

Die Evolution des Treat-to-Target-Konzeptes bei CED

Auf der United European Gastroenterology (UEG) Week 2019 in Barcelona diskutierten namhafte Experten hinsichtlich der Weiterentwicklung der Therapieziele bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU), um deren natürlichen Krankheitsverlauf nachhaltig zu verändern.

Redaktion: Ing. Mag. Dr. med. Christian Kienbacher, KH Barmherzige Brüder Wien

STRIDE: Klinische und endoskopische Krankheitskontrolle

Im STRIDE-Consensus 2015¹ wurde deshalb das Treat-to-Target-Konzept von den rheumatischen Erkrankungen² adaptiert, um den natürlichen Krankheitsverlauf für CED-Patienten nachhaltig zu beeinflussen. „Subjektive Symptomfreiheit des Patienten ist die klinische Basis und damit ein wesentliches zu erreichendes Therapieziel. Regelmäßige endoskopische Kontrollen (makroskopische Abwesenheit von Schleimhautläsionen) sollten jedoch über die klinische Symptomfreiheit und Kortisonfreiheit gestellt werden, um eine weiter bestehende Krankheitsaktivität zu erfassen. So könne die Therapie rechtzeitig intensiviert werden, um kumulative Schäden am Darm zu verhindern“, fasste Prof. Remo Panaccione (University Hospital Calgary, Kanada) die Treat-to-Target-Bestrebung¹ zusammen.

Endoskopische Remission ist mit signifikant reduzierten Operations- und Kolektomieraten, klinischer und kortisonfreier Remission und langfristiger mukosaler Heilung bei CU^{3,4} und MC⁵ assoziiert.

Evaluation des Therapieerfolges mittels Biomarker

Biomarker wie C-reaktives Protein (CRP) und fäkales Calprotectin (fCP) sowie histologische Remission waren in STRIDE als zusätzliche Messgrößen angeführt, aber noch nicht als Therapieziele definiert.¹

Prof. Panaccione argumentierte: „Spätestens seit der CALM-Studie wissen wir, wie wichtig das Einbeziehen von Biomarkern in die laufende Evaluation des Therapieerfolges und eine entsprechende Anpassung der Therapie ist.“ 45,9 % der Patienten, deren Therapie anhand ihres fCP- und CRP-Levels adaptiert wurde, erreichten eine endoskopische Remission (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity [CDEIS] < 4) nach 48 Wochen (versus 30,3 % der Patienten, die nur anhand ihrer klinischen Symptome behandelt wurden, $p = 0,01$).⁶ Das Einbeziehen objektiver Biomarker wie fCP in das Management sollte nunmehr Standard werden, war auch Prof. Peyrin-Biroulet (University Hospital Nancy, Frankreich) überzeugt.

Auf zu neuen Zielen: mukosale Heilung

Aktuelle Daten geben Anlass dafür, die Therapieziele höher zu setzen. Prof. Panaccione verweist hier auf die Wichtigkeit eines einheitlichen Sprachgebrauchs bei „mukosaler Heilung“. Diese solle sowohl „endoskopische“ (siehe oben) als auch „histologische“ und für MC „transmurale Heilung“ umfassen.

Transmurale Heilung bei Morbus Crohn

Mittels Magnetresonanz-Enterografie (MRE) kann bei MC die Krankheitsaktivität und bestehende Entzündung transmural und extraintestinal erfasst werden (Wanddicke, Kontrastmittelanreicherung, Ödem, Lymphknoten, tiefe Ulzera, Strikturen, Fisteln, Abszesse etc.), fassen Prof. Danese und Prof. Panaccione zusammen. Patienten mit „transmuraler Heilung“ (normale MRE und Endoskopie) benötigten signifikant weniger Therapieeskalation, Krankenhausaufenthalte oder Operationen als jene mit „nur“ mukosaler Heilung (unauffällige Endoskopie [keine Ulzera, Aphthen erlaubt], aber aktiv in der MRE [Darmwand > 3 mm, verstärkte Kontrastmittelanreicherung und Strikturen, Fisteln oder Abszesse]) und natürlich jene mit einer Krankheitsaktivität in beiden Modalitäten.⁷ Dies gilt auch für Patienten unter laufender Anti-TNF α -Therapie mit transmuraler Heilung definiert als Darmwanddicke ≤ 3 mm im Ultraschall und negativer Endoskopie („simple endoscopic score for Crohn's disease“ [SES-CD] ≤ 2) verglichen mit jenen mit „nur“ endoskopisch-mukosaler Heilung.⁸

Histologische Heilung

„Zunehmende Evidenz assoziiert ‚histologische Heilung‘ mit positiven Langzeit-Outcome-Daten. Problematisch ist derzeit allerdings, dass sich noch nicht auf einen bestimmten Score und eine exakte Definition ‚histologischer Heilung‘ geeinigt wurde und auch noch keine prospektiven Daten existieren“, eröffnete Prof. Jean-Frédéric Colombel (New York) seinen Vortrag.

Klinisch asymptomatische CU-Patienten können histologisch eine aktive Erkrankung haben. In einer Studie mit 96 asymptomatischen Patienten hatten mit einem Mayo-ES von 0 ($n = 33$) lediglich 43 % der Betroffenen eine normale Histologie mit einem Geboes-Score von 0. Bei einem endoskopischen Mayo Subscore (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])⁹ bzw. führt nur eine negative Histologie zu langanhaltender klinischer Remission¹⁰, Kortisonfreiheit sowie geringeren Hospitalisierungs- und Kolektomieraten.¹¹ Weiters führt anhaltende Entzündung der Kolonschleimhaut zu erhöhtem Kolorektalkarzinom-Risiko (OR 2,58 [95%-KI: 1,49–4,46]).¹²

Damit wird klar, dass eine rein makroskopische Beurteilung der intestinalen Schleimhäute nicht ausreicht und eine Erweiterung der Therapieziele sinnvoll erscheint.

Früher Einsatz von Biologika zum Erreichen der Therapieziele

Das Erreichen klinischer Remission bezeichnete Prof. Alisa Hart (St. Mark's Hospital London, UK) als „Sprint“ (Erreichen schneller Symptomerleichterung) und als „Marathon“ (langfristige Remission). „Frühzeitig den Krankheitsverlauf zu beeinflussen ermöglicht die Krankheitsprogression, Komplikationen und irreversiblen Schaden am Darm hintanzuhalten“, betont die Spezialistin. Der frühzeitige Einsatz von Biologika kann dabei hilfreich sein.¹³

Gegen TNF α -gerichtete Wirkstoffe zeigen gute klinische Ansprechraten.¹⁴ In der sehr rezenten PANTS-Studie fand sich allerdings zu einem primären Non-Response auf TNF α -Antikörper von bis zu 24 %, auch ein Verlust der Wirkung über die Behandlungsdauer bis zu weiteren 36 % innerhalb des ersten Jahres, was zumindest zum Teil durch Antikörperbildung gegen die Präparate erklärbar ist.¹⁵ Diese Daten weisen auf die Notwendigkeit eines optimierten Disease-Monitorings mittels Biomarker, Medikamenten-Talspiegeln und Anti-Drug-Antikörper hin.

Gute Ansprechraten mit Vedolizumab auf allen Ebenen

Daten der rezenten LOVE-CD-, VERSIFY- und VARSITY-Studien zu Vedolizumab (VDZ) präsentierte Prof. Danese.

In LOVE-CD konnte bei MC-Patienten (n = 110, medianer SES-CD von 12 und einer medianen Krankheitsdauer von 9 Jahren), welche bereits eine Anti-TNF α -Therapie (88 %) erhalten hatten, mit Vedolizumab ein endoskopisches Ansprechen (Verbesserung des SES-CD um ≥ 50 %) bei 40 % der Patienten nach 26 Wochen und 45 % nach 52 Wochen erreicht werden; eine endoskopische Remission (SES-CD < 4) bei 33 % nach 26 Wochen und 36 % nach 52 Wochen. Histologische Remission konnte bei n = 43/67; 64 % (Geboes-Score < 3,1) und n = 37/56; 66 % (Robarts Histopathology Index [RHI] ≤ 6) nachgewiesen werden.¹⁶

In VERSIFY wurden 101 Patienten mit aktivem MC (medianer SES-CD: 16, Crohn's Disease Activity Index (CDAI) im Mittel von 324,2) und mindestens 3 Monaten Krankheitsdauer prospektiv beobachtet. 54,5 % erhielten bereits zuvor mindestens 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 % der Patienten zu Woche 26 erreicht werden. Mukosale Heilung (keine Ulzera, keine Aphthen) war bei 14,9 % bzw. (Ulzera < 2 cm) bei 28 % der Patienten nachweisbar. (Abb.) Das radiologische Ansprechen und somit transmurale Heilung, gemessen am MaRIA-Score, betrug 21,9 % (95%-KI: 9,3–40). Histologisch waren bei 15,2 % der Patienten nach 26 Wochen Granulozyten nicht mehr nachweisbar.¹⁷ Die unterschiedlichen Ansprechraten beider Studien erklären sich mitunter dadurch, dass in LOVE-CD eine zusätzliche Dosis VDZ zur Woche 10 bei fehlendem klinischem Ansprechen vorgesehen war. Auch hinsichtlich der Definition ihrer Endpunkte unterschieden sich die beiden Arbeiten. In VARSITY wurde nach 52 Wo-

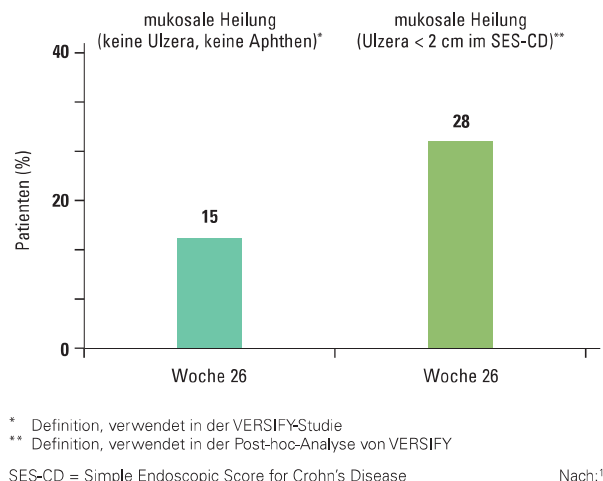


Abb.: VERSIFY-Studie: Mukosale Heilung mit Vedolizumab entsprechend unterschiedlicher Definition

chen VDZ-Therapie bei CU-Patienten eine endoskopische Heilung (Mayo-ES ≤ 1) von 39,7 % (versus 27,7 % unter Adalimumab; p < 0,001) erreicht. Histologische Remission (RHI < 3) zeigte sich bei 37,6 % vs. 19,9 %.¹⁸

Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer effektiven Therapiestrategie in den ersten Behandlungswochen, um langfristige Therapieerfolge zu erzielen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung zu modifizieren.

Ultimatives Ziel: molekulare Heilung?

Einen interessanten Ausblick gab Prof. Danese: „Zur Klärung der Pathogenese könnte in Zukunft die molekulare Aufarbeitung der Darmbiopsien eine wesentliche Rolle spielen. Nur so könne eine individuelle („targeted“) Therapie stattfinden und potenziell kurative (molekulare Heilung) Ansätze entstehen.“¹⁹

Quellen: „Revisiting Treatment Success in Crohn's Disease“ und „Histologic Remission in Ulcerative Colitis: Are we ready?“ Symposien der Takeda-Pharmaceuticals-International-AG; UEG Week 19.–23. 10. 2019, Barcelona

- Peyrin-Biroulet L et al., Am J Gastroenterol 2015; 110(9):1324–38
- Smolen JS et al., Ann Rheum Dis 2010; 69(4):631–7
- Froslie KF et al., Gastroenterology 2007; 133(2):412–22
- Shah SC et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(9):1245–55 e8
- Shah SC et al., Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(3):317–33
- Colombel JF et al., Lancet 2018; 390(10114):2779–89
- Fernandes SR et al., Inflamm Bowel Dis 2017; 23(8):1403–9
- Castiglione F et al., Aliment Pharmacol Ther 2019; 49(8):1026–39
- Lobaton T et al., United European gastroenterology journal 2018; 6(5):765–72
- Christensen B et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15(10):1557–64 e1
- Bryant RV et al., Gut 2016; 65(3):408–14
- Flores BM et al., Gastrointest Endosc 2017; 86(6):1006–11 e8
- Panchal H et al., Dig Dis Sci 2019; Epub DOI: 10.1007/S10620-018-5434-4
- Hanauer SB et al., Gastroenterology 2006; 130(2):323–33
- Kennedy NA et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4(5):341–53
- Lowenberg M et al., Gastroenterology 2019; 157(4):997–1006 e6
- Danese S et al., Gastroenterology 2019; 157(4):1007–18 e7
- Sands BE, et al., NEJM 2019; 381:1215–26
- Danese S et al., Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019. Epub, DOI: 10.1038/s41575-019-0211-1