

CED: Herausforderungen Kinderwunsch, Schwangerschaft oder Krebserkrankung

Die Betreuung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) im Praxisalltag stellt den Arzt immer wieder vor Herausforderungen. Dazu zählt etwa die Behandlung von Patientinnen mit Kinderwunsch und während einer Schwangerschaft sowie von Patienten mit Krebserkrankung. Im Rahmen eines Medical Academy Webinars wurden aktuelle wissenschaftliche Daten und darauf basierende praxisrelevante Empfehlungen zu diesen besonderen Aspekten der CED-Therapie von Experten zusammengefasst und kommentiert.

CED und Schwangerschaft – was ist zu beachten?

Kinderwunsch und Schwangerschaft bei CED-Patientinnen werfen im Praxisalltag zahlreiche Fragen auf. Die Datenlage hierzu ist limitiert, wie Prof. Raja Atreya (Erlangen) erläuterte. Leitlinien und andere Empfehlungen basieren auf Konsensuskonferenzen. Oft ist es schwierig, zwischen den Folgen einer aktiven Erkrankung und deren Therapie zu differenzieren. Das Thema Schwangerschaft und CED beginnt mit der präkonzeptionellen Planung. Dazu gehören allgemein eine Reduktion von Risiken (Nikotin- und Drogen-Abstinenz), die Optimierung der Therapieadhärenz und des Ernährungszustands (inkl. Folsäure-Substitution) sowie speziell die Diskussion über Risiken in Zusammenhang mit der Erkrankung und deren Behandlung (1, 2). Dies umfasst auch die Aufklärung über eine genetische Disposition hinsichtlich CED (1). Ist ein Elternteil bzw. Verwandter ersten Grades betroffen, ist das Risiko bei Colitis ulcerosa 4-fach und das bei M. Crohn fast 8-fach erhöht im Vergleich zu einer negativen Familienanamnese (3). Leiden beide Eltern an einer CED, hat das Kind ein Risiko von ca. 30%, ebenfalls eine CED zu entwickeln (1).

Risikofaktor aktive Erkrankung

Bestehende Daten weisen darauf hin, dass eine Konzeption möglichst während einer Remission erfolgen sollte, zumal die weibliche Fertilität bei aktiver Erkrankung vermindert ist (4, 5). Bei etwa 45% der Patientinnen mit aktiver Colitis ulcerosa zum Zeitpunkt der Empfängnis kommt es zu einer Verschlechterung der Erkrankung, und in jeweils rund einem Viertel der Fälle verläuft diese gleich oder besser. Bei Patientinnen mit aktivem M. Crohn ist in jeweils etwa einem Drittel der Fälle mit Verbesserung, Verschlechterung oder unverändertem Erkrankungsverlauf zu rechnen (5). Betrachtet man den Einfluss einer CED auf Verlauf und Ausgang einer Schwangerschaft, so ist auch hier eine aktive Erkrankung der stärkste Prädiktor für Komplikationen wie Frühgeburt, geringes Geburtsgewicht, Totgeburt, Präeklampsie, vorzeitiger Blasensprung oder Thrombosen (6-8). „Bei CED-Patientinnen in Remission ist es jedoch annähernd gleich wie in der Allgemeinbevölkerung“, betonte der Gastroenterologe. „Eine aktive Erkrankung stellt somit ein Risiko dar und sollte behandelt werden. Wichtig dabei ist eine multidisziplinäre Absprache.“

Keine Hinweise für erhöhtes Risiko mit Biologika

Mit Ausnahme von Methotrexat (MTX), das aufgrund seiner Teratogenität bei Kinderwunsch und Schwangerschaft kontraindiziert ist, weisen die vorliegenden Daten zu anderen konventionellen Therapieoptionen sowie Biologika darauf hin, dass in diesem Zusammenhang keine Dosisänderung erforderlich ist. Auch systemische Glukokortikoide können im akuten Schub, jedoch mit begrenzter Anwendungsdauer eingesetzt werden (1). Differenzierte Empfehlungen für das Vorgehen bei Therapie mit einzelnen TNF-Inhibitoren wie auch mit Ustekinumab und Vedolizumab wurden 2019 von der American Gastroenterological Association (AGA) vorgelegt (1). Zu Januskinase (JAK)-Inhibitoren ist die Datenlage bislang limitiert und tierexperimentelle Daten zur Exposition mit Tofacitinib weisen laut Atreya darauf hin, von einem Einsatz v.a. im ersten Trimenon eher abzuraten (9).

„Oberstes Ziel ist es jeweils, einen Schub während der Schwangerschaft zu verhindern“, kommentierte Atreya. In einer Metaanalyse von 48 Studien mit 6.963 Patientinnen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Raten für Komplikationen bzw. einen unerwünschten Ausgang der Schwangerschaft bei CED-Patientinnen in Remission vergleichbar sind mit denen in der Allgemeinbevölkerung (10).

Die Entbindung ist nach Maßgabe der Geburtshelfer zu planen und kann bei Remission oder milder Erkrankung vaginal erfolgen. Ein Dammschnitt sollte jedoch vermieden werden. Bei perianaler Beteiligung hingegen wird ein Kaiserschnitt empfohlen. Eine Biologika-Therapie kann bei fehlender Infektion 2-3 Tage post partum wieder aufgenommen werden (1, 11). Stillen ist mit allen Medikamenten mit Ausnahme von MTX und Tofacitinib möglich (1, 12). Ein Argument für das Stillen liefern Ergebnisse einer Metaanalyse, die darauf hinweisen, dass Muttermilch den Nachwuchs vor der Entwicklung einer CED schützt (13). Generell ist bei der Behandlung mit immunmodellierenden Wirkstoffen wie etwa TNF-Inhibitoren während der Schwangerschaft und Stillzeit besondere Vorsicht geboten und die jeweiligen Hinweise in der Fachinformation sind zu beachten.

CED und Krebserkrankungen

Welche Risiken und Besonderheiten bei der Behandlung dieser Patienten zu beachten sind, erläuterte Dr. Elena Sonnenberg (Berlin) unter anderem anhand von Fallbeispielen. „In all diesen Fälle ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologie und Onkologie erforderlich“, betonte Sonnenberg (14). Daten aus der Transplantationsmedizin zeigen ein deutlich erhöhtes Malignomrisiko unter Immunsuppression, insbesondere für Tumoren der Haut (15). Für Thiopurine gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) (16) und Lymphome (17). Bei Kombinationstherapien mit TNF-Inhibitoren ist die Therapieindikation daher regelmäßig zu überprüfen (18). Bezüglich einer Biologika-Therapie mit TNF-Antagonisten oder Vedolizumab gibt es, mit Ausnahme des Malignen Melanomes, keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko (19-22). Wird eine maligne Erkrankung diagnostiziert, sollte man die Immunsuppression laut Sonnenberg möglichst beenden. Bei schwerer CED kann die Therapie im Rahmen eines individuellen Behandlungskonzepts frühzeitig wieder aufgenommen werden. Bei CED-Patienten mit Malignom in der Anamnese ist zu beachten, dass das Risiko für ein Rezidiv oder Zweitkarzinom zweifach erhöht ist, weshalb immunsuppressive Medikamente zumindest bis zum Abschluss der Krebstherapie möglichst abgesetzt werden sollten (14). Bei sehr ausgeprägter CED-Symptomatik sollte die Therapie allerdings ohne Rücksicht auf die Tumoranamnese fortgeführt werden (14).

Darmkrebs bei CED und endoskopische Überwachung

Bei Patienten mit CED ist das Risiko für kolorektale Karzinome (KRK) erhöht, für Colitis ulcerosa etwa um das 2,4-Fache (23). Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, niedriges Alter bei Erstdiagnose und ausgedehnte Erkrankung (23). Im Zuge von Überwachungsprogrammen hat die Inzidenz des KRK wie auch die Sterblichkeit im Verlauf der letzten Jahrzehnte abgenommen (24-26). Wie PD Dr. Carsten Schmidt (Fulda) berichtete, ist die Koloskopie eine effektive Überwachungsmethode zur Früherkennung. „Bevorzugtes Verfahren ist hierbei die hochauflösende Chromoendoskopie.“ Empfehlungen zu den Untersuchungsintervallen nach Risikostratifizierung wie auch zum therapeutischen Vorgehen bei neoplastischen Veränderungen sind in der S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (27) enthalten. Ungezielte Biopsien sind allenfalls bei Risikogruppen erforderlich, oder wenn eine Endoskopie nur in Standardauflösung erfolgt.

Quelle: Biogen

Literatur:

1 Mahadevan U et al., *Gastroenterology* 2019; 156: 1508–1524

2 De Lima A et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14 (9): 1285-1292.e1

3 Moller FT et al. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (4): 564-71

4 Marri SR et al. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 591–599

5 Miller JP. *J R Soc Med* 1986; 79: 221-5

6 Bröms G et al. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 (6): 1091-8

7 Reddy D et al. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (5): 1203-9

- 8 Norgard B et al. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (9): 1947-54
- 9 Mahadevan U et al. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24 (12): 2494-2500
- 10 Nielsen OH et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.021>
- 11 Hatch Q et al. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 174–178
- 12 Ben Horin S et al. *J Crohn's Colitis* 2011; 5: 555–558
- 13 Xu L et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46 (9): 780-789
- 14 Annese V et al. on behalf of ECCO, *European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohn's Colitis* 2015; 9 (11): 945–965
- 15 Yao FY et al. *Clin Transplant* 2006; 20(5): 617–623
- 16 Peyrin-Biroulet L et al. *Gastroenterology* 2011; 141 (5): 1621-28.e285
- 17 Kotlyar DS et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (5): 847-e50
- 18 Osterman MT et al. *Gastroenterology* 2014; 146 (4): 941-949
- 19 Williams CJ et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39 (5): 447-458
- 20 Lichtenstein GR et al. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (7): 1051-1063
- 21 Card T et al. *Alimentary Pharmacol Ther* 2020; 51 (1): 149-157
- 22 Colombel JF et al. *Gut* 2017; 66: 839–851
- 23 Jess T et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-45
- 24 Choi C-H R et al. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1022-34
- 25 Lutgens MWMD et al. *Br J Cancer* 2009; 101: 1671-5
- 26 Hata K et al. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 483-9
- 27 Kucharzik T et al. *S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol* 2018; 56: 1087-1169. AWMF-Register-Nr. 021/009