

Therapieunterbrechungen bei chronischen Darmerkrankungen

Welche Exit-Strategien sind sinnvoll?

IBD-Patienten in stabiler und tiefer Remission haben oft irgendwann den Wunsch, auf ihre Medikamente zu verzichten. Allerdings sollte wegen drohender Relapse-Ereignisse das Absetzen der Therapie gut überlegt sein: Nur wenn alle Entzündungszeichen verschwunden sind, ist ein Ausstieg sinnvoll. Am ECCO in Kopenhagen gab Prof. Marc Ferrante aus Leuven (Belgien) einen Überblick.

Foto: KD



Dürfen IBD-Patienten, die sich in stabiler Remission befinden, ihre Therapie «einfach» beenden? Und wenn ja, zu welchem Zeitpunkt? Noch ist vieles unsicher hinsichtlich solcher Fragen. Um hier zu einem gemeinsamen Standpunkt zu kommen, hat eine Gruppe aus internationalen Gastroenterologen kürzlich ein Review zusammengestellt, das am ECCO in Kopenhagen präsentiert wurde (1).

Reduktion von 5-ASA

Sicher scheint, dass das Relapse-Risiko nach Therapiestopp nicht nur von Patient zu Patient, sondern auch von Medikament zu Medikament (5-ASA-, Immunmodulator, Biologika- oder kombinierter Therapie) unterschiedlich ist. Generell sollte 5-ASA (5-Aminosalicylsäure) bei Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) nicht abgesetzt werden, auch wenn sie sich in Remission befinden, erklärte Ferrante. Sind jedoch die Adhärenz hoch, der klinische Verlauf mild, die Calprotectinspiegel niedrig und/oder die mukosale Heilung erreicht, könne über eine Reduktion der Erhaltungsdosis nachgedacht werden. Die Reaktionen auf einen Stopp der 5-ASA-Therapie sind sehr heterogen: Je ausgedehnter sich die CU zuvor zeigte

und je häufiger in der Vergangenheit Rückfälle aufgetreten waren, desto höher ist das Relapse-Risiko. Der Experte erinnerte zudem daran, dass 5-ASA in der Therapie von Morbus Crohn nicht indiziert sei. Allerdings beginnt speziell bei Patienten in Kombinationstherapie bereits die Unsicherheit. Hat man beispielsweise eine tiefe endoskopische Remission mithilfe einer Kombination aus 5-ASA und einem TNF-Inhibitor bei CU erreicht, ist nicht klar, ob die 5-ASA-Therapie fortgeführt oder ihr Absetzen angedacht werden sollte, so Ferrante: «Ich persönlich glaube auch nicht, dass wir da evidenzbasierte Antworten bekommen, weil für eine solche Studie sehr viele Teilnehmer notwendig wären.»

Bei hohen Influximabspiegeln Immunmodulator absetzen

Sowohl Patienten mit CU als auch mit MC besitzen nach Absetzen einer Monotherapie mit einem Immunmodulator ein kumulatives Relapse-Risiko. Gemäss Schätzungen erleiden 30 Prozent der Patienten innerhalb von 2 und 50 bis 75 Prozent innerhalb von 5 Jahren einen Rückfall. Bei Patienten, die 3 bis 4 Jahre erfolgreich mit einem Immunmodulator behandelt worden waren und deren Remission als stabil betrachtet wird, können die Risiken und Vorteile einer Reduktion diskutiert und ein Stopp in Betracht gezogen werden. Sind jedoch weiterhin Inflammationszeichen nachweisbar, sei dies «wahrscheinlich keine gute Idee», so der belgische Gastroenterologe.

Wie sieht es aus mit einer Entfernung des Immunmodulators aus einer Kombinationstherapie? In einer randomisierten Open-label-Studie aus Belgien wurde bei MC-Patienten in Remission nach 6 Monaten die Behandlung mit Azathioprin abgesetzt und die Influximab-Monotherapie weitergeführt oder die AZA/IFX-Kombinationstherapie unverändert weitergeführt (2). Nach knapp 2 Jahren konnte im Vergleich zur IFX-Monotherapie kein klarer Benefit für die Fortführung der kombinierten Azathiopringabe festgestellt werden. Zudem war die Influximab-Monotherapie mit erhöhten IFX-Talspiegeln und reduzierten CRP-Werten verbunden. Überhaupt seien die IFX-Serumspiegel wichtige Parameter, so Ferrante. Denn in einer Nachfolgestudie wurde festgestellt, dass Patienten mit hohem IFX-Wirkstoffspiegel (> 5) in den ersten 12 Monaten nach dem AZA-Ausstieg aus der Kombinationstherapie mit einer sehr guten Prognose für die kom-

Praktische Betrachtungen zum Medikamenteausstieg (nach M. Ferrante)

Stopp der Immunmodulatoren

- ▲ Monotherapie: Nach 4 bis 5 Jahren klinischer Remission (Aber: Relapse-Risiko: 10% pro Jahr)
- ▲ Kombinationstherapie mit Anti-TNF: Nach 6 bis 12 Monaten Kombinationstherapie
- ▲ ABER: erst nach objektiver Evaluation und Drug-Monitoring
- ▲ STOPP mit 65 Jahren (Lymphomrisiko)

Stopp von Biologika und Small molecules

- ▲ Wahrscheinlich keine Indikation, einen generellen Stopp zu empfehlen
- ▲ Indikationen für einen (befristeten) Stopp: Krebs, andere unkontrollierbare Nebenwirkungen (Infektionen, schwere Haut- oder Gelenkreaktionen), Schwangerschaft ...
- ▲ Auf Patientenwunsch, aber nur bei lang anhaltender tiefer Remission nach Drug-Monitoring und Ausschluss von diversen Entzündungszeichen

Allgemeine Hinweise:

- ▲ Individuelle Entscheidung
- ▲ Therapiestopp sollte durch regelmässige Kontrollen begleitet werden

menden Jahre rechnen duften, während sich bei einem deutlichen Absinken dieses Spiegels die Rückfälle stark häuften (3). In Leuven wird daher nach 6-monatiger Kombinationstherapie nur bei guten TNF-Wirkstoffspiegeln ein AZA-Ausstieg vorgenommen.

Keine Remission, aber weniger Schmerzen durch Joints

Cannabisprodukte werden in jüngerer Zeit verstärkt auch bei entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt. Ob sie neben einer schmerzreduzierenden Wirkung auch entzündungshemmend wirken und damit eventuell in der Lage sind, Remissionen einzuleiten, wollte eine niederländische Arbeitsgruppe aus Utrecht mit einer Datenbankanalyse herausfinden.

Nach der Auswertung von 4 randomisierten und 9 nicht randomisierten Studien konnten die Forscher keinen Effekt von Cannabis auf die beiden Entzündungsmarker CRP und Calprotectin feststellen. Dagegen zeigten sich abdominale Schmerzen und die Lebensqualität mit den Cannabisprodukten verbessert. Die Autoren empfehlen daher, gerade bei Menschen, deren Lebensqualität gering ist und denen durch konventionelle Therapien kaum geholfen werden kann, eine Cannabisverschreibung in Betracht zu ziehen. Überdies zeigten sich in einer israelischen Studie ältere Mediziner (> 50 Jahre) aufgeschlossener gegenüber der Verwendung von medizinischem Cannabis als jüngere. **KD ▲**

Quellen: ECCO 2019; P448 und P552.

Hohe Relapse-Raten nach Anti-TNF-Ausstieg

Konsequenterweise stellt sich nun die Frage, ob auch TNF-Inhibitoren in Kombinationstherapien abgesetzt werden dürfen. In einer prospektiven belgisch-französischen Kohortenstudie (STORI) zeigte sich, dass knapp die Hälfte (52 von 115) der Patienten mit Morbus Crohn bereits im ersten Jahr nach Stopp einer Infliximabtherapie einen Krankheitsrückfall erlebten, bei fortlaufender Behandlung mit Thiopurin oder Methotrexat (5). Die im vergangenen Jahr publizierten Langzeitdaten dieser Untersuchung offenbarten zudem, dass innerhalb von 7 Jahren nach dem Anti-TNF-Ausstieg aus der Kombinationstherapie 85 Prozent der Teilnehmer einen Flare erlebt hatten (6).

In einer britischen Kohortenstudie war der Anti-TNF-Ausstieg aus der Kombinationstherapie ebenfalls mit einer rund 50-prozentigen Relapse-Rate nach 2 Jahren verbunden – und zwar sowohl bei MC- als auch bei CU-Patienten (7). Auch die Metaanalyse von zehn Morbus-Crohn-Studien und mehr als 600 MC-Patienten ergab ein entsprechendes Bild: Die durchschnittliche Relapse-Rate nach 1 Jahr lag bei 39 Prozent und nach 2 Jahren bei 53 Prozent (7). Die Daten für CU-Patienten waren mit 35 Prozent (1 Jahr) respektive 42 Prozent (2 Jahre) entsprechend.

Die gute Nachricht: Eine deutliche Mehrheit all dieser Patienten sprach nach einem solchen Flare auf eine neuerliche Biologikatherapie wieder an. Prinzipiell gelte: Wenn noch Entzündungszeichen, beispielsweise in Form erhöhter CRP-respektive Calprotectinwerte oder endoskopische Krankheitsaktivität feststellbar sind, sei es wahrscheinlich das Beste, nicht aus der medikamentösen Therapie auszusteigen, sagte Ferrante. Derzeit werden in mehreren Studien unterschiedliche Medikamentenrückzugsstrategien näher geprüft.

▲

Klaus Duffner

Literatur:

1. Doherty G et al.: ECCO Topical Review. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal [Exit Strategies] in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018; 17–31.
2. Van Assche G et al.: Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134(7): 1861–1868.
3. Drobne D et al.: Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(3): 514–521.
4. Reenaers C et al.: Outcomes 7 Years After Infliximab Withdrawal for Patients With Crohn's Disease in Sustained Remission 2018; 16 (2): 234–243.
5. Louis E et al.: Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142(1): 63–70.
6. Reenaers C et al.: Outcomes 7 Years After Infliximab Withdrawal for Patients With Crohn's Disease in Sustained Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(2): 234–243.
7. Kennedy NA et al.: Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(8): 910–923.

Quelle: Scientific session 4 «Best practice in UC» beim 14. Kongress der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) am 8. März 2019 in Kopenhagen.