

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Einmal Biologika immer Biologika?

Biologika sind seit fast 20 Jahren fester Bestandteil der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Dabei stellt sich immer wieder die Frage, ob eine Dauerbehandlung der CED-Patienten nötig ist, oder ob „Exit-Strategien“ existieren.

Das Ziel einer Biologika-Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist es, die Patienten möglichst schnell und nachhaltig in eine Krankheitsremission zu bringen und diesen Zustand langfristig aufrechtzuerhalten. Dies schließt die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen, Verringerung stationäre Aufenthalte und möglichst Vermeidung operativer Eingriffe ein. Generelle Empfehlungen für einen Stopp einer Biologika-, insbesondere für eine TNF α -Antikörpertherapie gibt es bisher nicht. Nach klinischen Beobachtungen liegt das Risiko für ein Rezidiv nach Absetzen einer solchen Behandlung nach einem Jahr bei 30–40%, nach zwei Jahren bei mehr als 50%.

Anamnese und Diagnostik

Im Januar 2008 stellte sich eine damals 30-jährige Frau in unserer Praxis vor. Sie klagte seit sechs Wochen über starkes Augenbrennen und massive Gelenkschmerzen, begleitet von schmerzhaften roten Hautläsionen an den unteren Extremitäten. Sie hatte zuerst einen Augenarzt, dann einen Rheumatologen aufgesucht und erschien jetzt in der Praxis zur – quasi notfallmäßigen Koloskopie – da seit drei Wochen massive Durchfälle (> zehn Stühle) ohne Blutbeimengungen begleitet von Tenesmen aufgetreten waren. In den letzten Wochen hatte sie 4 kg Körpergewicht (KG) abgenommen. Bei der Koloskopie im Januar 2008 fanden sich im Rektum aphtoide Läsionen und im Sigma multiple tiefe, zum Teil auch flächenhafte Ulzerationen. Im Übergang zum Colon descendens stellte sich eine entzündliche Engstellung ein, die wegen Perforationsgefahr zum Abbruch der Untersuchung führte (►Abb. 1a–c). Es wurden Biopsien genommen. Im Brief an den Hausarzt stellten wir folgende Diagnose: Bild eines fulminanten Morbus Crohn (MC) mit extraintestinalen Manifestationen (Iridozyklitis, Erythema nodosa und enteropatische Arthropathie).

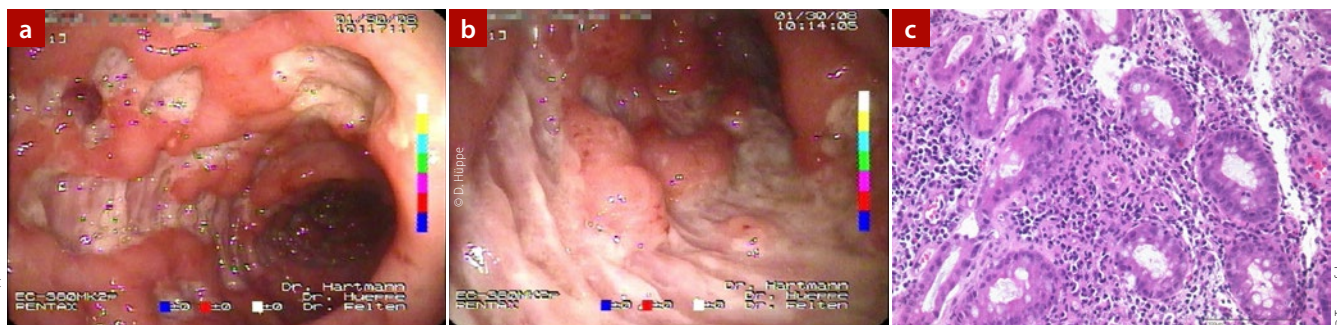
Therapie

Im Anschluss an die Untersuchung haben wir die Patientin ausführlich über die Diagnose beraten und sofort eine Behandlung mit Steroiden empfohlen (60 mg Prednisolon) und auch eingeleitet: Gleichzeitig führten wir die obligatorischen Voruntersuchungen durch, um eine Therapie mit Infliximab beginnen zu können. Neben Laboruntersuchungen, dem Ausschluss einer infektiösen Darmerkrankung und einem Tine-Test bedurfte es der Antragstellung bei der Krankenkasse für eine solche Therapie, da die Patientin privat versichert war. Die Therapie mit Infliximab erfolgte Mitte Februar. Der klinische Status vor Therapiebeginn: 53 kg KG, 170 cm Größe, Nichtraucherin, druckschmerzhaftes Abdomen, gerötete Gelenke (Knie- und Sprunggelenke) ohne Ergussbildung. Hb 10,8 g/dl, Thrombos 600 Tsd./ μ l, GPT 73 U/ml, CHE 2,9 kU/l, AP 110 U/l, CRP 46 (Norm > 5 mg/dl), CDAI 346.

Bereits 14 Tage nach Therapiebeginn sistierten die Diarrhöen, der CDAI sank auf 121. Die Steroide wurden ausgeschlossen und eine Therapie mit Azathioprin (AZA) begonnen, um diese gegebenenfalls als Monotherapie zum Remissionserhalt fortzusetzen. Trotz Steroid-Schutzes kam es bei der vierten Infliximab-Infusion zu einer heftigen allergischen Reaktion, die zum Behandlungsstopp mit Infliximab führte. Die Therapie wurde mit Adalimumab fortgeführt. Die Patientin erreichte innerhalb von drei Monaten eine komplette klinische Remission, der Hb und das CRP waren normalisiert. Mitte September konnte nun eine komplette Koloskopie durchgeführt werden. Es zeigte sich eine endoskopische und histologische Vollremission.

Weiterer Verlauf

Wie nun weitermachen? Wir waren sehr beeindruckt vom klinischen und endoskopischen Schweregrad des ersten Schubs



1 Koloskopie 2008. a: Im Rektum aphtoide Läsionen und im Sigma multiple tiefe, teils flächenhafte Ulzerationen. b: Im Übergang zum Colon descendens eine entzündliche Engstellung (Perforationsgefahr). c: Histologie 2008: deutliche Entzündung der Kolonschleimhaut mit Kryptenabszessen und basaler Lymphoplasmazytose. Morbus Crohn.



© D. Hüppe (2)

© Tannapfel

2 Kontrollkoloskopie 2019. Endoskopisch komplette Remission. Neben größeren narbigen Veränderungen der Schleimhaut (a) zeigten sich einzelne Pseudopolypen (b) als Residuen der chronischen Erkrankung. c: Koloskopiebefund Histologie 2019: entzündungsfreie Kolonschleimhaut

und von den multiplen extraintestinalen Manifestationen, die sich mittlerweile komplett zurückgebildet hatten. Deshalb schlugen wir der Patientin eine Weiterbehandlung mit Adalimumab und AZA (100 mg) vor. Diese führte zu „trockener Haut“ und einem Exanthem im Bereich der Bauchdecke, das vom Hautarzt erfolgreich lokal behandelt wurde. Im Januar 2009 traten akut Durchfälle, Bauchschmerzen und Fieber auf. Eine kurzfristige Adalimumab- und AZA-Pause erbrachte rasch eine Besserung, sodass diese Beschwerden als infektsbedingt gedeutet wurden. Die immunmodulierende Therapie wurde nach 14 Tagen wieder aufgenommen und führte zu langfristiger Remission. Die Patientin war körperlich nicht mehr beeinträchtigt und kontinuierlich berufstätig. Im weiteren Verlauf berichtete sie aber über vermehrte Infektanfälligkeit, was zum Absetzen von AZA Anfang 2010 motivierte. Bis zu diesem Zeitpunkt hatten wir sinnvolle Impfungen nachgeholt und ein regelmäßiges Hautkrebscreening empfohlen. Ende 2010 entfernten Hautärzte die ersten Basaliome, bis heute wurden multiple Basaliome exzidiert. Klinisch war die Patientin weiterhin in Remission. Ein Calprotectin-Monitoring erbrachte Werte von 80–150 µg/ml. Da die Patientin über eine Schwangerschaft nachdachte, reduzierte sie selbst die Adalimumab-Dosis auf ein dreiwöchentliches Intervall. Hierunter kam es jedoch – ohne jegliche Klinik – zu einem Anstieg des Calprotectins auf 2.100 µg/ml, was zur Rückkehr zu einer 14-täglichen Behandlung motivierte.

Schwangerschaft

Ende 2012 heiratete die Patientin und wollte nun definitiv schwanger werden. Deshalb ließ sie sich zu einer koloskopischen Kontrolle motivieren. Diese zeigte makroskopisch und histologisch eine komplette Remission des MC. Der im Zusammenhang mit der Koloskopie bestimmte Calprotectin-Wert betrug 165 µg/ml. Im Oktober 2014 wurde die Patientin schwanger, setzte die Adalimumab-Therapie ab und gebar einen gesunden Jungen. Im Anschluss machte die junge Mutter mehrere Infekte – parallel zum Kind – durch, ohne dass es zu einem Rezidiv des MC gekommen wäre. Calprotectin war im weiteren Verlauf nicht erhöht. Bei einer erneuten Kontrollkoloskopie im Februar 2019 zeigte sich – fünf Jahre nach Beendigung der Biologika-Therapie – und ohne sonstige Therapiemaßnahmen endoskopisch und histologisch eine komplette Remission der Erkrankung. Neben größeren narbigen Veränderungen der Schleimhaut waren einzelne Pseudopolypen als Residuen der chronischen Erkrankung zu erkennen (►Abb. 2a–c).

Fazit für die Praxis

Eine generelle Exit-Empfehlung für den Stopp einer TNF- α -Antikörpertherapie gibt es bisher nicht. Ein besonders hohes Risiko für ein Rezidiv scheint dann gegeben, wenn die Dosis der TNF- α -Therapie im Behandlungsverlauf eskaliert werden muss. Eine Schwangerschaft, nicht kontrollierbare Nebenwirkungen oder ein dezidiertes Patientenwunsch können zur Beendigung der Therapie zwingen. Bei einem Fistelleiden und Therapieansprechen sollte die Anti-TNF-Therapie möglichst nicht beendet werden, da ein Rezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden kann. Ein geringeres Rezidivrisiko besteht offensichtlich bei langfristiger und tiefer Remission. Dies bestätigt auch unser Fall. Durch ein weiteres regelmäßiges Monitoring über Calprotectin und gelegentliche Endoskopien kann frühzeitig ein Rezidiv entdeckt und eine rasche Behandlung eingeleitet werden. Nach Beendigung einer immunmodulierenden Therapie sollte ein hautärztliches Screening fortgesetzt werden. Das einmal entstandene Basaliomrisiko besteht offenbar lebenslang.

Literatur:

1. Preiß JC et al. Aktualisierte S3-Leitlinie–„Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. AWMF-Registriernummer: 021–004. Z Gastroenterol 2014;52:1431–84



Dr. med. Dietrich Hüppe

Co-Sprecher Fachgruppe KRK des bng
Vorstand Stiftung Lebensblicke
Wissenschaftlicher Leiter des DHC-R
c/o Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis
Wiescherstraße 20, 44623 Herne
E-Mail: hueppe.herne@t-online.de



Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel

Institut für Pathologie
Ruhr-Universität Bochum
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
E-Mail: andrea.tannapfel@pathologie-bochum.de