer® und Generika)	40 (verzögert ein- setzende Wirkung)	IIa, B	65	I. B	Übelkeit, Erbrechen, Infektionen, Lebertoxizität, in der Schwangerschaft kontraindiziert	pulmonale Nebenwirkungen
Anti-TNF: Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®), Certolizumab (Cimzia®)	60–80	I. A	40–60	I. A	Infektionen, lokale Reak- tionen an der Infusions-/ Injektionsstelle	Lymphome, Herzinsuffizienz, Demyelinisierung
Natalizumab (Tysabri®)	61 (bei Fehlschlag mit Anti-TNF indiziert)	IIa, B	44	IIa, A, vom JC-Virus- Status abhängig	Infektionen	PML, Test auf JC- Virus vor Behand- lungsbeginn

Evidenzlevel der American Heart Association:

- I: Nutzen >>> Risiko. Die Behandlung sollte durchgeführt werden.
- IIa: Nutzen >> Risiko. Weitere gezielte Studien erforderlich. Die Behandlung ist sinnvoll. IIb: Nutzen ≥ Risiko. Weitere breit gefächerte Studien erforderlich. Behandlung kann in Betracht gezogen werden.
- III: Weder Nutzen noch Schaden nachgewiesen.
- A: Bei zahlreichen Populationen evaluiert. Daten aus vielen randomisierten Studien oder einer Metaanalyse.
- B: Bei einer begrenzten Anzahl von Populationen evaluiert. Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren nicht randomisierten Studien.
- C: Nur bei sehr wenigen Populationen evaluiert. Nur Expertenkonsens, Fallstudien oder Versorgungsstandard.

Immunmodulatoren

Immunmodulatoren wie Thiopurine (Azathioprin, Mercaptopurin) und Methotrexat werden vorwiegend zum Remissionserhalt bei mittlerem bis schwerem oder steroidabhängigem MC angewendet. Diese Substanzen können zwar auch eine Remission induzieren, sind jedoch aufgrund des langsamen Einsetzens ihrer Wirksamkeit zu diesem Zweck ungeeignet. Immunmodulatoren werden deshalb meist in Kombination mit schneller wirksamen Substanzen appliziert. Zu

den unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Immunmodulatoren gehören ein erhöhtes Infektionsrisiko, Knochenmarksuppression und Lebertoxizitäten. Zudem sind sie mit einem erhöhten Risiko für nicht melanomen Hautkrebs und mit einem 4- bis 5-fach erhöhten Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome verbunden. Bei Patienten, die mit Immunmodulatoren behandelt werden, ist eine kontinuierliche Überwachung inklusive Hautscreenings, eines vollständigen Blutbilds und Leberfunktionstests erforderlich.

Biologicals

Seit der Einführung der Biologicals hat sich die Behandlung des MC wesentlich verbessert. Mit monoklonalen Antikörpern gegen TNF kann bei Patienten mit mittlerem bis schwerem MC eine Remission induziert und aufrechterhalten werden. Zudem sind Anti-TNF wirksam zur Behandlung perianaler Fisteln. In den USA sind derzeit Infliximab, Adalimumab und Certolizumab Pegol zur Therapie des MC verfügbar. Diese Substanzen unterscheiden sich im Hinblick auf ihre chemische Struktur und die Wirkstofffreisetzung, während die unerwünschten Wirkungen vergleichbar sind. Bei allen Anti-TNF sind Infektionen die schwerwiegendsten Nebenwirkungen. Zudem sind Biologicals mit paradoxer Psoriasis assoziiert, und es besteht ein geringfügig erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome, vor allem bei Patienten, die auch Thiopurine erhalten oder diese zuvor eingenommen haben. Die Monotherapie mit Anti-TNF scheint dagegen nicht mit der Entwicklung von Lymphomen verbunden zu sein. Auch Melanome treten bei Patienten, die Anti-TNF erhalten, öfter auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen an der Infusions- (Infliximab) oder der Injektionsstelle (Adalimumab, Certolizumab Pegol), die jedoch meist leicht ausgeprägt und gut kontrollierbar sind. Wie bei Kortikosteroiden und Immunmodulatoren ist auch bei der Behandlung mit Biologicals ein engmaschiges Monitoring erforderlich.

Der monoklonale Antikörper Natalizumab richtet sich gegen Alpha-4-Integrine. Natalizumab gehört zu einer ersten Klasse biologischer Hemmer selektiver Adhäsionsmoleküle (SAM), die die Rekrutierung und die Migration der Leukozyten durch das Endothel verhindern. Natalizumab ist zur Indizierung und Aufrechterhaltung einer Remission bei mittlerem bis schwerem MC effektiv. Aufgrund eines Risikos für eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) hat die Food and Drug Administration die Anwendung bis anhin jedoch nur bei einem Fehlschlag mit anderen Anti-TNF zugelassen. Wegen des PML-Risikos ist daher auch die Anwendung bei MC begrenzt. Anhand eines Bluttests zum

Nachweis/Ausschluss des JC-(John-Cunningham-)Virus kann jetzt vor der Behandlung eine Risikostratifizierung vorgenommen werden. Auch mit Natalizumab behandelte Patienten müssen engmaschig überwacht werden. Zudem sollte die Natalizumab-Behandlung nur bei erwiesener Wirksamkeit fortgesetzt werden.

Kontroversen

Derzeit wird kontrovers diskutiert, welche Patienten mit einer Kombination aus Immunmodulatoren und Anti-TNF behandelt werden sollten und welche eher von einer Monotherapie profitieren. Die Evidenz weist darauf hin, dass die klinischen Ergebnisse bei Patienten, die noch nicht mit Immunmodulatoren oder Biologicals behandelt wurden, mit einer Kombinationstherapie verbessert werden können. Der Nutzen der Kombination über die Dauer von einem Jahr hinaus ist bis anhin jedoch nicht geklärt. Bei einem Fehlschlag mit Immunmodulatoren ist der Nutzen einer Kombination zweifelhaft. In einigen Studien wurde eine Verbindung zwischen einer Kombinationstherapie und unerwünschten Wirkungen wie Non-Hodgkin-Lymphomen und opportunistischen Infektionen beobachtet.

Ausserdem gehen die Meinungen darüber auseinander, welche Patienten eine frühzeitige aggressive Therapie benötigen. Erste Daten weisen darauf hin, dass eine intensive Behandlung den natürlichen Krankheitsverlauf verbessern kann. In diesem Zusammenhang könnten Prädiktoren für einen aggressiven Verlauf des MC von Nutzen sein, um Patienten zu identifizieren, die von einer frühzeitigen intensiven Behandlung profitieren. ❖

Petra Stölting

Cheifetz AS: Management of active Crohn disease, JAMA 2013; 309 (20): 2150–2158.

Interessenkonflikte: Der Autor hat Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. Zudem erhält er finanzielle Unterstützung vom National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.