2 DFP-PUNKTE

Lernziel:
- Verstehen und praxisnahes Umsetzen des Treat-to-Target(T2T)-Konzepts bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)
- Routinemäßige Anwendung von Biomarkern anhand des fäkalen Calprotectins zur Diagnostik und zum Therapiemonitoring – Real-Life-Anwendung von Studiendaten
- Anwendung weiterer diagnostischer Modalitäten (Ultraschall, MRT) zum Therapiemonitoring und zur Evaluation des Therapieerfolges
- Verständnis aktueller, progressiver Therapiekonzepte bei CED

Das Treat-to-Target-Konzept bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Fact Box

Publiziert: November 2020, gültig bis November 2023
Quelle: diePUNKTE Gastroenterologie 2/20, S. 3–9
Test absolviert: 301 (Stand: 31. März 2021)

AUTOREN

Ing. Mag. Dr. Christian Kienbacher[1]
ao. Univ.-Prof. Dr. Walter Reinisch[2]

[1] Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt, Innere Medizin II
[2] Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) handelt es sich um chronisch progressive, teils klinisch remittierende, teils kontinuierlich aktive Erkrankungen. Strikturen, Fistelbildungen und Abszesse sind bekannte Komplikationen des MC. Bei der CU besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms (wie auch bei kolonischem MC), Narbenbildungen, Pseudopolypen und Stenosen, die einen Funktionsverlust des Kolons und damit Inkontinenz nach sich ziehen können.
Operationen bei CU führen zu Ileostoma oder ileo-analen Pouches, wobei auch Letztere mit erhöhten Stuhlfrequenzen und Kontinenzproblemen verbunden sein können. Insgesamt gilt es den operativen Verlust von großen Darmabschnitten bis zur totalen Kolektomie bei der CU zu vermeiden. Demgegenüber kann bei MC eine entsprechende OP (z. B. von Stenosen) zum richtigen Zeitpunkt über längere Zeit zu guter Lebensqualität und reduziertem Immunsuppressiva-Bedarf führen. Bei der CU ist die totale Kolektomie auch heute noch ein kurativer Therapieansatz, der bei schwerster CU und/oder multifokalen Dysplasien nicht unnötig verzögert werden sollte.

Deshalb sind eine konsequente, rasche Diagnostik, der frühzeitige Einsatz wirksamer Medikamente und das kontinuierliche therapeutische Monitoring der inflammatorischen Aktivität des Darms mittels Biomarkern zur Therapieoptimierung und Komplikationsvermeidung sowie eine regelmäßige Darmkrebsvorsorge bei kolonischer IBD (CU und kolonischer MC) essenziell.

Um den natürlichen destruierenden Krankheitsverlauf dieser Erkrankungen zu beeinflussen, wurden die Therapieziele in den letzten Jahren grundlegend abgeändert. Im Gegensatz zum früher gängigen traditionellen Ansatz, eine klinische Remission (die alleinige Resolution klinischer Beschwerden) und Kortisonfreiheit zu erreichen und erst bei Verlust der klinischen Beschwerdefreiheit im Erkrankungsverlauf stufenweise mit Immunsuppressiva und Biologika zu therapieren („Step-up"), werden Biologika im „Top-down"-Paradigma bereits frühzeitig bei moderater bis schwerer Krankheits- ▸

Fotos: privat

aktivität, die sich auch über das endoskopische Bild und erhöhte Biomarker darstellt, zur Vermeidung von Komplikationen eingesetzt. Dabei besteht die Gefahr beim traditionellen „Step-up"-Ansatz, die organische Krankheitsprogression zu übersehen, da rein nach subjektiven klinischen Symptomen therapiert wird und diese die entzündliche Aktivität nicht ausreichend abbilden. Effektive Therapie wird dadurch verspätet eingesetzt, wenn Komplikationen möglicherweise nicht mehr reversibel sind.[1, 2]
Dementsprechend wurden auch die Therapieziele laufend weiterentwickelt. Der aktuell ultimativ zu erreichende Endpunkt soll die laufend gut evaluierte „mukosale Heilung" sein, um ein „Undertreatment" der Patienten zu vermeiden. Die „mukosale Heilung" soll mittels endoskopischem Bild dargestellt und mittels objektiver Biomarker monitiert werden.

Treat-to-Target in der Gastroenterologie

Bereits 2015 wurde im STRIDE-Konsensus[3] das „Treat-to-Target"-Konzept als „(early) goal-directed therapy" von den rheumatischen Erkrankungen[4] übernommen und für CED implementiert. Primär war weiterhin die subjektive Symptomfreiheit des Patienten als wesentliches Therapieziel definiert. Das klinische Beschwerdebild wurde bisher mit dem Patienten besprochen („patient-reported outcomes" – PRO) und standardisierte Fragebögen zur laufenden Therapieevaluierung wurden verwendet, um das klinische Ansprechen zu beurteilen. Darüber hinaus sollte bei Kortisonfreiheit auch die mittels Endoskopie beurteilte mukosale Heilung, definiert als makroskopische Abwesenheit von Schleimhautläsionen, erreicht werden, da dies mit einem verbesserten Langzeit-Outcome assoziiert ist.
Das erklärte „Target" ist also die Kombination aus Resolution der Symptome und „mukosaler Heilung". Der Einsatz von Biomarkern zum Therapiemonitoring soll somit die Wahrscheinlichkeit, das Therapieziel „mukosale Heilung" zu erreichen, erhöhen. Das Erreichen dieses Ziel und ein entsprechendes Therapiemonitoring sollen mittels objektiver Biomarker und laufender endoskopischer Re-Evaluation erfolgen.

Definition „mukosale Heilung": Wie viel Ulkus darf sein?

Die Definition der „mukosalen Heilung" ist äußerst heterogen. Wie viel und ob überhaupt Schleimhautoberfläche mit Ulzera bestehen darf, ist letztlich nicht einheitlich definiert.
Zur Abschätzung und Dokumentation der Krankheitsaktivität werden bei CED verschiedene Scores verwendet. Diese reichen von der klinischen über die laborchemische bis zur endoskopischen Evaluation des aktuellen Krankheitsstatus *(https://www.igibdscores.it/en/index.html)*. Aufgrund der gegebenen Thematik beschränken sich die nachfolgenden Ausführungen auf die endoskopischen Scores.

In STRIDE wird für MC prinzipiell die Abwesenheit von Ulzera gefordert.
Für die endoskopische Evaluierung der Krankheitsaktivität bei MC wird in klinischen Studien häufig der „Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity" (CDEIS) herangezogen. Die Krankheitsremission wird mit einem CDEIS < 3 festgelegt, wobei sich manche Studien auch mit einem CDEIS < 4 begnügen; damit sind zwar tiefe Ulzerationen ausgeschlossen, die Schleimhaut ist aber nicht völlig ulkusfrei. Eine vereinfachte Version des CDEIS stellt der „Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease" (SES-CD) dar, welcher aktuell der bevorzugte Score der regulatorischen Behörden ist. Bei Letzterem wird die Remission mit einem Wert von 0–2 festgelegt. Man kann aus dem SES-CD alleine allerdings noch kein Vorhandensein von Ulzera ableiten, da es sich um einen Summenscore handelt. Zumindest kann aber gesagt werden, dass ein Score < 2 Ulzera ausschließt.
In Summe muss man sagen, dass die vorhandenen endoskopischen Scores für den MC in der Routine wenig geeignet sind. Sie dienen aber als Anregung, zumindest die Ausprägung der im Score verwendeten endoskopischen Merkmale in den einzelnen Segmenten als Befund festzuhalten – auf jeden Fall die Größe der Ulzera und den Prozentsatz an ulzerierter Oberfläche.

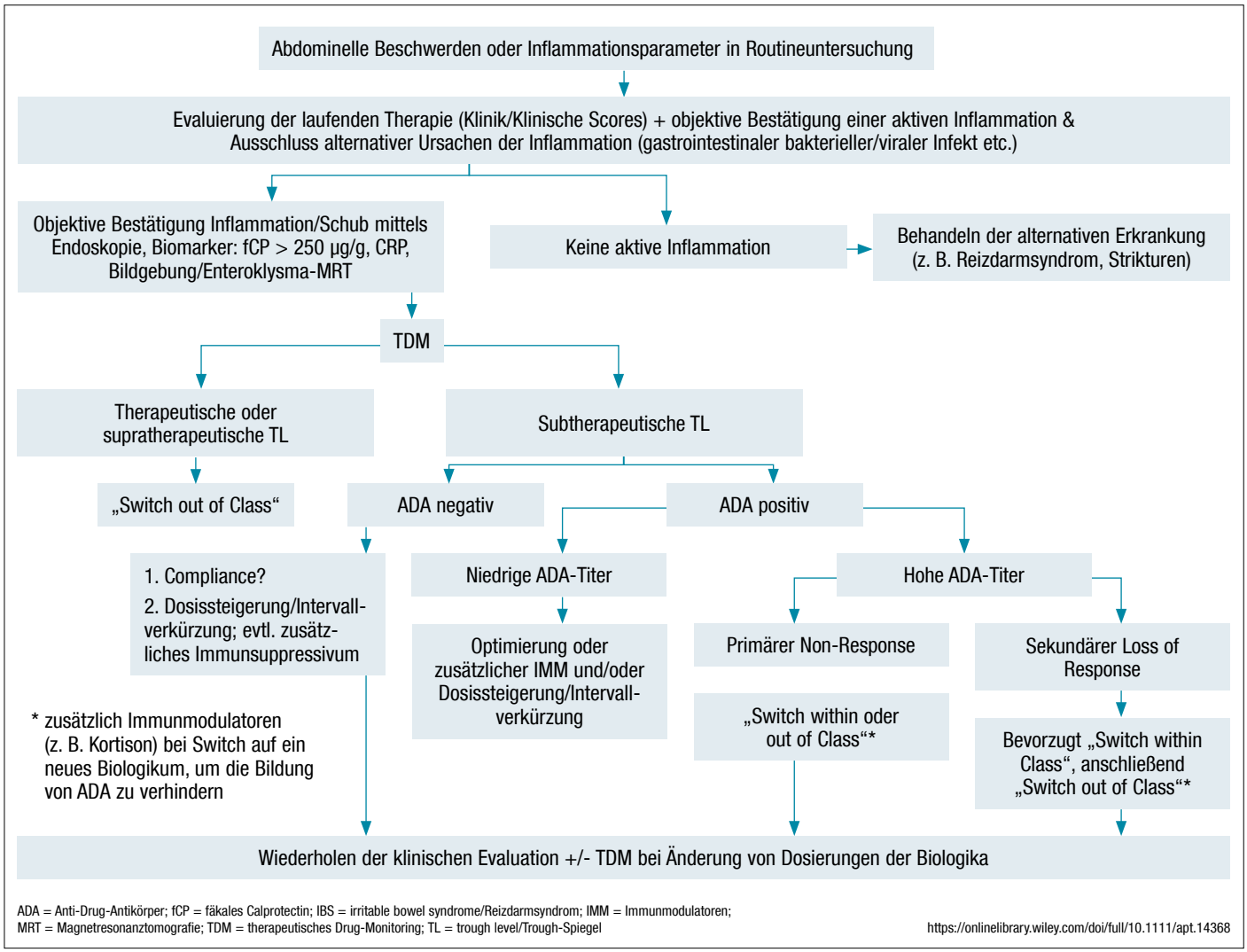
Die Aktivität der CU wird mittels MAYO-Score beurteilt. Im endoskopischen Subscore wird die Schleimhaut von 0 (normaler Befund oder inaktive Erkrankung) über 1 (milde Kolitis: Erythem) und 2 (moderate Kolitis: Erosionen, Friabilität) bis 3 (schwere Kolitis: Ulzerationen, spontane Blutungen) evaluiert. Derzeit werden als Therapieziel ein MAYO-Score ≤ 1 und anamnestisch (PRO) keine rektalen Blutabgänge und normale Stuhlgänge angestrebt, wenngleich bei den PROs alternative Ursachen auszuschließen sind.
Zuletzt besteht durchaus die Möglichkeit einer makroskopisch unauffälligen Schleimhaut, welche jedoch in der Histologie weiterhin Minimalläsionen aufweist. Einige Spezialisten überlegen daher konsequenterweise auch, die histologische Freiheit von Schleimhautläsionen zu fordern, um tatsächlich von „mukosaler Heilung" zu sprechen.

Insgesamt ist die Endoskopie – obwohl heute sehr niederschwellig verfügbar – natürlich eine zeitaufwendige, kostenintensive, mit potenziellen Komplikationen behaftete Untersuchung. Zusätzlich ist die notwendige Darmreinigung zur Vorbereitung für die Koloskopie für die Patienten unangenehm und belastend. Daher haben Biomarker eine zunehmend zentrale Rolle in der Diagnostik und Überwachung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Biomarker in der Diagnostik der CED

Zusätzliche objektive Messgrößen zur Abschätzung der Krankheitsaktivität, wie C-reaktives Protein (CRP), fäkales Calprotectin (fCP) und histologische Remission, waren in STRIDE bereits angeführt, aber noch nicht als Therapieziele definiert. Das Protein Calprotectin wird aus dem Zytosol von aktivierten neutrophilen Granulozyten durch die inflammierte Darmschleimhaut freigesetzt und hat selbst antimikrobielle Eigenschaften.[5] Im Stuhl gemessen, gilt fCP daher als Marker für die intestinale Entzündung, der mit dem endoskopischen Bild korreliert.[6–8] Bei CU korrelieren die erhöhten fCP-Werte besser mit der endoskopischen Aktivität als bei MC.[9]
fCP ist daher als zusätzlicher objektiver diagnostischer Baustein bei der Abklärung einer CED ein geeigneter Biomarker und kann aufgrund seiner Eigenschaften auch hervorragend

Abb. 1: Treat-to-Target mittels therapeutischem Drug-Monitoring bei CED



ADA = Anti-Drug-Antikörper; fCP = fäkales Calprotectin; IBS = irritable bowel syndrome/Reizdarmsyndrom; IMM = Immunmodulatoren; MRT = Magnetresonanztomografie; TDM = therapeutisches Drug-Monitoring; TL = trough level/Trough-Spiegel

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.14368

zum Therapiemonitoring eingesetzt werden. Es ist als starker Biomarker evaluiert, um einen klinischen Relapse vorherzusagen, und relevant für die objektive Beurteilung einer „mukosalen Heilung“ bei klinisch symptomfreien Patienten.[10] Liegt also ein erhöhter fCP- oder CRP-Wert in Zusammenschau mit einer zur CED passenden Klinik vor, ist zu erwarten, dass auch endoskopisch eine Krankheitsaktivität fassbar ist, da nur eine abgeheilte Schleimhaut keine Entzündungswerte hervorbringt. Beide Werte sind nicht spezifisch für die CED und können auch im Rahmen von gastrointestinalen Infekten erhöht sein.

Bei alleinigem Befall des Dünndarms im Rahmen eines MC kann fCP falsch negativ sein, vor allem im postoperativen Setting. Daher muss bei klinischem Verdacht eines Dünndarm-Crohn zusätzlich an die Durchführung eines Enteroklysma-MRT gedacht werden. Bei viralen und bakteriellen Entzündungen des unteren Gastrointestinaltrakts (Gastroenteritiden) ist das fCP ebenfalls erhöht und damit für den Zeitraum der Entzündung für die Diagnostik und Verlaufskontrolle einer CED ungeeignet.

fCP und CRP sollen daher im klinischen und individuellen Kontext sowie zusammen mit dem endoskopischen Bild betrachtet und bei Unklarheit wiederholt werden.

Therapiesteuerung mittels Biomarkern

In der CALM-Studie wurde für MC nachgewiesen, wie wichtig das Einbeziehen von entzündlichen Biomarkern in die laufende Evaluation des Therapieerfolges ist. Zusätzlich wurde gezeigt, dass eine entsprechende Therapieanpassung zu einem besseren endoskopischen Outcome für die Patienten führt.

In CALM wurden Patienten entweder in eine sogenannte „Tight Control“- (n = 122) oder eine klassische Behandlungsgruppe (= Clinical Management Arm – CMA; n = 122) randomisiert. Im „Tight Control“-Arm wurden die Patienten zusätzlich zum klinischen Standardmanagement mittels Biomarkern (CRP, fCP) monitiert.

Die Teilnehmer waren behandlungsnaiv sowohl für Immunsuppressiva als auch für Biologika. Die Probanden beider Gruppen erhielten Adalimumab in einer Dosis von 40 mg jede zweite Woche. Das Calprotectin sollte darunter dauerhaft unter 250 µg/g liegen. Bei Überschreiten der Calprotectin/CRP-Werte erfolgte eine Anpassung der Therapie, indem die Patienten einmal wöchentlich 40 mg Adalimumab erhielten. Blieb auch damit der Erfolg aus, wurde zusätzlich Azathioprin verabreicht. Nach 48 Wochen Beobachtungszeit erreichten 45,9 % der Patienten im Tight-Control-Arm eine endosko- ▸

pische makroskopische Remission, definiert anhand eines CDEIS < 4. In der klassisch behandelten Gruppe, die rein nach klinischen Krankheitssymptomen kontrolliert und behandelt wurde, erreichten 30,3 % (p = 0,01) diesen Endpunkt.[11]
Aufgrund dieser Landmark-Studie sollte das Einbeziehen objektiver Biomarker wie fCP und CRP in das Krankheitsmanagement nunmehr der klinische Standard sein.[12]

Therapeutisches Drug-Monitoring in der CED

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass auch das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) und die entsprechende Anpassung der therapeutischen Dosis von Infliximab nach einem entsprechendem Vorhersagemodell zielführend für die Serum-Medikamentenspiegel der Patienten sind. Aufgrund der hochgradig interindividuellen Infliximab-Serumspiegel könnte damit der Bildung von Antikörpern entgegengewirkt und ein höheres Therapieansprechen induziert werden.[13] Als Faktoren für eine erhöhte Clearance von Biologika wurden die Höhe des Serum-Albumins, das Geschlecht und das Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) identifiziert. Niedrige Infliximab-Serumspiegel haben einen hohen Vorhersagewert für schlechten Patienten-Outcome. TDM kann damit offensichtlich helfen, den Patienten-Outcome unter zielgerichteten Antikörpertherapien zu verbessern.[14] Konzepte der Kombination von Treat-to-Target und TDM bedürfen noch weiterer Entwicklung und Validierung.

Treat-to-Target auch für Colitis ulcerosa?

Genau genommen haben die vorgestellten Arbeiten das Biomarker-gesteuerte Krankheitsmanagement für MC evaluiert. Für die CU existieren solche Daten (noch) nicht. Die Kolitis ist jedoch ebenfalls chronisch inflammatorisch aktiv und der Krankheitsverlauf reicht bis zum Organverlust des gesamten Kolons. Es ist zu erwarten, dass CU-Subgruppen von einem T2T-Konzept vergleichbar mit dem für MC geäußerten profitieren. Dementsprechend wäre ein „Disease-Monitoring" mittels fCP für die CU ebenfalls sinnvoll. fCP wurde bei der CU mit dem endoskopischen Bild und dem histologischen Nachweis bestehender Inflammation korreliert und dem Auftreten eines endoskopischen Rezidivs assoziiert. Der Biomarker sollte bei optimaler Therapie unter 150 µg/g liegen. Diese Cut-off-Werte können sich je nach verwendetem fCP-Test/Methode geringfügig verschieben.[15–17]
Endoskopische Remission ist darüber hinaus mit signifikant reduzierten Operations- und Kolektomie-Raten, klinischer und kortisonfreier Remission und langfristiger mukosaler Heilung bei CU verbunden.[18–20]

Bildgebung für Verlaufsmonitoring und Therapiesteuerung

Zur initialen Diagnose und zum Erfassen von Lokalisation und Ausdehnung einer CED, zum Monitoring der Krankheitsaktivität und zur Prognoseabschätzung stellt die Darmsonografie am Patientenbett bzw. in der Ambulanz eine schnelle, nicht-invasive, kostengünstige und breit verfügbare Bildgebungsmodalität dar. Farbdoppler und Ultraschallkontrastmittel unterstützen dabei die Darstellung der lokalen Hypervaskularisation sowie einer erhöhten Perfusion der Mesenterialarterien. Eigenschaften einer aktiven CED, die mittels Ultraschall erfasst werden können, sind:

- Wanddicke (normal: terminales Ileum < 2 mm, Kolon < 3 mm)
- Detektion von Komplikationen (Abszesse, Strikturen, Fisteln, Stenosen +/- [Sub-]Ileus im Sinne direkter und indirekter Ileus-typischer sonografischer Zeichen wie prästenotische Dilatation, Pendelperistaltik und dergleichen)
- Hypervaskularisierung (vgl. Limberg-Score; siehe **Tab.**)
- mesenterielle Fettvermehrung

Tab.: CED – Limberg-Score Grad I–IV

Limberg I	verdickte Darmwand (echoarm, manchmal auch echoreiche Submukosa, z. T. Aufhebung der Schichtung), keine intramuralen Gefäße	keine Hyperämie
Limberg II	in der verdickten Darmwand kurzstreckige Gefäße nachweisbar	Hyperämie Grad I
Limberg III	langstreckige Gefäßabschnitte in einer homogen echoarm verdickten Wand	Hyperämie Grad II
Limberg IV	langstreckige Gefäße bis ins angrenzende Mesenterium	Hyperämie Grad III

aus: Limberg B, Z Gastroenterol. 1999 Jun;37(6):495–508

- Lymphknoten (reaktiv vergrößert)
- Aszites/freie abdominelle Flüssigkeit

Dabei wird ein Limberg-Score von ≥ 2 als pathologisch definiert.
Die kontrastmittelverstärkte Sonografie (CEUS) kann zusätzlich weitere Eindrücke hinsichtlich Inflammation liefern.
Neue Ultraschallmodalitäten wie der „acoustic radiation force impulse" (ARFI) zur Detektion und Quantifizierung von fibrotischem Gewebe/Darmabschnitten können möglicherweise dabei helfen, zwischen (chronisch) fibrotisch oder (akut) inflammatorisch bedingten Stenosen zu unterscheiden.[21]

STARDUST ist eine randomisiert kontrollierte Phase-IIIB-Studie, in der die Behandlung mit Ustekinumab, ebenfalls (vergleichbar mit CALM) eine T2T-Erhaltungsstrategie, mit Standard of Care verglichen wird. Hier wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben, zusätzlich zu den definierten Endpunkten im Studienverlauf mittels intestinalem Ultraschall (IUS) im Sinne eines zusätzlichen sekundären Endpunkts verlaufskontrolliert zu werden.
Patienten mit moderat bis schwer aktivem MC (CDAI 220–450 und SES-CD ≥ 3) nach Therapieversagen von konventioneller Therapie und/oder eines Biologikums erhielten gewichtsadaptiert intravenös Ustekinumab (6 mg/kg) zu Studienbeginn und danach subkutan 90 mg zu Woche 8. Die Erhaltungstherapie erfolgte nach Woche 16 mit Dosisanpassung je nach Randomisierung zu T2T oder Standardbehandlung gemäß Zulassung. Zu Woche 16 wurde der Verlauf als Interimsanalyse evaluiert.
Als „IUS-Response" wurde die Abnahme der Darmwanddicke um mehr als 25 % definiert. Als „IUS-Remission" bzw. „trans-

murale Heilung“ wurden die Normalisierung der Darmwanddicke zuvor signifikant verdickter Darmwandabschnitte, ein Doppler-Signal ≤ 1, eine normale Darstellung im B-Mode und kein vorhandenes (inflammiertes) mesenterielles Fett definiert. Die sonografischen Bilder wurden verblindet und unabhängig beurteilt. Anhand dieser Definition erreichten 33,8 % zu Woche 16 einen IUS-Response und 11,3 % eine IUS-Remission/transmurale Heilung. Darmwanddicke und Doppler-Signale begannen sich ab Woche 8 zu normalisieren, das inflammierte mesenterielle Fett und die Darstellung im B-Mode ab Woche 16.[22] Dies alles sind Hinweise, dass sich der Ultraschall als probates Tool zur Verlaufskontrolle der CED sehr gut eignet und möglicherweise das Monitoring der Wanddicke allein zur Therapieevaluation ausreicht.[23]
Patienten mit „transmuraler Heilung“, definiert als Darmwanddicke ≤ 3 mm im Ultraschall und negativer Endoskopie (SES-CD ≤ 2), hatten nach einem Jahr eine signifikant höhere Steroidfreiheit, weniger Hospitalisationen und weniger Bedarf an chirurgischen Interventionen im Vergleich zu jenen mit „nur“ endoskopisch-mukosaler Heilung oder keinem Therapieansprechen.[24]
Mittels Magnetresonanzenterografie (MRE) können bei MC die Krankheitsaktivität und eine bestehende Inflammation transmural und extraintestinal noch genauer erfasst werden. Wanddicke, Kontrastmittelanreicherung, Ödem, Lymphknoten, tiefe Ulzera, Strikturen, Fisteln, Abszesse etc. können beurteilt werden. Patienten mit „transmuraler Heilung“, definiert als normale MRE plus Endoskopie, benötigten ebenfalls signifikant weniger Therapieeskalation, Krankenhausaufenthalte oder Operationen als jene mit „nur“ mukosaler Heilung (zwar unauffällige Endoskopie [keine Ulzera und Aphthen], jedoch „aktiv“ in der MRE, definiert als Darmwand > 3 mm, verstärkte Kontrastmittelanreicherung und Strikturen, Fisteln oder Abszesse) und natürlich jene mit einer Krankheitsaktivität in beiden Modalitäten.[25]
Dementsprechend stellt sich die Frage, ob – wie oben bereits diskutiert – eine rein makroskopisch unauffällige Darmmukosa als Therapieziel ausreichend ist. In manchen Definitionen bzw. Studienendpunkten ist sogar das Vorhandensein kleiner Aphthen als „mucosal healing“ zulässig.
Das hochgesteckte Ziel der „transmuralen Heilung“ sollte uns im Sinne der scheinbar besseren patientenbezogenen Outcomes in naher Zukunft noch intensiver beschäftigen.

Logische Konsequenz: früher Einsatz von Biologika

Frühzeitig den Krankheitsverlauf zu beeinflussen ermöglicht also, die Krankheitsprogression, Komplikationen und irreversiblen Schaden am Darm zu vermeiden. Der frühzeitige Einsatz von Biologika kann dabei hilfreich sein.[26] Vor allem überzeugen bessere Ansprechraten bei Patienten, die früh in ihrer Krankheits- und Therapiebiografie stehen.[27, 28]
Gegen TNF-α gerichtete Wirkstoffe wie Infliximab und Adalimumab zeigen gute klinische Ansprechraten.[29] Sie sind jedoch mit primärem Non-Response von bis zu 24 % und der Bildung von TNF-α-Anti-Drug-Antikörpern von sogar bis zu 55 % verbunden. Ein Wirkverlust über die Behandlungsdauer bei bis zu 36 % innerhalb des ersten Therapiejahres ist evident.[30, 31]
Diese Daten weisen auf die Notwendigkeit eines optimierten Disease-Monitorings mittels Biomarkern, von therapeutischem Drug-Monitoring im Sinne von Medikamenten-Talspiegeln und dem Messen von Anti-Drug-Antikörpern bei Verdacht auf Wirkverlust hin.

Neue Biologika liefern gute Ansprechraten

Die oben beschriebenen Problematiken von Anti-TNF-α-Präparaten bringen die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Biologika mit sich, um das geforderte Ziel der „mukosalen Heilung“, z. B. bei Wirkverlust eines TNF-α-Blockers, durch Bildung von Anti-Drug-Antikörpern nachhaltig verfolgen zu können.

Die Daten der rezenten VERSIFY-Studie[32] zeigten gute Ansprechraten für Vedolizumab (VDZ) bei MC. Auch hier wurden das endoskopische Bild und histologische Scores verwendet, um „mukosale Heilung“ zu dokumentieren. Es wurden 101 Patienten mit aktivem MC (medianer SES-CD: 16; Crohn’s Disease Activity Index [CDAI] im Mittel: 324,2) und mindestens 3 Monaten Krankheitsdauer prospektiv beobachtet, jedoch nicht placebokontrolliert bzw. randomisiert. 54,5 % erhielten bereits erfolglos einen TNF-α-Antagonisten. Endoskopischer Response unter VDZ (Reduktion SES-CD ≥ 50 % der Baseline) konnte bei 24,8 %, endoskopische Remission (SES-CD ≤ 4) bei 11,9 % erreicht werden. Mukosale Heilung (keine Ulzera, keine Aphthen) war bei 14,9 % bzw. (Ulzera < 2 cm) bei 28 % nachweisbar.
Das radiologische Ansprechen und somit „transmurale Heilung“, gemessen am MaRIA-Score (ein relativ komplizierter Score, der sich aus den Teilen Wanddicke, Ulzera, Ödem und Anreicherung des MR-Kontrastmittels zusammensetzt), betrug 21,9 % (95%-KI: 9,3–40). Histologisch waren Granulozyten bei 15,2 % nach 26 Wochen nicht mehr nachweisbar.

In den UNITI-1- und UNITI-2-Induktions- und IM-UNITI-Maintenance-Studien von Ustekinumab für MC wurde das klinische Wirksamkeitsprofil, kombiniert mit einem sehr guten infektiologischen Sicherheitsprofil, dokumentiert.[33] Auch hier wurde in einer Substudie das Potenzial von Ustekinumab für das Erreichen von „endoskopischer Heilung“ evaluiert. Im Vergleich zu Placebo erreichten Patienten, die Ustekinumab erhielten, eine signifikant höhere Reduktion im SES-CD-Score von 0,7 vs. 2,8 Punkten (p = 0,012) zu Woche 8. Endoskopischer Response (SES-CD Reduktion ≥ 50 %, verglichen mit Baseline) wurde bei 20,6 % vs. 13,4 % (p = 0,144) und endoskopische Remission (SES-CD ≤ 2) bei 7,7 % vs. 4,1 % (p = 0,252) erzielt.[34]

Ausblick

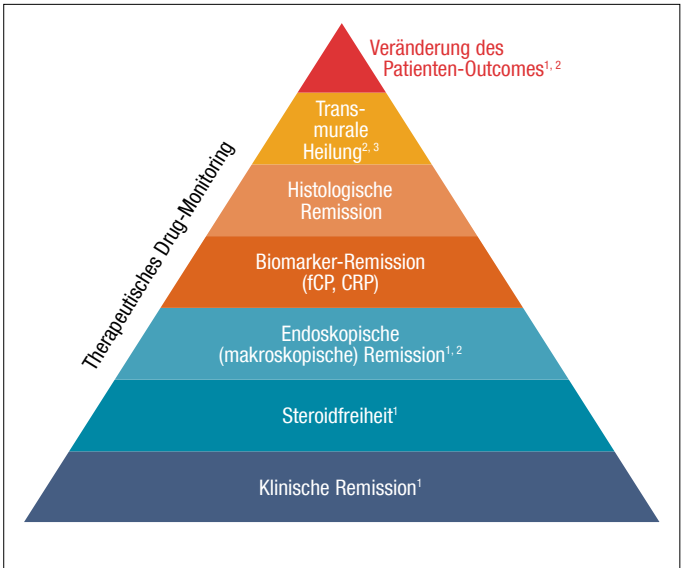
Die aktuellen Daten geben also Anlass dafür, die Therapieziele bei MC höher zu stecken. Um diese eindeutig zu definieren, wäre eine Vereinheitlichung des Begriffs „mukosale Heilung“ erforderlich. „Mukosale Heilung“ wird für endoskopisch-makroskopisch und/oder „histologisch“ entzündungsfreie (oder beinahe entzündungsfreie) Schleimhautoberfläche verwendet. In naher Zukunft könnten auch die „transmurale Heilung“ mittels MRT, „histologische Heilung“ und „molekulare Heilung“ im Sinne der molekularen Analyse von endoskopisch gewonnenen Biopsien gefordert werden.
Zunehmende Evidenz bei CU assoziiert zumindest ▸

„histologische Heilung“ mit positivem Langzeit-Outcome. Ob dies auch für den MC zutrifft, bleibt zu beweisen.
CU-Patienten können histologisch ohne jegliche klinische Symptomatik eine aktive Erkrankung haben. In einer Studie mit 96 asymptomatischen Patienten hatten nur 43 % der Betroffenen mit einem MAYO-Endoskopischen-Subscore (MAYO-ES) von 0 (n = 33) eine normale Histologie entsprechend einem Geboes-Score von 0. Bei einem MAYO-ES von 1 (n = 63) waren es nur noch 36 %. Eine positive Histologie ist also ein Risikofaktor für einen Relapse (OR 4,31; 95%-KI: 1,52–12,21).[35] Nur eine negative Histologie führt zu lang anhaltender klinischer Remission,[36] Kortisonfreiheit sowie geringeren Hospitalisierungs- und Kolektomieraten.[37] Anhaltende Inflammation der Kolonschleimhaut erhöht zudem das Kolorektalkarzinom-Risiko (OR 2,58; 95%-KI: 1,49–4,46).[38]
Auf Basis dieser Daten erscheint die rein makroskopische Beurteilung der intestinalen Schleimhäute nicht mehr ausreichend und könnte die Notwendigkeit einer weiteren Therapieeskalation verschleiern.
Um die Ätiologie und Pathogenese der CED weiter zu klären, könnte die molekulare Aufarbeitung von Darmbiopsien in Zukunft eine wesentliche Rolle spielen. Nur so kann eine individualisierte Therapie in einem „Treat-to-Target“-Konzept stattfinden und auch potenziell kurative Ansätze können entstehen.[32]

Zusammenfassung

Zusammengefasst liegt der Erfolg der Therapie bei CED in der Kontrolle der objektiv fassbaren entzündlichen Krankheitsaktivität. Im Gegensatz zu früheren Herangehensweisen wird heute bei mittleren und schweren Verläufen frühzeitig auf den Einsatz von Biologika gesetzt, um den natürlichen Krankheitsverlauf rechtzeitig günstig zu beeinflussen und so Komplikationen, den operativen Verlust von Darmabschnitten sowie Hospitalisierungen zu vermeiden. Sowohl in der Diagnostik als auch im Monitoring der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolges stellen Biomarker wie fCP und CRP heute einen integralen Bestandteil der Therapie dar. Das Treat-to-Target-Konzept ist in der Gastroenterologie angekommen. Für die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurde das Therapieziel aktuell mit „mukosaler Heilung“ festgelegt. Diese kann mittels Biomarkern und endoskopischer Kontrolle überprüft werden.
In naher Zukunft könnte als Therapieziel die „transmurale, histologische und molekulare Heilung“ gefordert werden. Zusammen mit dem TDM entwickelt sich aus einem „Treat-to-Target-Konzept“ eine zukünftige, hoch individualisierte „Precision Medicine“ in der CED **(Abb. 2)**. ■

Abb. 2: Auf dem Weg zur „Precision Medicine“ in der CED



[1] Peyrin-Biroulet L et al., Am J Gastroenterol 2015; 110:1324–38; 2 Sandborn WJ et al., J Crohns Colitis 2014; 8:927–35; 3 Castiglione F et al., Aliment Pharmacol Ther 2019; 49:1026–39

[1] Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al., NEJM 2010; 362:1383–95
[2] Khanna R, Bressler B, Levesque BG et al., Lancet 2015; 386:1825–34 (REACT)
[3] Peyrin-Biroulet L et al., Am J Gastroenterol 2015; 110(9):1324–38 (STRIDE)
[4] Smolen JS et al., Ann Rheum Dis 2010; 69(4):631–37
[5] Johne B et al., Mol Pathol 1997; 50(3):113–23
[6] Costa F et al., Dig Liver Dis 2003; 35(9):642–47
[7] Kawashima K et al., BMC Gastroenterol 2016; 16:47
[8] D'Haens G et al., Inflamm Bowel Dis 2012; 18:2218–24
[9] Rokkas T et al., J Gastrointestin Liver Dis 2018; 27(3):299–306
[10] Yamaguchi S, Takeuchi Y, Arai K et al., J Gastroenterol Hepatol 2016; 31:93–98
[11] Colombel JF et al., Lancet 2018; 390(10114):2779–89
[12] Pouillon L, Peyrin-Biroulet LJ. Crohns Colitis 2018; 12(4):509
[13] Eser A et al., J Clin Pharmacol 2018; 58(6):790–802
[14] Eser A et al., Current Opinion in Gastroenterology 2013; 29(4):391–96
[15] Costa F et al., Gut 2005 Mar; 54(3):364–68
[16] Roseth AG et al., Digestion 1997; 58:176–80
[17] Costa F et al., Dig Liver Dis 2003; 35:642–47
[18] Froslie KF et al., Gastroenterology 2007; 133(2):412–22
[19] Shah SC et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(9):1245–55 e8
[20] Shah SC et al., Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(3):317–33
[21] Kucharzik T et al., Ann Gastroenterol 2017; 30(2):135–44
[22] Kucharzik T et al., Abstracts of the 15th Congress of ECCO; DOP10, S046–S048 (STARDUST)
[23] Maaser C et al., Gut 2019; 0:1–8
[24] Castiglione F et al., Aliment Pharmacol Ther 2019; 49(8):1026–39
[25] Fernandes SR et al., Inflamm Bowel Dis 2017; 23(8):1403–09
[26] Safroneeva E et al., Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(8):977–89
[27] Solitano V et al., J Clin Med 2020; 9(8):2646
[28] Le Berre C et al., Digestive Disease and Sciences 2019; 64:3035–37
[29] Hanauer SB et al., Gastroenterology 2006; 130(2):323–33
[30] Kennedy NA et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4(5):341–53
[31] Byong Duk Y et al., The Lancet 2019; 393(10182):1699–707
[32] Danese S et al., Gastroenterology 2019; 157(4):1007–18 e7
[33] Feagan BG et al., NEJM 2016; 375:1946–60
[34] Rutgeerts P et al., Gastroenterology 2018; 155(4):1045–58
[35] Lobaton T et al., United European Gastroenterol J 2018; 6(5):765–72
[36] Christensen B et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15(10):1557–64 e1
[37] Bryant RV et al., Gut 2016; 65(3):408–14
[38] Flores BM et al., Gastrointest Endosc 2017; 86(6):1006–11 e8

Dieser Artikel ist eine unveränderte Übernahme der im November 2020 erschienenen Ausgabe „diePUNKTE Gastroenterologie 2/20“.

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:
Klinische Abteilung für Innere Medizin 2
Universitätsklinikum St. Pölten – Lilienfeld, Standort St. Pölten

LECTURE BOARD:
OA Dr. Alexander Eser
OA Dr. Hans Peter Gröchenig

die FRAGEN

Das Treat-to-Target-Konzept bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: November 2023
Einsendeschluss: 15. November 2023

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **5 von 8 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/T2T oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. Doris Harreither, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43/1/522 52 70
- **Einsendeschluss:** 15. November 2023 (für Post und Fax)

Bitte entnehmen Sie unserer Datenschutzerklärung unter www.medmedia.at/home/datenschutz/, wie wir Ihre personenbezogenen Daten verarbeiten und welche Rechte Sie haben.

☐☐☐☐ 1 9 ☐☐
Geburtsdatum

☐☐☐☐☐ - ☐☐
ÖÄK-Arztnummer

Name .....

Telefon oder E-Mail .....

Ordinationsstempel

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

1. Die CALM-Studie ... (2 richtige Antworten)

a) gilt als Landmark-Studie hinsichtlich Biomarker-kontrolliertem Therapieerfolg bei Morbus Crohn. ☐
b) gilt als Landmark-Studie hinsichtlich Biomarker-kontrolliertem Therapieerfolg bei Colitis ulcerosa. ☐
c) konnte zeigen, dass bei zusätzlicher Verwendung von Biomarkern der klinische Verlauf unter Therapie einer CED günstig beeinflusst werden kann. ☐
d) hat gezeigt, dass die ausreichende Durchführung von Entspannungsmethoden den Verlauf einer CED günstig beeinflussen kann. ☐

2. Wie viele Patienten erzielten in der STARDUST-Studie zu Woche 16 einen Response, der mittels intestinalem Ultraschall nachgewiesen wurde? (1 richtige Antwort)

a) etwa die Hälfte ☐
b) etwa ein Drittel ☐
c) alle ☐
d) ca. 10 % ☐

3. Welcher Biomarker wurde in CALM verwendet? (2 richtige Antworten)

a) CRP zur Abschätzung der intestinalen Inflammation ☐
b) Calprotectin im Serum zur Abschätzung der systemischen Inflammation ☐
c) Calprotectin im Stuhl zur Abschätzung der intestinalen Inflammation ☐
d) Serumspiegel des verabreichten Medikaments ☐

4. Zum Therapiemonitoring bei Morbus Crohn eignen sich: (3 richtige Antworten)

a) Verlaufskontrolle mittels Kolonoskopie ☐
b) Verlaufskontrolle mittels CRP ☐
c) Verlaufskontrolle mittels Fragebögen, um das klinische Beschwerdebild zuerfassen ☐
d) Verlaufskontrolle mittels Stuhlelastase ☐

5. Wie ist der Begriff „mukosale Heilung" eindeutig definiert? (1 richtige Antwort)

a) Um von „mukosaler Heilung" zu sprechen, muss der CDAI < 3 sein. ☐
b) Um von „mukosaler Heilung" zu sprechen, muss der CDEIS < 3 sein. ☐
c) Um von „mukosaler Heilung" zu sprechen, muss der Rutgeerts-Score < 3 sein. ☐
d) Um von „mukosaler Heilung" zu sprechen, muss der MAYO-Score < 3 sein. ☐
e) Eine einheitliche und eindeutige Definition für „mukosale Heilung" liegt gegenwärtig nicht vor. ☐

6. Bei Versagen einer TNF-α-Blocker-Therapie veranlasse ich ... (1 richtige Antwort)

a) die Abnahme von Leberwerten, um eine Lebertoxizität auszuschließen. ☐
b) die Abnahme des Talspiegels des betreffenden Medikaments. ☐
c) sofort eine Koloskopie. ☐
d) sofort ein Enteroklysma-MRT. ☐

7. Bei Versagen einer TNF-α-Blocker-Therapie denke ich an ... (3 richtige Antworten)

a) ein primäres Therapieversagen. ☐
b) zu niedrige therapeutische Talspiegel. ☐
c) eine Überdosierung des Medikaments. ☐
d) die Bildung von Anti-Drug-Antibodies. ☐

8. Folgende Faktoren für eine erhöhte Serum-Clearance von Biologika bei CED wurden identifiziert: (3 richtige Antworten)

a) Alter ☐
b) Geschlecht ☐
c) Serum-Albumin ☐
d) Vorhandensein von Anti-Drug-Antikörpern ☐