

15. März 2019

CED: Diskussion um T2T und PRO

Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) haben sich die Behandlungsmöglichkeiten in jüngster Zeit deutlich erweitert. Es gibt inzwischen ein ganzes Füllhorn an Therapieoptionen, wodurch sich die Chancen verbessern, Therapieerfolge zu erzielen. Die Behandlung wird andererseits komplexer und es gibt zudem noch viele offene Fragen. Die verschiedenen Optionen in ihrer Bedeutung zu diskutieren und zu werten, war Ziel des Falk Kolloquiums „CED kontrovers“.

Durch die zum Teil noch recht neuen Therapieoptionen, bei denen es zwangsläufig an Langzeiterfahrungen fehlt, sind viele Entscheidungen im klinischen Alltag nicht durch eine ausreichende Evidenz belegt. Die neuen Behandlungsmöglichkeiten haben außerdem meist noch keinen Eingang in die Therapiealgorithmen gefunden. Die Therapiewahl ist daher häufig eine Einzelfallentscheidung des behandelnden Arztes. Hierzu ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzens und Risikos der jeweiligen Substanz notwendig. Dabei ist die Wertung und Einordnung vor allem der neuen Biologika allein vor dem Hintergrund der Studienlage oft schwierig.

Treat-to-target – ein klinisch sinnvoller Ansatz?

Das zeigt sich am Beispiel des Konzepts „Treat-to-target“ (T2T), das, aus der Rheumatologie kommend, zunehmend auch als Strategie bei den CED propagiert wird. Als ein Argument für eine frühzeitige Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa entsprechend der T2T-Strategie nannte Prof. Dr. Jürgen M. Stein, Frankfurt, Befunde, die zeigen, dass sich durch eine frühe effektive Intervention das Progressionsrisiko bei den CED minimieren lässt. Dass sich ernste Komplikationen und Beeinträchtigungen des Patienten durch die T2T-Strategie verhindern lassen, wurde bereits bei anderen Krankheitsbildern wie Diabetes, Hypertonie und rheumatoider Arthritis gezeigt. Eine Analogie zu den CED ist anzunehmen, so Stein. Die Therapiewahl orientiert sich dabei an den Behandlungszielen, also beispielsweise daran, ob eine histologische Remission, eine Mukosaheilung, eine steroidfreie Remission oder primär eine Verbesserung der Symptomatik angestrebt wird. Als Surrogatparameter fungieren das CRP sowie das fäkale Calprotectin.

Gegen das T2T-Konzept spricht laut PD Dr. Wolfgang Reindl, Mannheim, dass es bislang keine Belege dafür gibt, dass bei einem solchen Vorgehen tatsächlich eine bessere klinische Situation erreicht wird. Hinzu kommt, dass noch konkret zu definieren ist, welche Therapieziele tatsächlich zu verfolgen sind.

PRO bei CED unzureichend

Das „Patient related outcome“ (PRO) ist als Ziel bei den CED nicht ausreichend. Bei der Einbeziehung von Biomarkern aber fehlen bislang Belege für ihre klinische Relevanz im Langzeitverlauf. Aktuell sind die klinischen Parameter laut Reindl zudem mangelhaft mit dem langfristigen Ergebnis assoziiert. Eine endoskopische Steuerung ist aus seiner Sicht nicht praktikabel und die Bildgebung ist zur Therapiesteuerung nicht standardisiert genug. „Strategie der Wahl bleibt also vorerst die individuelle Entscheidung für jeden Patienten unter Berücksichtigung des Verlaufs und des Risikos“, so das Fazit des Gastroenterologen.

Anti-TNF-Therapie bei Malignomvorgeschichte?

Offene Fragen zum optimalen therapeutischen Vorgehen gibt es außerdem bei Patienten mit CED, die immunsupprimierend behandelt werden und ein Malignom in der Vorgeschichte haben. „Denn es besteht nach der Behandlung eines malignen Tumors bei CED-Patienten ein gegenüber der Normalbevölkerung etwa um das 2-fache erhöhte Risiko für eine erneut auftretende Krebserkrankung“, so PD Dr. Oliver Bachmann, Hannover. Ein erhöhtes Tumorrisiko kann sich aus dem Vorhandensein von ruhenden, nicht nachweisbaren Tumorzellen

ergeben, die unter der Immunsuppression möglicherweise zu einem unkontrollierten Wachstum angeregt werden. Noch unzureichend für eine abschließende Bewertung sind vor allem die Daten hinsichtlich der Gefährdung der Patienten unter einer Behandlung mit den modernen Biologika.

Anstieg der Hautkrebsrate durch TNF-Antikörper nach Lymphom-Behandlung

Kein erhöhtes Risiko besteht nach Aussage von Prof. Jörg C. Hoffmann, Ludwigshafen, bei einer Behandlung mit Mesalazin (z.B. Salofalk®). Auch für die Anti-Integrine und auch die Anti-Interleukine ist bislang keine Risikosteigerung beschrieben worden. Anders sieht das bei einer Steroidgabe aus, die die Gefahr der Entwicklung eines Nicht-Melanom-Hautkrebses, eines Lymphoms und eines Zervixkarzinoms steigert. Eine ähnliche Situation ist den Daten zufolge bei Thiopurinen gegeben. Unter Methotrexat ist mit einem erhöhten Risiko für die Bildung eines Lymphoms sowie eines Melanoms zu rechnen. Bei Anti-TNF-Strategien besteht laut Hoffmann ebenfalls eine Assoziation zum vermehrten Auftreten eines Melanoms sowie eines Lymphoms. So ist aus Studien bekannt, dass die Hautkrebsrate durch TNF-Antikörper nach der Behandlung eines Lymphoms signifikant ansteigt. Auch beim Blasenkarzinom scheint eine solche Assoziation zu bestehen.

Vermeidung von Immunsuppressiva

Eine immunsuppressive Therapie ist deshalb nur bei strenger Indikationsstellung zu rechtfertigen. Insbesondere nach einem Melanom, nach einer Leukämie oder einem Lymphom sollte möglichst kein TNF-Antikörper eingesetzt werden. Es sollten vielmehr therapeutische Alternativen wie Vedolizumab oder Ustekinumab bevorzugt werden.

Wird unter der Therapie eine Krebsdiagnose gestellt, so muss die Gabe von Immunsuppressiva zumindest bis zum Abschluss der Krebsbehandlung unterbrochen werden. Danach ist nach Literaturangaben eine 2- bis 5-jährige Immunsuppressiva-Pause sinnvoll. Nach diesem Zeitraum scheint die Therapie vertretbar zu sein, zu achten ist allerdings insbesondere auf die potenzielle Entwicklung eines malignen Melanoms. Die Behandlungsindikation ist zudem individualisiert entsprechend der Risikosituation des Patienten zu stellen.

Komplementärmedizin bei CED

Studien zufolge haben rund 70% der Bevölkerung im Alter über 16 Jahre Erfahrungen mit Naturheilmitteln. Auch viele CED-Patienten versuchen, ihre Beschwerden mittels der Komplementärmedizin zu lindern, berichtete Prof. Jost Langhorst, Bamberg. So gaben auf Befragen bis zu 60% der CED-Patienten an, sich schon einmal einer Behandlung mit einem naturheilkundlichen oder komplementären Therapieverfahren unterzogen zu haben. „Das ist die Versorgungsrealität, vor der wir nicht die Augen verschließen dürfen“, mahnte der Mediziner. Er gab zu bedenken, dass die Komplementärmedizin durchaus positive Effekte für die Patienten haben kann. Ein wesentliches Ziel der Naturheilkunde bestehe schließlich darin, die Selbstheilungskräfte zu stärken. Dies geschieht nicht zuletzt auch über Lebensstilfaktoren, wobei jeweils die bio-psycho-soziale Situation des individuellen Patienten zu berücksichtigen ist.

Kritischer beleuchtete Prof. Eduard F. Stange, Tübingen, die Komplementärmedizin. Die Beurteilung naturheilkundlicher und komplementärmedizinischer Verfahren sollte, wie in den Leitlinien gefordert, nach den Kriterien einer evidenzbasierten Medizin erfolgen.

Quelle: Falk