

*Chronisch entzündliche Darmerkrankung***Tipps für eine bessere IBD-Therapie**

Die Therapieoptionen bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung (IBD) sind inzwischen vielfältig, doch wollen diese richtig eingesetzt werden. Was dabei beachtet werden kann und was vermieden werden soll, erklärte Prof. Stephan Vavricka, Zentrum für Gastroenterologie und Hepatologie, Zürich.

**5-ASA bei Colitis ulcerosa immer noch State-of-the-Art**

Viel hilft viel. Das gilt im Fall von Mesalazin (syn. 5-Acetylsalicylsäure, 5-ASA) in der Therapie der Colitis ulcerosa. Eine bereits ältere Studie zeigte für die doppelte Dosis (4,8 g/d) einen signifikant höheren Anteil an Patienten (72 vs. 58%) mit einer Verbesserung nach 6 Wochen im Vergleich zu einer Dosis von 2,4 g/d (1). Das bedeutet, dass sich eine Steigerung der Dosis bei Patienten in einem Schub lohnen könnte, so Vavricka. Des Weiteren lohne es sich auch, eine orale 5-ASA-Therapie mit einer rektalen 5-ASA-Therapie zu kombinieren. Die Ansprechraten liegen unter der Kombination bei etwa 90% nach 6 Wochen, während mit einer rektalen Therapie etwa 60% beziehungsweise mit einer oralen Therapie gegen 40% erreicht werden (2).

Bei einer linksseitigen Colitis ulcerosa empfiehlt sich eine Therapie mit Klysmen und Schäumen, sie kommen laut Referent bis zur linken Kolonflexur. Die Einwirkzeit beträgt 20 Minuten.

**Biologika bei Morbus Crohn**

Für die Therapie des Morbus Crohn sind Adalimumab, Risankizumab, Ustekinumab und Vedolizumab zugelassen\*. Die Ansprechraten dieser Biologika in der Induktionstherapie liegen bei etwa 60%, wie Vavricka erklärte. Für die Entscheidung, mit welchem Biologikum die Therapie begonnen werden soll, müssen Metaanalysen und Vergleichsstudien herangezogen werden. In der Phase-IIIb-Nicht-Unterlegenheits- bzw. Überlegenheitsstudie SEQUENCE wurde Risankizumab mit Ustekinumab verglichen.

Dabei erreichten unter Risankizumab 58,6% der Patienten nach 24 Wochen eine klinische Remission versus 39,5% unter Ustekinumab. Zu einer endoskopischen Remission kam es nach 48 Wochen bei 31,8% der Patienten aus der Risankizumabgruppe und bei 16,2% unter Ustekinumab (3). Weil Vergleichsstudien nach wie vor rar sind, werden Studien inzwischen häufig in «Netzwerk-Metaanalysen» miteinander verglichen. Problematisch sind dabei die unterschiedlichen Endpunkte der Studien, die im Lauf der Zeit verwendet wurden, so Vavricka. Je neuer das Medikament, desto mehr und strengere klinische Endpunkte kamen hinzu. In einer solchen Netzwerk-Metaanalyse schnitt Risankizumab (600 mg) hinsichtlich der Remissionsinduktion bei biologikanaiven Patienten am besten ab, gefolgt von Infliximab, Adalimumab und Ustekinumab und weiteren. Bei Patienten mit Biologikavorthherapie zeigte Risankizumab (600 mg) den besten Effekt, dicht gefolgt von Upadacitinib, Risankizumab und Adalimumab (4).

**Biologikawahl bei Colitis ulcerosa**

Auch für die Therapie der Colitis ulcerosa gibt es immer mehr neue Biologika. Mirikizumab als das neueste verfügbare Biologikum sticht laut Vavricka deshalb hervor, weil in der Zulassungsstudie neben Ansprechraten und Remission auch der Stuhldrang als ein zusätzlicher klinischer Endpunkt definiert war. Bei Patienten mit Colitis ulcerosa ist das ein sehr störendes Krankheitssymptom, das ihren Bewegungsradius stark einschränken kann, wie Vavricka erklärte. Die Studie hat gezeigt, dass unter dieser Therapie verglichen mit Placebo neben den anderen klinischen Endpunkten auch der Stuhldrang signifikant besser wurde (5). Ein neues, ebenfalls interessantes orales Medikament ist Ozanimod, bereits bekannt aus der Therapie der Multiplen Sklerose. Es wird bei Patienten mit Colitis ulcerosa eingesetzt, die auf konventionelle Therapien oder Biologika ungenügend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es erreicht laut Vavricka ebenfalls gute Ansprech- und Remissionsraten (6).

**Nutzen und Risiken von Biologika und Small Molecules bei IBD**

Je lokaler ein Medikament wirkt, als umso sicherer kann es gelten. Unter den Biologika ist deshalb der Einsatz jener Vertreter am sichersten, die nur im Darm wirken und daher auch nicht besonders immunsuppressiv sind. Dazu gehören ge-

**KURZ UND BÜNDIG**

- Eine orale 5-ASA-Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa sollte genügend hoch dosiert sein und idealerweise mit einer topischen Therapie kombiniert werden.
- Fatigue ist bei IBD-Patienten wesentlich häufiger als bei Gesunden. Deshalb danach fragen.
- Intravenöses Eisen sollte bei IBD-Patienten bevorzugt werden.
- Die Ileozökalresektion ist kein Therapieversagen, sondern eine valable Therapieoption.
- Breitspektrumpenicilline können IBD-Schübe auslösen.

mäss Vavricka Vedolizumab, Ustekinumab, Risankizumab und Mirikizumab.

### Chirurgie als mögliche Option

Bei Patienten mit Morbus Crohn sollte die Darmresektion nicht als Ultima Ratio gelten, so Vavricka. Denn eine Real-World-Studie spiegelt ein anderes Bild wider. In der bevölkerungsbasierten Kohortenstudie wurden zwei Gruppen während 15 Jahren nachverfolgt, die eine mit Ileozökalresektion, die andere unter Therapie mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern. Es zeigte sich, dass die Operierten ein um 33% tieferes Risiko für Nebenwirkungen hatten und die Hälfte von ihnen nach fünf Jahren immer noch keine Therapie benötigten (7). Diese Daten zeigen, dass die Ileozökalresektion bei Crohn-Patienten mit limitiertem Befall eine valable Option sein kann, so Vavricka.

### IBD betrifft nicht nur den Darm

Viele Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entwickeln auch extraintestinale Symptome (z.B. an Augen, Mund, Gelenken), aber auch Fatigue als eine der Folgen der systemischen Inflammation. Daten der SwissCohort Study zeigen, dass über die Hälfte der IBD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen über eine signifikante Müdigkeit berichten (55 vs. 35%). Bei einem Drittel der IBD-Patienten beeinträchtigte die Fatigue die täglichen Aktivitäten im Vergleich zu 19,6% bei den Kontrollen. Fatigue ist demnach bei Patienten mit IBD häufiger und schwerwiegender als bei Personen ohne IBD, so das Fazit der Studie (8). Als Risikofaktoren für eine Fatigue bei IBD zeigten sich dabei weibliches Geschlecht, jüngeres Alter bei Diagnose, kürzere Krankheitsdauer, nächtlicher Durchfall, niedriges Bildungsniveau und Symptome von Depression und Angst (8).

Wenn IBD-Patienten über eine ausserordentlich starke Müdigkeit berichten, sollte deshalb nach einer aktiven Entzündung gesucht werden. Der Vollständigkeit halber sind aber auch Anämie und Eisen- und Vitaminmangel (z.B. Vitamin D, B12, Thiamin) abzuklären und ist an mögliche müdigkeitsfördernde Therapien und Medikamente wie z.B. Kortikosteroide und Thiopurine zu denken. Des Weiteren können auch post-infektiöse Stadien (z.B. nach Epstein-Barr-Virusinfekt, Long-COVID) eine Müdigkeit unterhalten sowie eine schlechte Schlafqualität (z.B. von nächtlichen Durchfällen) oder Komorbiditäten (z.B. Zöliakie, Diabetes, Hypothyreose, Depression, Nieren-, Herz-, Atemwegs- und Leberfunktionsstörung) (9). Liegt ein Eisenmangel vor, sollte dieser eher intravenös supplementiert werden als oral, empfahl Vavricka. Gemäss Hinweisen aus älteren Daten könnte orales Eisen die Aktivität der IBD verstärken, was bei intravenöser Gabe dagegen nicht der Fall ist (10,11). Zudem ist die Wirkung von intravenösem im Vergleich zu oralem Eisen bei IBD-Patienten einer Metaanalyse zufolge besser (12), was sich auch im Konsensuspapier der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) niedergeschlagen hat, wonach bei Eisenmangel eine intravenöse Eisensupplementation als Erstlinientherapie erfolgen soll (13).

### Cave Schubauslöser

Allgemein bekannt ist, dass bei IBD-Patienten nicht steroidale Antirheumatika zu vermeiden sind, weil sie einen Krankheitsschub auslösen können. Weniger bekannt sei wahrscheinlich, dass auch Antibiotika Schübe induzieren können, so der Referent. Eine Registerstudie in Dänemark mit Schweizer Beteiligung fand bei IBD-Patienten eine erhöhte schubbedingte Rate von Hospitalisierungen oder Kortikosteroidtherapien, wenn diese zuvor eine Therapie mit Antibiotika, vor allem Betalaktamen, erhalten hatten (14). □

Valérie Herzog

Quelle: «Chronisch entzündliche Darmkrankheiten für den Hausarzt», FOMF WebUp, 21. Mai 2024

\* Die Zulassung von Upadacitinib in dieser Indikation erfolgte nach dem Vortrag.

Referenzen:

- Hanauer SB et al.: Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2478-2485. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00248.x.
- Safdi M et al.: A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1867-1871.
- Peyrin-Biroulet L et al.: Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2024;391(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa2314585.
- Barberio B et al.: Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2023 Feb;72(2):264-274.
- D'Haens G et al.: LUCENT Study Group. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2023 Jun 29;388(26):2444-2455.
- Danese S et al.: Efficacy and safety of approximately 3 years of continuous ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: interim analysis of the true north open-label extension. *J Crohns Colitis.* 2024;18(2):264-274. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad146.
- Agrawal M et al.: Early ileocecal resection for crohn's disease is associated with improved long-term outcomes compared with anti-tumor necrosis factor therapy: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2023 Oct;165(4):976-985.
- Schreiner P et al.: Fatigue in inflammatory bowel disease and its impact on daily activities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Jan;53(1):138-149.
- Keefer L et al.: How should pain, fatigue, and emotional wellness be incorporated into treatment goals for optimal management of inflammatory bowel disease? *Gastroenterology.* 2022;162(5):1439-1451.
- de Silva AD et al.: Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1097-1105. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02700.x.
- Erichsen K et al.: Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(9):1058-1065. doi:10.1080/00365520510023198.
- Lee TW et al.: Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(3):267-275. doi:10.1016/j.crohns.2011.09.010.
- Dignass AU et al.: European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211-222. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv009.
- Lo B et al.: Specific antibiotics increase the risk of flare-ups in patients with inflammatory bowel disease: results from a danish nationwide population-based nested case-control study. *J Crohns Colitis.* 2024;18(8):1232-1240. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae027.