

Leichter bis moderater Morbus Crohn

Tipps zur Therapiestrategie

Die Behandlung des Morbus Crohn bedarf einer langfristigen Strategie. An deren Beginn im leichten bis moderaten Stadium bewähren sich die konventionellen Medikamente. Erst danach sieht Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler, Direktor der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, den Einsatz für Biologika gerechtfertigt, wie er an der UEG-Week in Barcelona erklärte.



Foto: vh
Prof. Gerhard Rogler

Trotz der mittlerweile grossen Auswahl an Biologika sei es wichtig, die Therapie des Morbus Crohn in den Anfangsstadien (bei leichtem Verlauf gegebenenfalls mit hoch dosiertem Mesalazin) mit hoch dosiertem Budesonid (9 mg) oder Kortikosteroiden zu beginnen, eröffnete Rogler seinen Vortrag. Eine Network-Metanalyse attestiert diesen drei Substanzen im Vergleich zu Placebo eine gute Wirksamkeit für die Induktion einer Remission bei einem milden bis moderaten Morbus Crohn, wobei das

hoch dosierte Budesonid gleich stark wirkt wie Kortikosteroide (1). Eine Step-up-Therapie scheint wichtig und richtig zu sein, wie eine Auswertung der EPI-IBD-COHORT-Studie nahelegt.

In dieser prospektiv laufenden Beobachtungsstudie, an der 31 Zentren in Europa mit 1289 Patienten mit neu diagnostizierter chronisch entzündlicher Darmerkrankung teilnah-

men, darunter 488 mit Morbus Crohn, wurde die Erkrankungsaktivität des indolenten Morbus Crohn (n = 97) und der damit einhergehenden Medikation während 28 Monaten beobachtet. 303 Crohn-Patienten (62%) erhielten 5-ASA (5-Aminosalicylsäure) im Verlauf des Beobachtungszeitraums. 97 Patienten (20%) wurden im ersten Jahr nach Diagnose mit 5-ASA behandelt, und 80 Patienten (82%) erhielten gar keine Medikamente. Während des Follow-ups benötigten 15 Prozent der indolenten Gruppe mit 5-ASA eine Step-up-Therapie: 4 Prozent im Maximum Kortikosteroide, 12 Prozent Immunmodulatoren und 1 Prozent Biologika. Die meisten Patienten (80%) der indolenten Gruppe und 15 Prozent der gesamten Kohorte benötigten zu keinem Zeitpunkt eine Intensivierung der Therapie. Das bedeutet, dass eine substanzelle Gruppe nur eine milde oder keine Therapie während des Beobachtungszeitraums von 28 Monaten benötigte und einen stillen Krankheitsverlauf durchlebte. Damit bewahre eine gute Patientenstratifizierung nicht nur vor Unter-, sondern auch vor Übertherapie, so das Fazit der Autoren (2). «Daraus muss man schliessen, dass eine Top-down-Strategie für alle Morbus-Crohn-Patienten einer Übertherapie gleichkommt», betonte Rogler. Eine Step-up-Strategie für milde, moderate und schwere chronisch entzündliche Darmerkrankungen fasste er in einem Algorithmus zusammen, der gemeinsam von einer Schweizer Expertengruppe erarbeitet wurde (Abbildung).

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Leichter bis moderater Morbus Crohn erst mit konventioneller Therapie behandeln.
- ▶ Die konventionelle Therapie sollte immer optimiert werden, bevor ein Therapiewechsel erfolgt. Dazu gehört zum Beispiel für die Thiopurin-Therapie eine Messung der 6-TGN-Spiegel.
- ▶ Die Entscheidung für Biologika sollte rechtzeitig getroffen werden.
- ▶ Es gibt kein Biologikum der ersten Wahl für alle. Die Wahl richtet sich nach Begleiterkrankungen, Alter, Infektionsrisiko, Schwere und Befall der chronisch entzündlichen Darmerkrankung.
- ▶ Bei Wirkungsverlust auch bei Biologika einen Optimierungsversuch starten, bevor ein Wechsel erfolgt.
- ▶ Nach Erreichen der Remission eine Rückfallprävention einrichten.

Optimieren vor Stufenwechsel

Bevor die nächste Therapiestufe mit Biologika zum Einsatz kommt, empfiehlt Rogler, eine mögliche Verbesserung der bestehenden Therapie durch Optimierung herbeizuführen. Wird beispielsweise Budesonid anstelle von systemischen Kortikosteroiden eingesetzt, sind die steroidabhängigen Nebenwirkungen schwächer (3). Dies, weil oral verabreichtes Budesonid einen 90-prozentigen First-Pass-Effekt in der Leber aufweist und nur 10 Prozent des Wirkstoffs in den gesamten Körper gelangen. Budesonid wirkt also im Darm und wird dann grösstenteils in der Leber inaktiviert. Einen Versuch wert sei auch die lokale Verabreichung von Budesonid als Schaum oder Einlauf bei Dickdarm-Crohn, so Rogler, auch wenn sie eigentlich nur bei Colitis ulcerosa zugelassen seien.

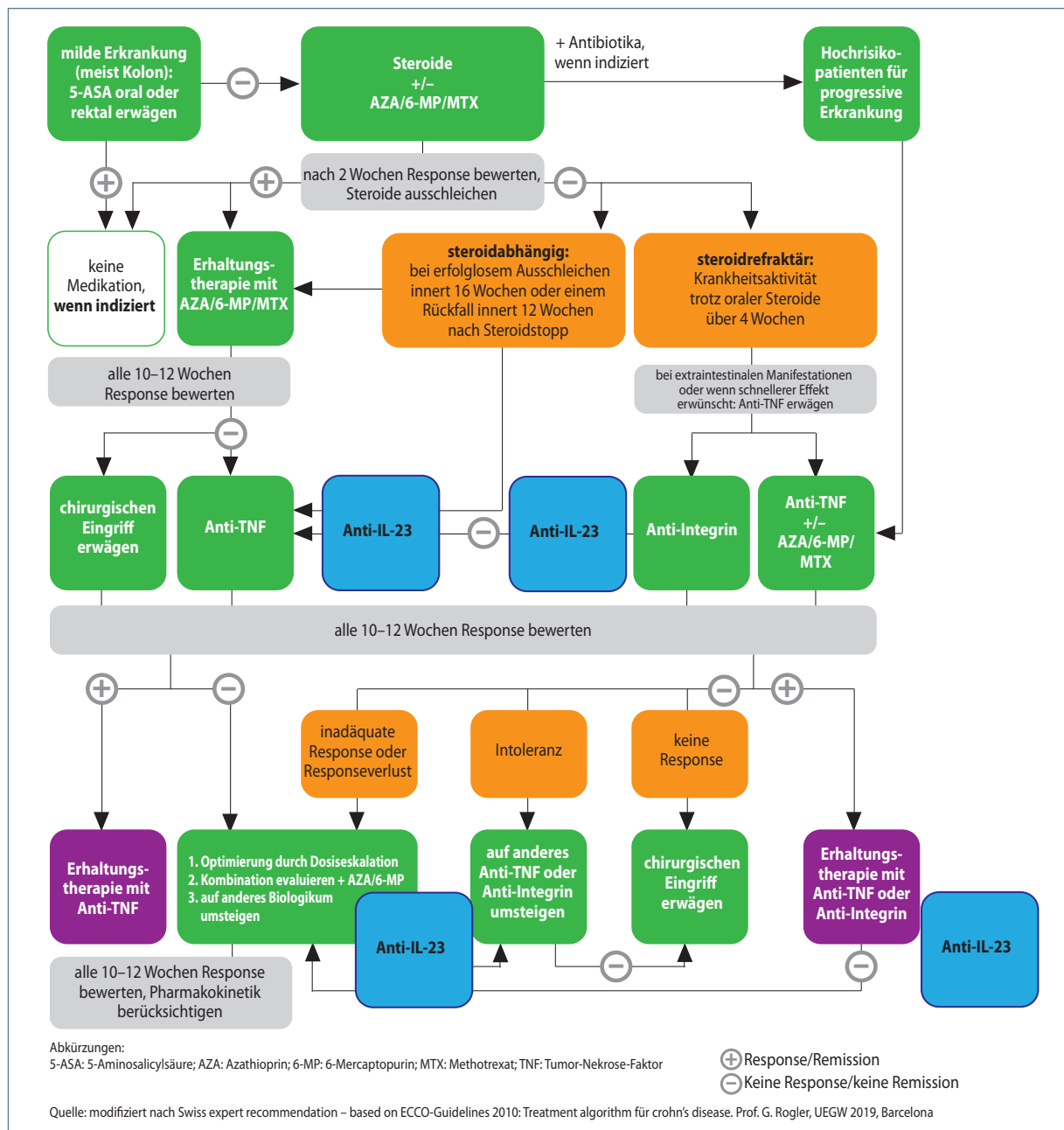


Abbildung: Schweizer Algorithmus zur Behandlung des luminalen Morbus Crohn (ohne Fisteln)

Sind Thiopurine im Einsatz, so besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (4). Eine Azathioprin-Standarddosis von 2 bis 2,5 mg/kg kann bei ungenügender Wirkung erhöht werden, so auch die Standarddosis 6-Mercaptopurin 1 bis 1,5 mg/kg. Ein Wirkspiegel von 230 bis 260 pmol Thiopurinmetabolite (Thioguanin nukleotid, TGN)/ 8×10^8 Erythrozyten sollte erreicht werden. Werde Azathioprin nicht vertragen, könne auch ein Wechsel auf 6-Mercaptopurin eine Option sein, so Rogler.

Mit der Messung nach 4 Wochen lassen sich ausserdem Non-adhärenz, Unterdosierung, Shunting und Wirkungslosigkeit voneinander unterscheiden, sodass die entsprechenden Massnahmen eingeleitet werden können, ohne erst 12 Wochen abwarten zu müssen (5).

Auch bei Methotrexat sei eine Dosis-Wirkungs-Beziehung anzunehmen: Dosen unter 15 mg seien bei chronisch entzündli-

chen Darmerkrankungen ineffektiv, und mehr als die Hälfte der Patienten, die mit 15 mg rückfällig würden, könnten mit einer Dosisescalation auf 25 mg eine anhaltende Remission erreichen, erklärte Rogler. Auch höhere Dosierungen bis zu 35 mg seien möglich, limitierend sei die Verträglichkeit.

Biologika: Mit welchem beginnen?

Weil direkte Vergleichsstudien zur Beantwortung dieser Frage fehlen, muss auf Metaanalysen zurückgegriffen werden, die die Remissionsraten der Biologika miteinander vergleichen.

Bei biologikanaiven Patienten ist gemäss einer Network-Metaanalyse die Wahrscheinlichkeit für eine Remission nach Induktion mit Infliximab mit 52,7 Prozent am höchsten. In der Erhaltungstherapie sinkt die Remissionsrate auf 45,7 Prozent aufgrund der Antikörperbildung gegen Infliximab. Die Wahr-

scheinlichkeiten für eine Remission nach Induktion und Remissionserhalt liegen für Adalimumab bei 41,8 und 57,4 Prozent, für Certolizumab bei 20,5 und 38,3 Prozent, für Vedolizumab bei 33,7 und 37,7 Prozent sowie für Ustekinumab bei 34,2 und 35,8 Prozent (6). Bei Vedolizumab und Ustekinumab sind die Remissionsraten über die ganze Therapie konstant.

Bei Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn und Biologikaerfahrung beziehungsweise bereits erfolgter Anti-TNF-Therapie (meist Infliximab) scheint die Remissionsinduktion unter Adalimumab und Ustekinumab gemäss einer weiteren Network-Metaanalyse am aussichtsreichsten zu sein (7).

Bei etwa einem Drittel der Patienten tritt unter einem Anti-TNF im Therapieverlauf ein Responseverlust auf. In diesem Fall besteht mit einer Optimierung beziehungsweise einer Intervallverkürzung gemäss Rogler eine intakte Chance auf eine Wiedererlangung der Wirkung (8).

Was sollte das Ziel einer Behandlung sein?

Die klinische Remission kann ein realistisches Ziel sein. Die Mukosaheilung als Remissionsziel, wie in vielen Studien verwendet, wird gemäss Rogler mit Biologika nur selten erreicht. Nach einer chirurgisch induzierten Remission dagegen sei es das Ziel, einen Rückfall zu verhindern. Hier habe in einer kürzlich publizierten Cochrane-Network-Metaanalyse von 20 randomisiert kontrollierten Studien 5-ASA die beste Evidenz für eine Rückfallprävention gezeigt (9), so Rogler abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Therapy update: Practical algorithms in Crohn's disease – optimization when possible». United European Gastroenterology Week (UEGW) 2019, 21. bis 23. Oktober in Barcelona.

Referenzen:

1. Coward S et al.: Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis: Republished. *Inflamm Bowel Dis* 2017, May 1; 23: E26–E37. doi: 10.1097/MIB.0000000000001158.
2. Burisch J et al.: Course of indolent crohn's disease in a prospective European population-based inception cohort with five years follow-up. Abstract OP062, präsentiert an der UEG-Week 2019 in Barcelona.
3. Seow CH et al.: Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD000296.
4. Prefontaine E et al.: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000545.
5. Garry RB et al.: Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastro Hepatol* 2005; 20: 1149–1157.
6. Singh S et al.: Network meta-analysis to inform positioning of biologics in patients with Crohn's disease: Promise and perils. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019; 38–39: 101614.
7. Singh S et al.: Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 394–409.
8. Ben-Horin S et al.: Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 987–995.
9. Iheozor-Ejiofor Z et al.: Interventions for maintenance of surgically induced remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD013210.