

Schweiz. Gastroenterol. 2023 · 4:48–63  
<https://doi.org/10.1007/s43472-023-00097-3>  
 Angenommen: 27. April 2023  
 Online publiziert: 7. Juni 2023  
 © Der/die Autor(en) 2023



# Morbus Crohn Update

Andrea S. Kreienbuehl · Luc Biedermann

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

## Zusammenfassung

Der chronische Krankheitsverlauf beim Morbus Crohn macht nicht selten eine lebenslange immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie nötig. Das therapeutische Spektrum wurde seit der Zulassung von Infliximab massgeblich erweitert. Nebst den TNF-Inhibitoren konnten sich Ustekinumab und Vedolizumab etablieren und stellen je nach Schwere respektive Ausdehnung der Erkrankung sowie unter Einbezug von extraintestinalen Manifestationen oder Komorbiditäten gleichwertige Erstlinientherapien dar. Als neueste Therapieoption stehen Risankizumab (Anti-IL-23) und voraussichtlich auch bald Upadacitinib kurz vor der Schweizer Marktzulassung. Kombinationstherapien – verschiedene Biologika oder Biologika + JAK-Inhibitoren – rücken weiter in den Fokus zukünftiger Therapiealgorithmen, und erste Resultate der Phase-3-Studie (Guselkumab/Golimumab) dürfen im nächsten Jahr erwartet werden. Weiterhin schwer therapierbar sind komplexe Verläufe bei Analfisteln, wobei sich in einer gut selektionierten Patientengruppe ein erfreuliches Ansprechen auf die mesenchymale Stammzelltherapie zeigt. Nebst den medikamentösen Therapieoptionen, sollte die Chirurgie (insbesondere Ileozökalresektion) in ihrem Stellenwert nicht vernachlässigt werden und kann je nach Ausgangslage – auch in einem frühen Erkrankungsstadium – ein valabler Therapieansatz sein.

### Schlüsselwörter

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen · Therapiealgorithmen · Erstlinienbiologika · Kombinationstherapien · Fistelbehandlung

Der Morbus Crohn, der zusammen mit der Colitis ulcerosa zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gehört, verläuft schubförmig und tritt häufig erstmalig im jungen Lebensalter auf. Je nach Krankheitsverlauf sind die Patienten in ihrer Lebensqualität teilweise stark eingeschränkt. Dieser Beitrag soll einen Überblick über die Diagnostik und Therapie geben und die aktuellen Therapieoptionen beleuchten.

Die zwei Hauptvertreter der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU). In den westlichen Ländern zeigt die Inzidenz seit Mitte des letzten Jahrhunderts eine deutliche Zunahme und auch im asiatischen Raum ist diese Zunahme, wenn auch zeitlich verzögert, zu beobachten [1, 2]. Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung vor knapp 100 Jahren durch Burrill B. Crohn

[3] ist das Krankheitsverständnis weiterentwickelt worden. Trotz wissenschaftlicher Fortschritte bleibt die Ätiologie der Erkrankung bislang nicht vollständig verstanden. Sicher ist, dass es sich um eine multifaktorielle, immunvermittelte Pathogenese handelt. Bei genetisch suszeptiblen Individuen kommt es zu einer Fehlinteraktion zwischen intestinalem Mikrobiom, Immunsystem und Umweltfaktoren [4, 5]. Die gestörte Homöostase im Gastrointestinaltrakt führt schliesslich zur Krankheitsmanifestation. Anschliessend zeigt sich ein meist schubförmiger, chronischer Verlauf. Eine Heilung ist bislang nicht möglich. Jedoch gelingt dank neuer Therapieansätze zunehmend eine effizientere Unterdrückung bzw. Kontrolle der Erkrankung.

Aufgrund des chronischen Krankheitsverlaufs und Krankheitsbeginns in jungen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Jahren kommt es häufig zu einer Einschränkung der Lebensqualität mit einhergehender enormer sozioökonomischer Belastung für das Gesundheitssystem. Ein relevanter Teil der Gesundheitskosten wird dabei indirekt durch den Arbeitsausfall verursacht [6, 7].

## Krankheitscharakteristika

Der Morbus Crohn kann den gesamten Gastrointestinaltrakt einschliesslich Oropharynx betreffen. Die Symptomatik ist heterogen und je nach Krankheitslokalisation unterschiedlich. Bei Erstmanifestation handelt es sich meist um junge Patienten mit rechtsseitigen Unterbauchschmerzen, Gewichtsverlust und Diarrhoe. Anorexie und Fatigue sind ebenfalls häufige Symptome [8]. Die Entzündung ist charakterisiert durch einen diskontinuierlichen, transmuralen Befall, wobei entzündliche Veränderungen im Ileum und Kolon am häufigsten sind. Im Verlauf können komplizierend Stenosen und Fisteln auftreten.

Zur Wahl des Therapeutikums müssen Risikofaktoren und Patientencharakteristika miteinbezogen werden. Entscheidend sind aber insbesondere die Lokalisation und der Schweregrad der Erkrankung. Zur Eingrenzung des Phänotyps soll weiterhin die Montreal-Klassifikation angewandt werden. Die Einteilung richtet sich nach dem Alter bei Erstdiagnose, der Krankheitsausdehnung sowie dem Entzündungsverhalten (fistulierend, stenosierend, perianaler Befall; [9]).

## Diagnostik

Bei Erstdiagnose ist neben der Ileokoloskopie auch eine Gastroskopie mit Frage nach Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts oder eines oralen Befalls meist sinnvoll; gemäss ECCO jedoch nur im Fall von oberen gastrointestinalen Beschwerden [10]. Eine erweiterte Diagnostik mittels Kapselendoskopie oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist bei möglichem Dünndarmbefall ebenfalls sinnvoll und bedeutsam, da sich Fisteln und Stenosen im Vergleich zur Computertomographie (CT) besser darstellen [11]. Die Indikation für eine CT sollte wegen der Strahlenbelastung grundsätzlich mit Zurückhaltung gestellt werden. Im europäischen Raum (und

immer mehr auch in den amerikanischen Kontinenten) gewinnt die Darmsonographie zunehmend an Bedeutung und wird als Hilfsmittel bei Diagnosestellung insbesondere zur Verlaufsbeurteilung angewandt [10]. Sie eignet sich sowohl zur Beurteilung des MC (transmuraler Befall) als auch bei der CU, da sich dort die Submukosa als deutlich prominente Struktur abbilden lässt.

Problematisch ist weiterhin die Klassifizierung des Krankheitsschweregrads (mild, moderat, schwer), wenngleich diesbezüglich kein etabliertes Referenzsystem existiert. In Studien, nicht aber im klinischen Alltag, wird häufig der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) verwendet, obwohl dieser schlecht mit der zugrundeliegenden mukosalen Schädigung korreliert, so dass der Score im Alltag hinterfragt werden muss, auch wegen der relativen Komplexität der Erfassung [12]. Weiter können endoskopische Scores hinzugezogen werden. Die drei gebräuchlichsten sind der „Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity“ (CDEIS; [13]), „Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease“ (SES-CD; [14]) und der Rutgeerts-Score [15], wobei der SES-CD eine vereinfachte Version des CDEIS abbildet und deshalb im klinischen Alltag, wenn überhaupt, besser angewandt werden kann. Der Rutgeerts-Score wird zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs nach Ileozökalresektion eingesetzt und hat sich auch im klinischen Alltag als wertvoll und einfach anwendbar erwiesen. Anhand der Anzahl entzündlicher Läsionen/diffuse Entzündung im Anastomosenbereich erfolgt eine prädiktive Risikoabschätzung bezüglich Rezidivwahrscheinlichkeit.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sollte jeder Patient ein Assessment der Entzündungsmarker (u. a. C-reaktives Protein [CRP]), Elektrolyte, Transaminasen, Stuhlasservation (*Clostridioides difficile*, fäkales Calprotectin) sowie ein grosses Blutbild (Suche nach Thrombozytose oder Leukozytose im Rahmen der Entzündungsreaktion, Anämie) erhalten. Ein erhöhtes CRP korreliert mit dem Schweregrad eines Crohn-Schubes; weniger aber mit der Aktivität bei Colitis ulcerosa (Ausnahme: schwere Pankolitis; [16]) hat aber in beiden Erkrankungen eine relativ schlechte Sensitivität. Ein sehr sensitiver Surrogatmarker für entzündliche Darmaktivität ist das fäka-

le Calprotectin (allerdings etwas geringere Sensitivität bei L1-Befall), ein von Neutrophilen stammendes Protein, welches im Stuhl bestimmt werden kann. Weiter können regelmässige Calprotectinmessungen einen Rückfall anhand der Baseline vorher-sagen und führen somit zu einer besseren Therapiesteuerung [17, 18].

Manchmal gestaltet sich die Zuordnung der Erkrankung schwierig. Nur bei einem Teil der histopathologischen Befunde (12–66%, Befunde stark divergierend [19]) zeigen sich nichtverkäsende Granulome, welche für den Morbus Crohn pathognomonisch sind [20]. In knapp einem Drittel der Fälle gelingt eine eindeutige Zuordnung (MC oder CU) nicht, so dass diese als Colitis unclassified bezeichnet wird.

In dieser Stelle sei erwähnt, dass im Rahmen der Diagnosestellung die wichtigsten differenzialdiagnostischen Überlegungen miteinfließen sollten. Erkrankungen mit ähnlichem Erscheinungsbild sind unter anderem ischämische Kolitis, Yersinien-Ileitis, CMV-Colitis bei Immunsupprimierten, intestinale Tuberkulose, M. Behçet sowie mikroskopische Kolitis.

Im Rahmen der Diagnosestellung ist eine infektiologische Basisdiagnostik insbesondere dann empfohlen, wenn eine immunsuppressive Therapie mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren, Interleukin(IL)-Antagonisten oder Januskinase(JAK)-Inhibitoren geplant ist. Diese beinhaltet die Testung auf Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Ebstein-Barr-Virus (EBV) und Tuberkulose (γ-interferon-Test/IGRA, Röntgenaufnahme des Thorax). Eine fehlende HBV-Grundimmunisierung ist vor Therapiebeginn nachzuholen. Ebenso soll die Durchführung einer Gelbfieberimpfung (Lebendimpfstoff) diskutiert werden (■ Tab. 1). Die Impfung mit dem neu in der Schweiz zugelassenen VZV-Totimpfstoff „Shingrix“ ist bei Patienten >45 Jahren und im Rahmen von Risikokonstellationen sinnvoll. Bei HIV und HCV sind TNF-Inhibitoren nicht zwingend kontraindiziert. Im Fall einer latenten Tuberkulose muss dem Therapiebeginn mit Infliximab (IFX) eine mindestens vierwöchige Therapie mit Isoniazid (INH) oder Rifampicin vorausgehen. Da bei relativ akut zuneh-

Tab. 1 Impfeempfehlungen bei IBD-Patienten. (Aus [109–112])		
Impfstoff	Indikation	Verabreichung/Dosierung
Hepatitis A <sup>a</sup>	Empfohlen bei geplanten Reisen in Endemiegebiete	Impfserie (2-mal) nach 0, 6–12 Monaten
Hepatitis B <sup>a</sup>	Alle seronegativen Patienten	Impfserie (3-mal) nach 0, 1, 6 Monaten, ggf. Kombinationsimpfstoff mit HAV. Danach regelmässige Anti-HBs Titerkontrollen (Ziel > 10 IU/l). Unter Immunsuppression: Fast-Dose-Protokoll empfohlen nach 0, 1, 2 Monaten
Quadrivalenter Influenzaimpfstoff, inaktiviert <sup>a</sup>	Alle Patienten	1-mal/Jahr
Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, 13-fach (PCV 13) <sup>a</sup>	Alle Patienten	1-mal, bei vorgängiger Impfung mit PPV23 frühestens nach 1 Jahr
Zoster rekombinant (RZV) <sup>a</sup>	Patienten > 50 Jahre oder früher bei Patienten mit erhöhtem Risiko für VZV-Infektion. Bei nicht dokumentierter Varizellen-Impfung soll VZV-IgG serologisch bestimmt werden	2-mal (0, 2–6 Monate)
Varizellen <sup>b</sup>	Bei nichtimmunisierten Patienten (also keine Varizellen oder Herpes Zoster in der Anamnese)	2-mal im Abstand von 1 Monat. Start Immunsuppression frühestens 3 Wochen nach zweiter Gabe
Tetanus/Diphtherie/Pertussis (Tdap oder Td) <sup>a</sup>	Alle Patienten, reduzierte AK-Titer (Diphtherie/Pertussis) unter Immunsuppression beschrieben	Booster-Impfung alle 10 Jahre
Humanes Papillomavirus (9-valenter Impfstoff) <sup>a</sup>	Alle Patienten (Alter individuell, je nach Wechsel der Sexualpartner), beide Geschlechter	3-mal (wenn Patient > 15 Jahre) nach 0, 2, 6 Monaten
Masern/Mumps/Röteln (MMR) <sup>b</sup>	Erwachsene ohne Immunitätsnachweis	2-mal im Abstand von 1 Monat. Start Immunsuppression frühestens 3 Wochen nach zweiter Gabe
Gelbfieber <sup>b</sup>	Ideal bei möglicher Reisetätigkeit in der Zukunft – whs. lebenslanger Schutz	Vor Beginn Immunsuppression, 1-mal Impfung

*Kursiv:* IBD-spezifisch  
<sup>a</sup>Inaktivierter Impfstoff  
<sup>b</sup>Lebendimpfstoff

mender Krankheitsaktivität eine rasche Eskalation oft wünschenswert wäre, empfehlen die Autoren diese Basisdiagnostik sowie Evaluation der Lebendimpfungen in jedem Fall direkt bei Diagnosestellung/Erstvorstellung zu veranlassen.

Die Therapie sollte individuell anhand der Krankheitsaktivität, vorliegender Risikofaktoren, dem medikamentösen Wirkungsspektrum sowie der Patientenpräferenz gewählt werden. Nachdem die Objektivierung der Krankheitsaktivität mittels klinischer Scores erschwert ist, können gewisse Faktoren, welche mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert sind, bei der Therapieentscheidung helfen. Der am besten definierte Umwelteinfluss auf den Morbus Crohn ist der Nikotinabusus [21]. Weitere, mit einem ungünstigeren Verlauf vergesellschaftete Faktoren sind nebst einem frühen Krankheitsbeginn und schwerer endoskopischer Aktivität, der gleichzeitige Befall von Colon + Ileum, ein stenosierender/penetrierender Verlauf, ein rektaler Befall, die perianale Erkrän-

kung sowie eine schwere Erkrankung im oberen Gastrointestinaltrakt [12].

Beim MC handelt es sich um eine Systemerkrankung, welche sich nicht nur im Gastrointestinaltrakt, sondern auch in extraintestinalen Organen manifestiert. Die sog. extraintestinalen Manifestationen (EIM) treten in 24% der Fälle mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) vor Beginn der intestinalen Symptomatik auf. Nebst den peripheren und axialen Gelenken können EIM auch Haut, Augen, Leber, Lunge oder Pankreas betreffen [22]. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die EIM auch unabhängig der Darmentzündung auftreten können; hierzu gehören die anteriore Uveitis, ankylosierende Spondylitis und die primär sklerosierende Cholangitis. Letztere ist klassischerweise mit der CU vergesellschaftet, tritt aber dennoch auch beim Morbus Crohn auf.

## Therapiegrundlagen

Primäres Therapieziel ist die anhaltende Beschwerdefreiheit zum Erhalt einer guten Lebensqualität. Dies bedingt die Verhinderung von Komplikationen (u.a. Strikturen, Fisteln, Abszesse) durch einen Remissionserhalt [12]. Leider deckt sich die klinische Symptomatik nur unzureichend mit der Abheilung im Darm, so dass sich die Beurteilung erschwert gestaltet, insbesondere auch, weil spezifische Parameter zur Messung des Therapieerfolgs fehlen. Aufgrund dessen hat die „International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases“ (IOIBD) im Rahmen der STRIDE-Initiative (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) evidenzbasierte Therapieziele definiert. Nach erstmaliger Publikation von STRIDE-I 2015 [23] wurden die Ziele im Rahmen der STRIDE-II-Initiative 2021 erneut überarbeitet [24]. Kernpunkt ist eine *Treat-to-target-Strategie*, wobei objektivierbare Marker als Therapieziele in der Behandlung von

Hier steht eine Anzeige.



chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen definiert und regelmässig überprüft werden sollen. Kurzfristiges Ziel ist das klinische Ansprechen, gefolgt von der klinischen Remission mit Normalisation von CRP und fäkalem Calprotectin als mittelfristiges Ziel. Langzeitziele sind die klinische und endoskopische Remission (Stuhlfrequenz/-konsistenz normalisiert, keine Abdominalschmerzen und makroskopisch entzündungsfreie Mukosa), die Wiederherstellung der Lebensqualität und die Verhinderung von Komplikationen, welche zu Behinderungen führen könnten. Die histologische Remission sowie transmurale Heilung können additiv zur endoskopischen Remission herangezogen werden, stellen aber bis dato kein formales Therapieziel dar [24].

Vor Einleitung einer Therapie zur Behandlung des Morbus Crohn muss zunächst zwischen remissionsinduzierender und remissionserhaltender Therapie unterschieden werden.

Zur Remissionsinduktion ist nach wie vor eine Behandlung mit Budesonid (initial 9 mg täglich) bei mild bis moderater Erkrankung (CDAI 150–220, SES-CD  $\leq 6$ ) mit Beteiligung des Ileums und/oder des rechten Kolons empfohlen [25]. 5-ASA und Sulfasalazin haben hier entgegengesetzt zur Remissionsinduktion und -erhaltung bei der Colitis ulcerosa keinen evidenzbasierten Stellenwert [26]. Entgegen dieser Empfehlungen werden sie im klinischen Alltag bei milder Erkrankung mit fehlendem Ansprechen auf Budesonid oder einer ablehnenden Haltung in Bezug auf Immunsuppressiva immer noch recht häufig global verwendet. So wurden etwa in der Epi-IBD-Kohorte bis ein Drittel der Patienten mit Mesalazin behandelt [27]. Auch vom Einsatz von Methotrexat (MTX) und Thiopurinen, insbesondere in der Monotherapie, wird gemäss den aktuellen ECCO-Guidelines eher abgeraten [25]. Zur Induktionstherapie eines milden bis moderaten MC mit einem Befallsmuster, welches das Ileum oder das rechte Kolon übersteigt, sollte die Therapiewahl nach individuellen Patientencharakteristika und prognostischen Faktoren erfolgen, wobei das therapeutische Vorgehen in der Praxis häufig in Anlehnung an das Vorgehen bei moderater bis schwerer Erkrankung gewählt wird.

Wird der Morbus Crohn als moderat bis schwer eingestuft (CDAI  $> 220$ , SES-CD  $> 6$ ), dann sind Kortikosteroide (1 mg/kg und max. 60 mg/Tag) vorerst weiterhin die Therapie der Wahl (konventionelle Therapie) zur Remissionsinduktion, insbesondere, da sie einen raschen Wirkeintritt zeigen. Liegt ein Nichtansprechen oder eine Intoleranz auf Kortikosteroide vor, dann ist eine rasche Eskalation auf monoklonale Antikörper (TNF-Inhibitoren, Ustekinumab, Vedolizumab) nötig. Ob sich diese Praxis in naher Zukunft ändert und hier auch die rasch wirksamen JAK-Inhibitoren oder ebenfalls relativ rasch wirksamen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor(S1PR)-Modulatoren eingesetzt werden können bzw. Anti-IL-23, bleibt vorerst offen.

Bei 56% der Patienten liegt ein steroidrefraktärer oder steroidabhängiger Verlauf vor [28]. Dies bedeutet entweder, dass die Entzündung nach vierwöchiger Kortikosteroidtherapie noch aktiv ist oder wenn es innerhalb von 3 Monaten nach Therapiesistieren zu einem erneuten Schub kommt [29]. Unter diesen Umständen ist eine Therapieeskalation auf eine immunsuppressive Therapie empfohlen.

Nach Remissionsinduktion folgt die Phase der Remissionserhaltung. Immunsuppressiva und Biologika sind effektiv und sollen bei moderatem bis schwerem Morbus Crohn in der Erhaltungsdosis fortgeführt werden. Kortikosteroide sind mangels Wirksamkeit und aufgrund ihrer Nebenwirkungen keine Option für eine Langzeittherapie. Bei mildem Krankheitsverlauf fehlen die Daten für eine spezifische therapeutische Langzeitstrategie. Primär ist der Verzicht auf eine Basistherapie im Kontext eines engmaschigen Monitorings (Klinik, Sonographie, fäkales Calprotectin) aber vertretbar [25].

### Monitoring

Nach Erreichen einer Remission gilt es, ein Rezidiv zu verhindern. Wir empfehlen hierfür einen multimodalen Ansatz. Nebst der klinischen Beurteilung führen wir regelmässige sonographische Kontrollen sowie Calprotectinmessungen durch. Das fäkale Calprotectin korreliert gut mit endoskopischen Scores sowohl für den Morbus Crohn als auch die Colitis ulcerosa [30]. Zudem

verfügt es über einen exzellenten (besonders bei kolonischem Befall) bis mindestens guten (isolierter Dünndarmbefall) negativen prädiktiven Wert. Die Darmsonographie hat in den letzten Jahren an Stellenwert gewonnen, da sie gut verfügbar und günstig ist, und von den Patienten gut toleriert wird. Vor allem aber besteht hierfür eine gute Sensitivität und Spezifität. Nachteilig sind fehlende, uniforme Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens oder Remission. Je nach Verlauf divergieren die Kontrollintervalle zwischen 3 und 6 monatlich; bei langfristig stabilem Verlauf ggf. auch jährlich.

Selbstverständlich sind endoskopische Kontrollen je nach Entzündungsaktivität, Dysplasien, Polypen, Familienanamnese und Komorbiditäten (insbesondere der PSC) in 1- bis 5-jährlichen Abständen weiterhin unumgänglich. Allerdings muss festgehalten werden, dass gerade bei MC (auch bei relevantem kolonischem Befall) die Evidenz zum Nutzen noch deutlich schwächer ist als bei CU.

Das „therapeutic drug monitoring“ (TDM) hat bisher nicht Einzug in die Basisdiagnostik gehalten, da kein konsistenter signifikanter Nutzen gegenüber einer rein symptomorientierten Therapiesteuerung nachgewiesen werden konnte ([31]; eine zunehmende Zahl von Studien zum Pro-active-drug-Monitoring kommt nach wie vor zu widersprüchlichen Resultaten). Nichtsdestotrotz ist die Bestimmung der Biologikaspiegel („trough levels“) bei fehlendem Therapieansprechen oder Wirkverlust erwiesenermassen sinnvoll und hilfreich für die Festlegung der weiteren Therapiestrategie.

### Medikamentöse Therapieoptionen

Der chronische Krankheitsverlauf macht nicht selten eine lebenslange immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie nötig. Die Zulassung von Infliximab, dem ersten TNF-Antikörper, hat den medikamentösen Therapiealgorithmus der CED seit Ende der 1990er Jahre massgeblich beeinflusst, ja revolutioniert [32]. Zuvor war das therapeutische Spektrum primär auf Kortikosteroide sowie wenige Immunsuppressiva (Azathioprin [AZA] sowie Derivate und Methotrexat) limitiert. Seither sind weitere TNF-Hemmer inklusive Biosi-

Tab. 2 Medikamentenwahl – ein Überblick						
Wirkstoff	Originalpräparat	Biosimilar	Induktion (Wochen)	Dosierung (Erhaltung)	Remissionserhaltung	Spezifische Kontraindikationen
Budesonid	Budenofalk, Entocort CIR	–	–	9 mg täglich	–	–
Prednison	Prednison	–	–	0,75–1 mg/kg (max. 60 mg täglich)	–	–
Azathioprin	Imurek, Azafalk, Azarek	–	–	2–2,5 mg/kg (ggf. tiefere Dosis in Kombinationstherapie)	Täglich p.o.	Neubeginn Schwangerschaft
Methotrexat	Metobject	–	–	20–25 mg/Woche (ggf. tiefere Dosis in Kombinationstherapie)	1-mal wöchentlich s.c. (ggf. p.o.)	Schwangerschaft
Infliximab	Remicade	Inflectra, Remsima, Veblocema	0, 2, 6	5–10 mg/kg i.v. oder 120 mg s.c.	4- bis 8 wöchentlich/2-wöchentlich	Herzinsuffizienz NYHA III–IV, Optikusneuritis (relative KI)
Adalimumab	Humira	Abrilada, Amgevita Hukyndra, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Yuflyma	0, 2, 4	40 mg s.c.	2-wöchentlich	Herzinsuffizienz NYHA III–IV, Optikusneuritis (relative KI)
Certolizumab pegol	Cimzia	–	0, 2, 4	400 mg s.c.	4-wöchentlich	Herzinsuffizienz NYHA III–IV, Optikusneuritis (relative KI)
Vedolizumab	Entyvio	–	0, 2, 6	300 mg i.v. oder 108 mg s.c.	8-wöchentlich/2-wöchentlich	–
Ustekinumab	Stelara	–	0, 8	90 mg s.c.	8- bis 12-wöchentlich	–
(Risankizumab)	(Skyrizi)	–	0, 4, 8	(360 mg s.c.)	(8-wöchentlich)	–

Für alle genannten Medikamente gelten schwere Infektionen wie z. B. eine Tuberkulose oder eine Sepsis als Kontraindikation  
**Fett:** mild bis moderate Erkrankung (CDAI 150–220, SES-CD ≤ 6), **kursiv:** moderate bis schwere Erkrankung (CDAI > 220, SES-CD > 6)

milars, Anti-Integrin (Vedolizumab) und IL-12/23p40-Antikörper (Ustekinumab) hinzugekommen (Tab. 2). Kurz vor der Zulassung in der Schweiz steht der selektive IL-23-Inhibitor Risankizumab (und bald auch weitere Vertreter dieser Klasse) sowie in der näheren Zukunft auch JAK-Inhibitoren.

Für die Therapie der Colitis ulcerosa wurde nach Tofacitinib (pan-JAK-Inhibitor) nun innerhalb der EMA im Herbst 2022 ein selektiver JAK-Inhibitor (Upadacitinib; jedoch bis anhin noch nicht in der Schweiz) und der erste Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor(S1PR)-Modulator (Ozanimod) zugelassen.

Die Therapie ist also nicht mehr auf einige wenige Immunsuppressiva wie AZA, MTX und TNF-Inhibitoren beschränkt. Mittlerweile steht ein breites Armamentarium an medikamentösen Möglichkeiten zur Verfügung, und es laufen viele Phase-2/3-Studien für diverse Wirkmechanismen.

Trotz einem breiteren Medikamentenspektrum bleibt die Therapie schwierig, insbesondere bedingt durch einen pri-

mären oder sekundären Wirkverlust sowie medikamentöse Nebenwirkungen (insbesondere Infusionsreaktionen, Dermatitis, Arthralgien, Pankreatitis). Zu einem primären Wirkverlust kommt es in 10–40 % der Fälle [33, 34]. Die Ursache des sekundären Wirkverlusts – in 50–54 % der Fälle [35] – ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt und nicht vollständig verstanden, wobei insbesondere die Ausbildung von Antikörpern („anti-drug antibodies“, ADA) eine Rolle spielt.

### Gibt es prädiktive Faktoren für ein primäres Therapieansprechen auf ein Biologikum?

Bisher leider nicht. Multiple Faktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Schwere und Lokalisation der Entzündung, Ernährungsstatus) wurden bzgl. Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab, Vedolizumab untersucht und zeigten keine statistische Signifikanz [36]. Der einzige Faktor, der sich durchs Band in Zulassungsstudien gezeigt hat, ist folgender: Liegt ein primäres (und

zu einem etwas geringeren Ausmass auch sekundäres) Nichtansprechen vor, sind die Erfolgschancen von anderen Substanzen innerhalb und ausserhalb der Substanzklasse nennenswert tiefer. Schwierig zu therapierende Patienten sind also auch zukünftig schwierig zu therapieren.

Aufgrund der zunehmend personalisierten Medizin sollten auch die Immunsuppressiva unter Einbezug verschiedener Faktoren gewählt werden. Im Fokus stehen vorhergehende Therapien (ADA, Immunogenizität), extraintestinale Manifestationen, Patientenalter, Komorbiditäten und onkologische Vorerkrankungen. Gute Evidenz zur Behandlung von Kindern und schwangeren Frauen fehlt weiterhin, wenngleich für beides in den letzten Jahren die Evidenzlage substanziell zugenommen hat.

Im folgenden Abschnitt werden die bis dato in der Schweiz zugelassenen Therapieoptionen einzeln beschrieben und deren Vor- und Nachteile diskutiert. Die Abfolge ist dabei nicht mit dem Stellenwert der jeweiligen Substanz gleichzusetzen. Da

Risankizumab kurz vor der Schweizer Zulassung für den Morbus Crohn steht, wird auf diese Substanz ebenfalls detaillierter eingegangen.

### TNF-Inhibitoren

TNF wird von aktiven Makrophagen und T-Lymphozyten sezerniert und spielt eine entscheidende Rolle in der CED-Pathogenese durch u. a. Modulation von Immunzellfunktionen und Induktion von Epithelapoptose/-degradation [37]. Seit der Markteinführung ist und bleiben die TNF-Inhibitoren deshalb ein Grundpfeiler der CED-Therapie. In der ACCENT-I-Studie wurde ein klarer Nutzen der langfristigen Therapie mit Infliximab sowie dessen Sicherheit nachgewiesen. Jedoch sind bis zu 40% der Patienten primäre Non-Responder oder weisen einen Verlust der Immunantwort („loss of response“) über die Zeit auf [33]. Infliximab ist weiterhin ein Key-Player, wenn es um die Behandlung von Crohn-assoziierten Fisteln und axiale Spondylarthropathien geht.

Ein weiterer TNF-Inhibitor ist Adalimumab – ebenfalls ein monoklonaler Antikörper (IgG1). In den vorhandenen Studien zeigen sich Adalimumab und Infliximab ähnlich effizient und sicher. In einer amerikanischen Befragung wurde jedoch gezeigt, dass Infliximab als potenter wahrgenommen wurde [31]. Zwischenzeitlich können auch beide s.c. appliziert werden. Ein Vorteil von Infliximab ist eine einfachere Dosisanpassung. Anpassungen können insbesondere bei adipösen Patienten, einem Entzündungszustand oder tiefem Serumalbumin nötig sein. Adalimumab ist in zwei Dosierungen erhältlich. Eine kürzlich erschienene doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zeigte, dass eine dosisintensivierte Induktionstherapie keinen Nutzen bzgl. Effizienz brachte [38].

Certolizumab Pegol ist ein dritter TNF-Inhibitor, der seit Langem für die Behandlung eines mittel- bis schwergradig aktiven MC zugelassen ist [39]. Als einziger TNF-Inhibitor ist er nicht plazentagängig. Die Effektivität ist auch bei Patienten gegeben, welche vorgängig mit Infliximab behandelt wurden. Ein „switch-in-class“ ist also möglich.

### Vedolizumab

Vedolizumab ist ein darmspezifischer Integrinantagonist (humanisierter monoklonaler Antikörper), der  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin blockiert und damit die Lymphozyten hindert, die Darmmukosa zu infiltrieren. Systemische Nebenwirkungen treten im Kontext der Darmselektivität seltener auf, was das Nebenwirkungsprofil begünstigt. Insbesondere bei malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte und Anfälligkeit auf schwere Infektionen ist der Integrinhemmer das Medikament der Wahl.

Vedolizumab ist bei einem mittelgradig bis schwer aktiven MC nach fehlendem Ansprechen auf eine konventionelle oder Anti-TNF-Therapie zugelassen. Seit den Zulassungsstudien (GEMINI 2/3; [40, 41]) vor knapp 10 Jahren zeigt nun auch die Langzeitstudie (GEMINI LTS; [42]), dass das Sicherheitsprofil von Vedolizumab sehr gut ist, ohne unerwartete oder neue Sicherheitsbedenken. Zum Absetzen des Medikaments wegen Nebenwirkungen kam es nur in 17% der Patienten mit Morbus Crohn.

Die Verabreichung erfolgt mindestens zweimalig intravenös in einer Standarddosierung von 300 mg nach 0, 2, 6 Wochen (Induktion) und anschliessend 8 wöchentlich. Bei fehlendem Ansprechen in der Woche 6 kann eine zusätzliche Gabe in der Woche 10 erwogen werden [43].

Als nachteilig wird der tendenziell eher etwas verzögerte Wirkungseintritt oft erwähnt, welcher die Beurteilung eines definitiven Ansprechens oder Versagens erst nach 16 Wochen zulässt und verhindert, dass Vedolizumab als Rescue-Therapie eingesetzt werden könnte.

### Ustekinumab

Bei Ustekinumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, welcher die p40-Untereinheit zweier Interleukine (IL-12 und IL-23) blockiert [44]. Seit der Therapiezulassung für Morbus Crohn im Jahr 2016 [45] hat Ustekinumab mittlerweile einen festen Stellenwert in der Crohn-Therapie. In den Zulassungsstudien (UNITI-1/2) an Patienten mit moderater bis schwerer Erkrankung kam es zu Ansprechraten von 55,5% in Patienten, die noch nicht mit einem TNF-Antikörper vor-

behandelt waren oder gut darauf angesprochen hatten. Bei der auf TNF-Antikörper therapierefraktären Patientengruppe lag die Ansprechrate noch bei 34% [46]. Ustekinumab zeigte auch eine fortwährende Wirkung in der Extensionsstudie über 44 weitere Wochen (IM-UNITI) mit einer signifikanten Symptomreduktion von maximal 53% [46].

Die Induktion erfolgt intravenös und in einer gewichtsadaptierten Dosierung (6 mg/kg; [47]). Anschliessend wird das Medikament in einem 8- oder 12-wöchigen Intervall s.c. verabreicht, wobei gemäss klinischer Erfahrung viele Experten ein 8-wöchentliches Intervall bevorzugen.

Ustekinumab zeigt einen relativ schnellen Wirkeintritt (Evaluation Therapieziele gemäss STRIDE II zwischen Anti-TNF und Vedolizumab), hat ein hohes Sicherheitsprofil und eine niedrige Immunogenizität, so dass es insbesondere auch bei älteren Patienten mit mehreren Komorbiditäten eingesetzt werden kann [48]. Zudem konnte auch eine Wirkung auf extraintestinale Manifestationen, insbesondere Arthralgien (allerdings keine sichere Wirkung für seronegative Spondylarthritis) und Psoriasis-Arthritis, belegt werden [49]. In der SEAVUE-Studie [50], der einzigen Head-to-Head-Studie hinsichtlich der für den Morbus Crohn zugelassenen Moleküle, ergaben sich zwischen Ustekinumab und Adalimumab keine relevanten Unterschiede, was die Verwendung in naiven und Anti-TNF vorbehandelten Patienten legitimiert [51].

Zur Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) kam es in < 5% der Fälle [52].

### Risankizumab

„The newest kid on the block“ steht kurz vor der Schweizer Marktzulassung und gehört den selektiven Interleukin-23-Antagonisten an. Zu dieser Gruppe gehören auch Brazikumab, Guselkumab und Mirikizumab [53], welche noch in Phase-2/3-Studien evaluiert werden. Bereits vor einigen Jahren wurde es zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis sowie der Plaque-Psoriasis zugelassen.

Risankizumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher im Unterschied zu Ustekinumab nicht an der p40- sondern an der p19-Untereinheit andockt und somit

Hier steht eine Anzeige.



selektiv Interleukin-23 inaktiviert [53, 54]. IL-23 stellt eines der Schlüsselytokine in der Immunpathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen dar [55]. In den abgeschlossenen Phase-3-Induktionsstudien ADVANCE [56] und MOTIVATE [57] sowie der Erhaltungsstudie FORTIFY [58] wies Risankizumab eine therapeutische Effektivität sowie eine gute Verträglichkeit auf. Das endoskopische Ansprechen lag je nach Dosierung (600 mg vs. 1200 mg) bei 40,3 % respektive 32,2 % im Vergleich zum Placeboarm mit 12 %. Der Effekt persistierte unabhängig davon, ob die Patienten mit einem oder mehreren Biologika vorbehandelt waren, obwohl mehr Biologika-naive Patienten den Endpunkt erreichten. In der Erhaltungsstudie erreichten max. 55,4 % eine klinische Remission (180 mg alle 8 Wochen) und 47,1 % eine endoskopische Remission (360 mg alle 8 Wochen).

Interessant ist auch das gute Ansprechen von Anti-TNF-refraktären Patienten, was möglicherweise auf einen IL-23-vermittelten molekularen Resistenzmechanismus zurückzuführen ist [59].

### Kombinationstherapien – was bringt die Zukunft?

Die Frage nach einer Kombination von Substanzen ist mit der bahnbrechenden SONIC-Studie [60] erstmals auf ein gemeinsames sichtbares Tableau gerückt. Durch die signifikant höhere Erfolgsrate im Hinblick auf steroidfreie Remission in der Kombinationsgruppe aus Infliximab und Azathioprin wurde zunächst die verkürzte Botschaft einer generellen Überlegenheit der Kombinationstherapie übergreifend vermittelt. In der Folge haben sich diesbezüglich mehrere entscheidende Nuancen ergeben:

Von der Kombination profitieren insgesamt nur relativ wenige Patienten, sodass eine „number needed to treat“ von etwa 8 gezeigt wurde – 8 Patienten müssen die Kombination erhalten, sodass einer davon gegenüber der Monotherapie profitiert. Die Rate an Komplikationen (Infektionen und Lymphomrisiko) ist jedoch nachweislich klar reproduzierbar durch die Kombination erhöht. Wichtig zu erwähnen ist zudem, dass der Nutzen der genannten Kombination praktisch ausschliesslich auf

die Erhöhung der Infliximabspiegel bzw. Verhinderung von Antikörpern zurückgeführt werden kann. Das bedeutet nichts anderes, als dass mit der Sicherstellung eines therapeutischen Infliximabspiegels ein äquivalenter Nutzen zu erreichen ist. Weiterhin wurde der Nutzen dieser Kombination mit einem Thiopurin bzw. Methotrexat und Adalimumab nie gezeigt (übrigens auch nie von MTX/IFX) – im Gegenteil, die Mehrzahl der Studien kommt zu einem negativen Ergebnis.

Bedeutet das nun, dass eine Kombination dieser Substanzklassen generell keinen Nutzen hat? Keineswegs: Besonders interessant und wichtig sind Thiopurin und Methotrexat zur Verhinderung von Antikörpern bzw. sogar Revertierung bereits auftretender Antikörper [61, 62]. Auch konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit einem zweiten TNF-Hemmer nach vorangehendem Scheitern eines ersten TNF-Hemmers durch Antikörperbildung länger erfolgreich aufrechterhalten werden kann, wenn ein Thiopurin oder Methotrexat direkt in der Kombination zugegeben werden [63]. Das gilt insbesondere auch, wenn der zweite TNF-Hemmer Adalimumab nach vorangehender Antikörperbildung auf das etwas immunogenere Infliximab war. Eine weitere wichtige Erkenntnis war die, dass zur Verhinderung von Antikörpern (und wahrscheinlich auch zum Revertieren) tiefere 6 TGN-Spiegel als die gewohnten zur Monotherapie ausreichend sein dürften (105–125 pmol/8 wahrscheinlich ausreichend [64]; gegenüber der 235-Schwelle in der Monotherapie). Schliesslich kann der oben erwähnte umschriebene zusätzliche Nutzen der Kombination IFX/Thiopurin primär von Bedeutung sein für Patienten mit schwerem Verlauf bzw. verschiedenen Risikofaktoren für einen hochkomplizierten Verlauf.

Brandaktuell ist das Thema der Kombination verschiedener Biologika bzw. eines Biologikums mit einem JAK-Inhibitor. Die bisher beste und einzig kontrollierte randomisierte Studienlage existiert diesbezüglich für eine Kombination aus Anti-IL-23 (Guselkumab) und Anti-TNF (Golimumab). Hier konnten in der Phase 2 verblüffend deutliche Vorteile für die Kombination demonstriert werden ([65]; publiziert für CU, bereits Abstract für MC; Phase 3 Studienprogramm angelaufen). Diese Resultate

können als „amuse bouche“ auf eine in Zukunft zu erwartende breite Palette an Studien zu verschiedenen Kombinationen aufgefasst werden.

### Biosimilars – Biobetters

Nach Ablauf des Patentschutzes erster Biologika wurden Biosimilars entwickelt und von der European Medicines Agency (EMA) 2013 erstmals zugelassen [66]. Biosimilars sind dem Originalprodukt sehr ähnliche Referenzprodukte bezogen auf Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz [67]. Zur Behandlung des Morbus Crohn sind Biosimilars für Infliximab und Adalimumab verfügbar. Insbesondere ihr (je nach Sichtweise) deutlich niedrigerer Preis macht sie in Zeiten des hohen Kostendrucks im Gesundheitswesen attraktiv. Noch attraktiver wären diese Substanzen, wenn konkrete und direkte Anreize (Prämienvergünstigungen, Einmalprämien) an Patienten im Hinblick auf dieses Einsparpotenzial weitergegeben werden könnten, was bisher leider nicht der Fall ist: Die Mehrkosten des Originators tun weder jemandem direkt spürbar „weh“, noch wird die Bereitschaft zur Kosteneinsparung direkt belohnt. Der Einsatz von Biosimilars als Primärtherapie bei Biologika-naiven Patienten, aber auch der elektive Wechsel von einem Biologika innerhalb der Substanzgruppe ist gemäss vorliegender Daten bezüglich Wirkspektrum und Nebenwirkungen sicher und gleichwertig [67–69]. Als neuste Gruppe sind die sogenannten Biobetters hinzugekommen. Gemäss Expertenmeinung („international Delphi consensus“) werden Biobetters als modifizierte Version eines spezifischen Biosimilars mit verbessertem klinischem Ansprechen/Wirksamkeit und/oder besserer Arzneimittelpharmakologie definiert [70]; Beispiele sind das als Infliximab Biosimilar konzipierte CT-P13 (subkutane Verabreichung) sowie die neuere s.c.-Formulierung von Vedolizumab. Die Daten bzgl. Biobetters sind noch schwach, zudem wird auch ein Nocebo-Effekt diskutiert. Langzeitstudien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen fehlen bis anhin.

## Exitstrategien

Nach mehrjähriger immunsuppressiver oder -modulierender Therapie und stabiler Remission stellt sich die Frage eines Therapie-Exits. Natürlich haben aggressivere Therapiestrategien und damit einhergehend die Verwendung von Immunsuppressiva über die letzten Jahren zu einem verbesserten Therapieresultat geführt, jedoch müssen auch potenzielle Nebenwirkungen und mögliche *Übertherapien* in die Gesamtbeurteilung miteinfließen [71]. Im Wissen, dass es in knapp 50% der Fälle innerhalb des ersten Jahres nach Therapiestopp von Infliximab zu einem Rezidiv kommt (STORI Trial, [72]) und unter der Prämisse, dass die Immunosuppression insbesondere bei den TNF-Hemmern zu einem sekundären Therapieversagen nach Wiederaufnahme der Therapie führen kann [73], sind viele Ärzte damit zurückhaltend. Im Langzeit Follow-up der STORI-Kohorte entwickelten 70% der Patienten innerhalb von 7 Jahren schwerwiegende Komplikationen oder mussten erneut einer Biologikatherapie zugeführt werden [74].

Wie eine prospektive, vierfach verblindete, randomisiert-kontrollierte Studie aus Spanien nun zeigen konnte, gibt es ein Patientenkollektiv, in welchem eine solche Exitstrategie unter der Bedingung engmaschiger Verlaufskontrollen (Sonographie, fäkales Calprotectin) sehr wohl eine valable Option darstellt. Nach Absetzen von Infliximab oder Adalimumab (Patienten in Remission mit fäkalem Calprotectin < 250 mg/g für > 6 Monate, SES-CD < 5, max. 1 oberflächlichem Ulkus von < 10% Oberflächenbeteiligung in einem Segment, MRT ohne Darmwandödem und fehlender perianaler Beteiligung) blieben nach 1 Jahr 76% in klinischer Remission; im Vergleich zu 84% der Patienten unter fortgeführter Therapie [75].

Letztlich sollte die Entscheidung des Therapierückzugs bei jedem Patienten individuell abgewogen werden, wobei ein leicht erhöhtes Infektions- und im Fall einer dualen Immunsuppression das Neoplasierisiko in den Entscheidungsprozess miteinfließen sollte [76]. Neuere Daten legen nahe, dass eine Anti-TNF-Monotherapie nicht mit einem erhöhten Risiko von soliden Neoplasien assoziiert ist (auch kein

erhöhtes Risiko von Zweittumoren bei Patienten nach kurativer Therapie eines Malignoms und Beginn Anti-TNF [77]). Hinsichtlich Lymphomrisiko unter Anti-TNF-Monotherapie hatte eine grosse französische populationsbasierte Studie [78] eine Erhöhung des Lymphomrisiko (geringer als in der Kombinationstherapie allerdings) festgestellt, wobei in anderen neueren und grossen Untersuchungen beruhigenderweise keine solche Risiko-Erhöhung gezeigt werden konnte [79].

Hohe Infliximabspiegel sind assoziiert mit einem geringeren Rezidivrisiko. Bei einem komplizierten Krankheitsverlauf und vorhergehenden Dosisescalationen der Immunsuppression ist eher von einem Therapiestopp abzuraten.

## Extraintestinale Manifestationen

Wie bereits in der Einleitung angetönt, ist der Morbus Crohn eine Systemerkrankung mit möglicher Krankheitsmanifestation nicht nur im Gastrointestinaltrakt, sondern auch in den extraintestinalen Organen, wobei die Gelenke (muskuloskeletale Genese) am häufigsten – bei bis zu 46% aller CED-Patienten – betroffen sind [22]. Ursächlich für die Entstehung ist möglicherweise eine Kreuzreaktivität antigenspezifischer Immunreaktionen gegen intestinale Antigene an nichtintestinalen Stellen [80].

Die sogenannten extraintestinalen Manifestationen (EIM) führen oft zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität [22] und sollten bei der Therapiewahl hinsichtlich des Wirkspektrums berücksichtigt werden.

Die meisten Spondylarthropathien sprechen gut auf NSAR an. Diese können aber einen CED-Schub auslösen und Ulzerationen im Dünn- und Dickdarm verursachen, so dass sie nur mit grosser Vorsicht und über eine kurze Dauer (< 2 Wochen) eingesetzt werden sollten. Am besten jedoch gar nicht und wenn doch, dann zugunsten von COX-II-selektiven Substanzen, wie z.B. Etoricoxib. Kortikosteroide zeigen einen Effekt bei peripherer Arthritis, sind aber meist nicht wirksam bei axialen Schmerzen und Entthesitiden. Der langfristige Einsatz sollte auch in Anbetracht der Nebenwirkungen, insbesondere einer reduzierten Knochendichte sowie Osteoporose, vermieden

werden. Lokale Steroidinfiltrationen sind insbesondere bei Mono- und Oligoarthritis wirksam.

Die Daten für MTX sind schwach. Wenn überhaupt, kann es bei Crohn-Patienten mit peripherer Arthritis zum Einsatz kommen (keine Wirkung auf axiale Beschwerden), wobei potenzielle Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität und Teratogenität in die Therapieentscheidung miteinfließen müssen. Sowohl Infliximab als auch Adalimumab haben einen Stellenwert in der Behandlung einer enteropathischen Spondylarthropathie mit axialer Beteiligung und sollten nach fehlender Wirkung von MTX (> 12 Wochen) erwogen werden. Die Behandlung mit Etanercept sollte in CED-Patienten aufgrund der schwachen Wirkung auf die Darmentzündung vermieden werden.

In einem systematischen Review zeigte Ustekinumab einen günstigen Effekt auf die periphere Arthritis sowie Hautmanifestationen, nicht aber auf die axiale Spondylarthritits [49]. Auch selektive JAK-Inhibitoren (Filgotinib, Upadacitinib) zeigten eine Wirksamkeit bei Crohn-Patienten [81, 82]. Unter Therapie mit Secukinumab, einem IL-17-Antikörper, kam es zu einer Verschlechterung der Darmentzündung und sogar zu einer De-novo-IBD, so dass die Verwendung in Patienten mit CED aktuell nicht empfohlen ist [83].

Auf weitere extraintestinale Manifestationen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Sweet's Syndrom, metastasierende Crohn-Läsionen, orale Pathologien, okuläre EIM, vaskuläre EIM, hepatobiliäre EIM und seltenere EIM wie die Pankreatitis und Pneumonitis) und deren Therapie soll in dieser Übersichtsarbeit nicht eingegangen werden mit dem Verweis auf eine kürzlich publizierte ausführliche Übersichtsarbeit [22].

## Fisteln

Knapp die Hälfte aller Patienten mit einem Morbus Crohn entwickeln im Verlauf der Erkrankung – in Abhängigkeit der Erkrankungsdauer – zumindest einmalig Fisteln, wobei die Mehrheit mit 54% auf die perianalen Fisteln entfällt. Die Erstmanifestation der perianalen Fisteln äussert sich meist in einem Abszess. Den Rest machen enteroenterale Fisteln, rektovaginale

Fisteln und enterokutane Fisteln in absteigender Reihenfolge aus [84]. Risikofaktoren für die Fistelentstehung sind rektale Krankheitsaktivität (Risiko für eine Fistelbildung fast 90%), junges Patientenalter, männliches Geschlecht und Nikotinabusus [85, 86]. In 10% der Patienten mit einem Morbus Crohn sind perianale Fisteln die Erstmanifestation [87].

Die Fisteln sind bedingt durch einen Epitheldefekt bei chronischer Inflammation, dies im Gegensatz zum kryptoglandulären Ursprung im Rahmen einer nicht CED-assoziierten Fistulierung.

Zur Einteilung ist die Klassifikation nach Parks gebräuchlich und unterscheidet einfache von komplexen Fisteln, wobei Crohn-Fisteln in der Regel – in 70–80% der Fälle – komplex (mehrere Öffnungen, Verlauf trans-/supra-/extrasphinkter, anteriore Fisteln bei Frauen, rektovaginal, Analstenose, gleichzeitige intraluminale Inflammation) verlaufen [88, 89].

Zur Klassifizierung der Fistel sind in der Regel mehrere Untersuchungsmodalitäten erforderlich. Dies sind eine klinische Untersuchung in Sedation, eine Endosonographie und ein MRT-Becken.

Die chirurgische Fisteltherapie gestaltet sich herausfordernd und leider nicht selten – vergleichbar zur medikamentösen Therapie – frustant, da Rezidive nicht selten sind, besonders dann, wenn die inflammatorische Aktivität der Erkrankung nicht optimal kontrolliert wird/werden kann. Mehr als zwei Drittel der Patienten mit einem perianalen Morbus Crohn werden mindestens einmalig reoperiert [84]. Dies bei einem Rezidivrisiko von 16% nach 1 Jahr und 40% innerhalb der ersten 5 Jahre nach Fisteldiagnose [90, 91].

### Fisteltherapie

Einfache Fisteln, definiert als intersphinkterisch/transsphinkterisch im unteren Sphinkterdrittel – nur 1 Fistelgang ohne Extension oder Abszess, gehören dann therapiert, wenn sie symptomatisch sind. Primär mittels Antibiotikatherapie und allenfalls Seton-Einlage [92]. Eine unimodale Therapie mittels Antibiotika (meist Ciprofloxacin und Metronidazol, Cave: Resistenzen) ist sinnvoll zur Behandlung infektiöser Komplikationen, führt in aller Regel aber nicht zu einem dauerhaften

Fistelverschluss. Komplexe Fisteln, also Fisteln, welche nicht unter die Kategorie der einfachen Fisteln fallen, sollten immer und multimodal in Kombination mit Antibiotika, Seton-Einlage und einem Biologikum behandelt werden. Dies wird von der PISA-II-Studie untermauert, in welcher gezeigt wurde, dass eine kurzzeitige Behandlung mittels TNF-Inhibition in Kombination mit einem chirurgischen Fistelverschluss häufiger zur radiologisch nachgewiesenen Fistelheilung führt (32% unter Fistelverschluss + TNF-Inhibition und 9% unter TNF-Inhibition ohne chirurgische Intervention; [93]). Wird ein Fistelverschluss angestrebt, dann müssen die Setons entfernt werden. Der ideale Interventionszeitpunkt ist nicht klar definiert. Es scheint aber sinnvoll, die Setons mindestens 3–6 Monate zu belassen. Grundsätzlich können Setons langfristig zur lokalen Infektkontrolle und Symptomreduktion in situ belassen werden [92].

In schweren, therapierefraktären Fällen steht als letzte Therapieoption gelegentlich nur noch die Stomaanlage zur Wahl. Damit können die lokale Entzündung beruhigt und weitere strukturelle Schäden verhindert werden [94].

Das Medikament der Wahl zur Behandlung von komplizierten Fisteln ist weiterhin der TNF-Inhibitor Infliximab. Er hat sich sowohl bzgl. Fistelverschluss als auch Remissionserhaltung effektiv gezeigt. Kurzzeitige Fistelverschlussraten von 50% sinken im Verlauf leider auf ca. 35% ab.

Adalimumab kann gemäss ECCO-Guidelines ebenfalls eingesetzt werden, ist Infliximab mit einer Fistelverschlussrate von 40% jedoch etwas unterlegen. Thiopurine haben in einer grösseren Metaanalyse keinen zusätzlichen Nutzen zur Anti-TNF-Therapie gezeigt [25, 95] und werden daher nicht empfohlen.

Die Studienlage zu Ustekinumab und Vedolizumab ist aufgrund geringer Patientenzahlen und teilweise fehlender Verblindung relativ schwach, wobei Ustekinumab ein etwas besseres Ansprechen zeigt. In neuesten Auswertungen der SEAVUE- und STARDUST-Studie kam es in 50% der Patienten, welche Ustekinumab erhielten, unabhängig von der Dosierung, zu einer Fistelheilung nach 12 Monaten [96]. Dieses Ergebnis erstaunt, muss aber in weiteren Studien geprüft werden. Langzeitergeb-

nisse fehlen noch. Etwas weniger gute Resultate konnten für Vedolizumab in einer explorativen Datenanalyse der GEMINI-2-Studie gezeigt werden, in der die Heilungsrate nach 1 Jahr 31% betrug [97]. Zudem gibt es nun erste vielversprechende Daten für die JAK-Inhibitoren Filgotinib und Upadacitinib.

Es gibt diverse chirurgische Therapieoptionen mit dem übergeordneten Ziel des Fistelverschlusses, welche mehr oder weniger evidenzbasiert sind und für den Verschluss kryptoglandulärer Fisteln entwickelt wurden. Die Techniken können ebenfalls bei Crohn-assoziierten Fisteln angewendet werden.

Ein Goldstandard existiert nicht, wobei die ECCO-Guidelines eine Fistulotomie als Therapie der Wahl empfehlen [92]. Die Indikationsstellung sollte aber aufgrund der Inkontinenzgefahr streng erfolgen. Insbesondere etabliert haben sich aber zwischenzeitlich der Advancement-Mukosaflap und das LIFT-Verfahren („ligation of the intersphincteric fistula tract“), welche Heilungsraten zwischen 64–67% zeigen [98, 99]. Endoskopische Verfahren haben sich wegen deutlich tieferer Heilungsraten (31–45%) bisher nicht durchgesetzt [100, 101]. Ein neueres Laserverfahren („fistula laser closure“, FiLaC) ergab Heilungsraten bis 55%, wobei diese Pilotstudie im Kontext der geringen Patientenzahlen ( $N=20$ ) mit Vorsicht zu werten ist [102].

Die neuesten Therapieansätze fokussieren auf die Zellregeneration. Zum einen umweltassoziiert mittels hyperbarer Sauerstofftherapie sowie Vakuumtherapie oder zellbasiert im Rahmen einer mesenchymalen Stammzelltransplantation. Die Stammzellen agieren als immunmodulatorische Zellen, verfügen über wachstumsfördernde Fähigkeiten und unterdrücken die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten [103], was zu einer Reduktion der Entzündung und somit Heilung des Gewebes führt. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse lag die Fistelheilungsrate nach Stammzelltherapie bei 62% [104]. Erstaunlicherweise wies auch die Placebogruppe eine auffällig hohe Heilungsrate von 41% auf. Dieses Phänomen wird nicht ausreichend verstanden, könnte aber mit einer besseren Kürettage des Fistelgangs (Epithelentfernung) im Rahmen der Studienprotokolle zusammenhängen.

Die mesenchymale Stammzelltransplantation ist ein vielversprechendes Verfahren bei Patienten mit insuffizientem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie und wird in der Schweiz an zwei Zentren (USZ, CHUV) durchgeführt. Ein limitierender Faktor sind unumstritten die hohen Kosten (ca. 70.000 CHF pro Anwendung), da der Wirkstoff (Darvadstrocel) noch nicht auf der Spezialitätenliste geführt wird [105].

Die Fisteltherapie bleibt eine therapeutische Herausforderung. Nebst der komplexen Therapie divergieren die Definitionen einer Fistelheilung in den Studien stark, und gut gepowerte Studien mit hohen Patientenzahlen fehlen. Der Schlüssel zum Erfolg ist sicherlich eine Kombination eines medikamentösen und chirurgischen Ansatzes.

## Operatives Management beim Morbus Crohn

### Kann eine frühe Ileozökalresektion beim Morbus Crohn mit einer Biologikatherapie mithalten?

Bisher wurde traditionell die Ileozökalresektion (ICR) bei ileozökalem Crohn nur im Falle eines komplikativen Verlaufs oder einem Therapieversagen eingesetzt. Eine Anwendung im früh-elektiven Setting hat sich noch nicht etabliert. Die LIRIC-Studie konnte zeigen, dass die ICR bei Patienten mit limitierter Erkrankung (betroffenes terminales Ileum < 40 cm, keine Strikturen) nach Nichtansprechen der Entzündung auf eine konventionelle Therapie (Kortikosteroide/AZA/MTX) der Behandlung mit Infliximab nicht unterlegen war [106]. Mehr noch: Hinsichtlich Patientenzufriedenheit, Kosten und langfristigem Medikamentengebrauch zeigten sich klare Vorteile für das chirurgische Vorgehen. Eine landesweite dänische Kohortenstudie verglich nun die Langzeitergebnisse einer Ileozökalresektion versus Anti-TNF-Therapie als Indexbehandlung bei ileozökalem Morbus Crohn zu einem frühen Zeitpunkt (< 1 Jahr nach Erstdiagnose; [107]). Von insgesamt 16.443 Patienten erhielten 581 (3,5%) eine ICR und 698 (4,2%) eine Anti-TNF-Therapie. Nach 5 Jahren zeigte sich, dass 50,3% der Patienten mit früher ICR weiterhin keine immunsuppressive

Therapie benötigten und weniger Kortikosteroide erhielten. Die CED-assoziierten Hospitalisationen oder Diagnosestellung einer perianalen Erkrankung beider Gruppen unterschieden sich nicht.

Bei exklusiv auf den ileozökalen Übergang beschränktem Crohn-Befall könnte aufgrund der vorliegenden Daten und bei einem gut selektionierten Patientenkollektiv eine frühe ICR erfolgen. Wann und ob es zu diesem Paradigmenwechsel kommt, hängt massgeblich von der Patientenpräferenz und der Art der Patienteninformation durch die in die Therapie involvierten Ärzte ab. Anders ausgedrückt: Solange bei komplett unkompliziertem und therapieaversivem MC ohne die konventionellen chirurgischen Indikationen primär internistisch denkende Gastroenterologen die Therapieoptionen den Patienten erläutern, dürfte das Pendel eher langsamer schwingen.

### Haben TNF-Inhibitoren wirklich einen Einfluss auf das perioperative Ergebnis?

Das perioperative Infektionsrisiko bei Anti-TNF-exponierten Patienten wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Natürlich divergieren hier die Meinungen je nach Fachrichtung. Die prospektive Kohortenstudie – PUCCINI-Studie – liefert nun aber neue Fakten, dass TNF-Inhibitoren 12 Wochen postoperativ zu keinem erhöhten Infektionsrisiko geführt haben [108]. Klare Limitation der Studie ist, dass die Indikation und das Timing der Operation durch den Operateur definiert wurden, was natürlich zu einem relevanten Bias führt. Anzunehmen ist, dass die Gruppe mit schwererem Crohn-Befall und erhöhtem Infektionsrisiko präoperativ eher nicht mit Anti-TNF behandelt wurde.

#### Fazit für die Praxis

- Die Therapieoptionen zur Behandlung des Morbus Crohn konnten in den letzten Jahren relevant erweitert werden und ermöglichen somit eine individuell angepasste Therapie.
- Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren, Ustekinumab und Vedolizumab sind unter Berücksichtigung von Patientencharakteristika, Krankheitsbefall und Ausdehnung gleichwertige Erstlinienbiologika.
- Die Darmsonographie hat sich mittlerweile als gutes Hilfsmittel zur Diagnosestel-

lung und insbesondere zur Verlaufsbeurteilung etabliert.

- Weiterhin erschwert gestaltet sich die Behandlung von Fisteln; bei komplexen Fistelverläufen soll eine Stammzelltransplantation evaluiert werden.
- Die chirurgische Ileozökalresektion kann bei einem ausgewählten Patientenkollektiv bereits im frühen Krankheitsstadium ein sinnvoller Therapieansatz sein.

#### Korrespondenzadresse



© USZ

#### Dr. med. Andrea S. Kreienbuehl

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,  
Universitätsspital Zürich  
Raemistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz  
andrea.kreienbuehl@usz.ch

**Funding.** Open access funding provided by University of Zurich

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A.S. Kreienbuehl und L. Biedermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäss nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142(1):46–54 e42 (quiz e30)
- Ng SC, Kaplan GG, Tang W, Banerjee R, Adigopula B, Underwood FE et al (2019) Population density and risk of inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in 13 countries or regions in asia-pacific. *Am J Gastroenterol* 114(1):107–115
- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD (2000) Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med* 67(3):263–268
- Zhou M, He J, Shen Y, Zhang C, Wang J, Chen Y (2017) New frontiers in genetics, gut microbiota, and immunity: a Rosetta stone for the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int* 2017:8201672
- Liu TC, Stappenbeck TS (2016) Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol* 11:127–148
- Schnorbach MT, Kruis W (2021) Cost of illness of inflammatory bowel disease in Germany. *Z Gastroenterol* 59(11):1173–1188
- Stark R, König HH, Leidl R (2006) Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 24(8):797–814
- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L (2017) Crohn's disease. *Lancet* 389(10080):1741–1755
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF (2006) The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 55(6):749–753
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V et al (2019) ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 13(2):144–164
- Authors C (2019) Updated S3-guideline ulcerative colitis. German society for digestive and metabolic diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 57(2):162–241
- Sulz M, Duetschler J, Seibold F (2020) Therapeialgorithmen für die Behandlung des Morbus Crohn im klinischen Alltag. *Schweizer. Gastroenterol* 2020(1):51–64. <https://doi.org/10.1007/s43472-020-00009-9>
- Mary JY, Modigliani R (1989) Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohns-Disease—a prospective multicenter study. *Gut* 30(7):983–989
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V et al (2004) Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 60(4):505–512
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M (1990) Predictability of the postoperative course of Crohns-Disease. *Gastroenterol* 99(4):956–963
- Gomollon F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO et al (2017) 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 11(1):3–25
- Shi JT, Chen N, Xu J, Goyal H, Wu ZQ, Zhang JX et al (2023) Diagnostic accuracy of fecal calprotectin for predicting relapse in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *J Clin Med* 12(3):1206. <https://doi.org/10.3390/jcm12031206>
- Burri E, Beglinger C (2014) The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroent* 8(2):197–210
- Hong SW, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH et al (2020) Clinical significance of granulomas in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 35(3):364–373
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK et al (2019) British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 68(Suppl 3):s1–s106
- Sorensen LT, Malaki A, Wille-Jørgensen P, Kallehave F, Kjaergaard J, Hemmingsen U et al (2007) Risk factors for mortality and postoperative complications after gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg* 11(7):903–910
- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT (2021) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology* 161(4):1118–1132
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV et al (2015) Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 110(9):1324–1338
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM et al (2021) STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 160(5):1570–1583
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T et al (2020) ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 14(1):4–22
- Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R et al (2017) Comparative effectiveness of mesalamine, sulfasalazine, corticosteroids, and budesonide for the induction of remission in Crohn's disease: a Bayesian network meta-analysis: republished. *Inflamm Bowel Dis* 23(5):E26–E37
- Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V et al (2019) Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 68(3):423–433
- Rutgeerts PJ (2001) Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharm Ther* 15(10):1515–1525
- Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL et al (2017) 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 11(2):135–149
- Freeman K, Willis BH, Fraser H, Taylor-Phillips S, Clarke A (2019) Faecal calprotectin to detect inflammatory bowel disease: a systematic review and exploratory meta-analysis of test accuracy. *Bmj Open* 9(3):e27428
- Swaminath A, Lebowitz B, Capiak KM, Present DH (2011) Practice patterns in the use of anti-tumor necrosis factor alpha agents in the management of Crohn's disease: a US national practice survey comparing experts and non-experts. *Digest Dis Sci* 56(4):1160–1164
- Nielsen OH, Ainsworth MA (2013) Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 369(8):754–762
- Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS (2019) Etiology and management of lack or loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (n Y)* 15(12):656–665
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y (2014) Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 13(1):24–30
- Gisbert JP, Panes J (2009) Loss of response and requirement of Infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 104(3):760–767
- Gisbert JP, Chaparro M (2020) Predictors of primary response to biologic treatment [anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in patients with inflammatory bowel disease: from basic science to clinical practice. *J Crohns Colitis* 14(5):694–709
- Apostolaki M, Armaka M, Victoratos P, Kollias G (2010) Cellular mechanisms of TNF function in models of inflammation and autoimmunity. *Curr Dir Autoimmun* 11:1–26
- D'Haens GR, Sandborn WJ, Loftus EV, Hanauer SB, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L et al (2022) Higher vs standard adalimumab induction dosing regimens and two maintenance strategies: randomized SERENE CD trial results. *Gastroenterology* 162(7):1876–1890
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D et al (2007) Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *New Engl J Med* 357(3):228–238
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R et al (2014) Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 147(3):618
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE et al (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med* 369(8):711–721
- Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE et al (2020) Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharm Ther* 52(8):1353–1365
- European Medicine Agency. Entyvio Summary of Product Characteristics. 2014.
- Ryan C, Thrash B, Warren RB, Menter A (2010) The use of ustekinumab in autoimmune disease. *Expert Opin Biol Ther* 10(4):587–604
- Agency EM. Stelara® 2014.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR et al (2016) Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med* 375(20):1946–1960
- Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C et al (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *New Engl J Med* 367(16):1519–1528
- D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S (2022) *J Crohns Colitis* 16(Suppl 2):ii30–ii41
- Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2021) Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *J Crohns Colitis* 15(7):1236–1243

50. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C et al (2021) Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the SEAVUE study. *Gastroenterology* 161(2):E30–E1
51. Narula N, Wong ECL, Dulai PS, Sengupta NK, Marshall JK, Colombel JF et al (2022) Comparative efficacy and rapidity of action for Infliximab vs Ustekinumab in biologic-naïve Crohn's disease. *Clin Gastroenterol H* 20(7):1579
52. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B et al (2020) IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of Ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 14(1):23–32
53. Ma C, Jairath V, Khanna R, Feagan BG (2018) Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials targeting interleukin 23 (IL23) for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Inv Drug* 27(8):649–660
54. Ma C, Panaccione R, Khanna R, Feagan BG, Jairath V (2019) IL12/23 or selective IL23 inhibition for the management of moderate-to-severe Crohn's disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2019.02.006>
55. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R (2021) Role of the IL23/IL17 pathway in Crohn's disease. *Front Immunol* 12:622934
56. D'Haens GR, Colombel JF, Bossuyt P, Danese S, Lim A, Lindsay J et al (2021) Risankizumab induction therapy in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with intolerance or inadequate response to conventional and/or biologic therapy: results from the phase 3 ADVANCE study. *Gastroenterology* 161(2):E28
57. Panaccione R, Schreiber S, Peyrin-Birotet L, Loftus EV, Dubinsky M, Ferrante M et al (2021) Risankizumab as induction therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease who failed 1 vs 1 prior biologic treatment: results from the MOTIVATE study. *Am J Gastroenterol* 116:348
58. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S et al (2022) Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet* 399(10340):2031–2046
59. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, Sonnenwald S, Reid S et al (2019) Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut* 68(5):814–828
60. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P (2010) Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease REPLY. *New Engl J Med* 363(11):1087–1088
61. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E et al (2013) Addition of an immunomodulator to Infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol H* 11(4):444–447
62. Strik AS, van den Brink GR, Ponsioen C, Mathot R, Lowenberg M, D'Haens GR (2017) Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharm Ther* 45(8):1128–1134
63. Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip JM, Del Tedesco E, Berger AE et al (2020) Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut* 69(7):1206–1212

## Maladie de Crohn – une mise à jour

L'évolution chronique de la maladie de Crohn nécessite souvent l'administration à vie d'un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur. L'approbation de l'infliximab a nettement enrichi le spectre thérapeutique. L'ustekinumab et le védolizumab ont pu s'établir à côté des anti-TNF et selon la sévérité/étendue de la maladie, avec prise en compte des manifestations extra-intestinales et des comorbidités, ils sont des traitements de première intention équivalents. En tant que toute nouvelles options thérapeutiques, on disposera du risankizumab (anti-IL23) et probablement aussi bientôt de l'upadacitinib, dont l'homologation sur le marché suisse est attendue prochainement. Les polythérapies – associations de différents biomédicaments ou associations de biomédicaments avec des inhibiteurs de JAK – sont de plus en plus considérées pour de futurs algorithmes de traitement et les premiers résultats de l'étude de phase III (guselkumab/golimumab) devraient devenir disponibles l'année prochaine. Les fistules anales d'évolution complexe restent difficiles à traiter, mais un groupe de patients bien sélectionnés présente heureusement une bonne réponse au traitement par cellules souches mésenchymateuses. À côté des options thérapeutiques médicamenteuses, le rôle de la chirurgie (notamment de la résection iléo-cæcale) ne doit pas être négligé et selon la situation initiale, aussi aux stades précoces de la maladie, la chirurgie peut être une approche thérapeutique valable.

### Mots clés

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin · Algorithmes de traitement · Biomédicaments de première intention · Polythérapies · Traitement des fistules

64. Yarur AJ, Kubiliun MJ, Czul F, Sussman DA, Quintero MA, Jain A et al (2015) Concentrations of 6-Thioguanine nucleotide correlate with trough levels of Infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol H* 13(6):1118
65. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, Germinaro M, Vetter M, Shao J et al (2023) Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 8(4):307–320
66. Agency EM (2013) CHMP assessment report Remsima [EMA/CHMP/589317/2013]. EMA, London
67. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J et al (2017) ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—an update. *J Crohns Colitis* 11(1):26–34
68. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A et al (2019) Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 393(10182):1699–1707
69. Wasserbauer M, Hlava S, Drabek J, Stovicek J, Minarikova P, Nedbalova L et al (2022) Adalimumab biosimilars in the therapy of Crohn's disease and ulcerative colitis: Prospective multicentric clinical monitoring. *PLoS ONE* 17(8):e271299
70. D'Amico F, Solitano V, Aletaha D, Hart A, Magro F, Selmi C et al (2021) Biobetters in patients with immune-mediated inflammatory disorders: An international Delphi consensus. *Autoimmun Rev* 20(7):102849
71. Ma C (2022) To Stop or Not to Stop? Predicting Relapse After Anti-TNF Cessation in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20(8):1668–1670
72. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D et al (2012) Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after Infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 142(1):63–U201
73. Gisbert JP, Marin AC, Chaparro M (2016) The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 111(5):632–647
74. Reenaers C, Mary JY, Nachury M, Bouhnik Y, Laharie D, Allez M et al (2018) Outcomes 7 years after Infliximab withdrawal for patients with Crohn's disease in sustained remission. *Clin Gastroenterol H* 16(2):234
75. Chaparro M, Riestra S, Lucendo AJ et al (2023) Is the withdrawal of anti-tumour necrosis factor in inflammatory bowel disease patients in remission feasible without increasing the risk of relapse? Results from the randomised clinical trial of GETECCU (EXIT). *J Crohns Colitis* 17:i50–i4
76. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, Allez M, Papamichael K, Stallmach A et al (2018) European Crohn's and colitis organisation topical review on treatment withdrawal [‘exit strategies’] in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 12(1):17–31
77. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF, Malerba S, Ananthakrishnan A, Yajnik V et al (2016) Risk of new or recurrent cancer in patients with inflammatory bowel disease and previous cancer exposed to immunosuppressive and anti-tumour necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol H* 14(1):58–64
78. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F et al (2017) Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Am Med Assoc* 318(17):1679–1686
79. Dahmus J, Rosario M, Clarke K (2020) Risk of lymphoma associated with anti-TNF therapy

- in patients with inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Clin Exp Gastroenterol* 13:339–350
80. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L et al (2019) The pathogenesis of extraintestinal manifestations: implications for IBD research, diagnosis, and therapy. *J Crohns Colitis* 13(5):541–554
  81. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbach T, Hebuterne X, Roblin X et al (2017) Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 389(10066):266–275
  82. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G et al (2020) Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 158(8):2123
  83. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR (2018) Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatol Treat* 29(1):13–18
  84. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Pannaccione R, Sandborn WJ (2000) The natural history of fistulizing Crohn's disease: A population-based study. *Gastroenterology* 118(4):A337
  85. Bergstrand O, Ewerth S, Hellers G, Holmstrom B, Ullman J, Wallberg P (1980) Outcome following treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Acta Chir Scand Suppl* 500:43–44
  86. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B (1980) Occurrence and outcome after primary-treatment of anal fistulas in Crohn's disease. *Gut* 21(6):525–527
  87. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA (2003) The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 17(9):1145–1151
  88. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB, American Gastroenterological Association Clinical Practice C (2003) AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 125(5):1508–1530
  89. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD (1976) A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 63(1):1–12
  90. Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ (2014) Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis* 20(11):2022–2028
  91. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF et al (2013) Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(8):975–81 e1–4
  92. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A et al (2020) ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 14(2):155–168
  93. Meima-van Praag EM, van Rijn KL, Wasmann K, Snijder HJ, Stoker J, D'Haens GR et al (2022) Short-term anti-TNF therapy with surgical closure versus anti-TNF therapy in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease (PISA-II): a patient preference randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7(7):617–626
  94. Singh S, Ding NS, Mathis KL, Dulai PS, Farrell AM, Pemberton JH et al (2015) Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 42(7):783–792
  95. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY et al (2015) Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor

## Morbo di Crohn – un aggiornamento

Il decorso cronico della malattia di Crohn richiede spesso una terapia immunomodulante o immunosoppressiva cronica. Dopo l'approvazione di Infliximab lo spettro terapeutico è stato notevolmente ampliato. Accanto agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), si sono affermati Ustekinumab e Vedolizumab che, a seconda della gravità o dell'estensione della malattia e della presenza di manifestazioni extraintestinali o comorbidità, rappresentano trattamenti equivalenti di prima linea. La più recente opzione terapeutica è rappresentata da Risankizumab (anti-IL-23) e si prevede che Upadacitinib sarà presto approvato per il mercato svizzero. Le terapie combinate – vari biofarmaci o biofarmaci + inibitori della Janus chinasi (JAK) – continuano a essere al centro dei futuri algoritmi terapeutici e i primi risultati dello studio di fase 3 (Guselkumab/Golimumab) sono attesi per il prossimo anno. I decorsi complessi della fistola anale rimangono difficili da trattare, anche se un gruppo ben selezionato di pazienti ha mostrato una risposta incoraggiante alla terapia con cellule staminali mesenchimali. Oltre alle opzioni terapeutiche farmacologiche, non si deve trascurare l'importanza della chirurgia (in particolare la resezione ileocecale), che – a seconda della situazione di partenza – può rappresentare un valido approccio terapeutico anche in uno stadio precoce della malattia.

### Parole chiave

Malattie infiammatorie croniche intestinali · Algoritmi terapeutici · Biofarmaci di prima linea · Terapie combinate · Trattamento delle fistole

- therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol H* 13(13):2233
96. Peyrin-Biroulet LRP, Gasink C, Hoops T et al (2022) Perianal fistula closure in patients receiving ustekinumab: Results from the SEAVUE and STARDUST trials. *J Crohns Colitis* 16:460
  97. Feagan BG, Schwartz D, Danese S, Rubin DT, Lissos TW, Xu J et al (2018) Efficacy of vedolizumab in fistulising Crohn's disease: exploratory analyses of data from GEMINI 2. *J Crohns Colitis* 12(5):621–626
  98. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR (2014) A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 260(6):1057–1061
  99. Soltani A, Kaiser AM (2010) Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 53(4):486–495
  100. Pross RL, Herold A, Joos AK, Bussen D, Wehrmann M, Gottwald T et al (2012) The anal fistula claw: the OTSC clip for anal fistula closure. *Colorectal Dis* 14(9):1112–1117
  101. Senejoux A, Siproudhis L, Abramowitz L, Munoz-Bongrand N, Desseaux K, Bouguen G et al (2016) Fistula plug in fistulising ano-perineal Crohn's disease: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 10(2):141–148
  102. Alam A, Lin F, Fathallah N, Pommaret E, Aubert M, Lemarchand N et al (2020) FiLaC(R) and Crohn's disease perianal fistulas: a pilot study of 20 consecutive patients. *Tech Coloproctol* 24(1):75–78
  103. Nauta AJ, Fibbe WE (2007) Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 110(10):3499–3506
  104. Cao Y, Su Q, Zhang B, Shen F, Li S (2021) Efficacy of stem cells therapy for Crohn's fistula: a meta-analysis and systematic review. *Stem Cell Res Ther* 12(1):32
  105. Cabalzar-Wondberg DMT (2020) Mesenchymale Stammzellen als neue Therapie bei Morbus-Crohn-Patienten mit Fisteln. *Schweiz. Gastroenterol* 1:130–137. <https://doi.org/10.1007/s43472-020-00026-8>
  106. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A et al (2017) Laparoscopic ileocecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2(11):785–792
  107. Agrawal M, Ebert A, Poulsen G, Ungaro R (2023) OP11 Ileocecal resection for recently diagnosed ileocecal Crohn's disease is associated with improved long-term outcomes compared to anti-tumor necrosis factor therapy: a population-based study
  108. Cohen BL, Fleshner P, Kane SV, Herfarth HH, Palekar N, Farraye FA et al (2022) Prospective cohort study to investigate the safety of preoperative tumor necrosis factor inhibitor exposure in patients with inflammatory bowel disease undergoing intra-abdominal surgery. *Gastroenterology* 163(1):204–221
  109. Manser C, Maillard MH, Rogler G, Schreiner P, Rieder F, Bühler S (2020) Vaccination in patients with inflammatory bowel diseases. *Digestion* 101:58–68
  110. Schreiner P, Mueller NJ, Fehr J, Maillard MH, Brand S, Michetti P et al (2021) Varicella zoster virus in inflammatory bowel disease patients: What every gastroenterologist should know. *J Crohn's Colitis*. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa132>
  111. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C et al (2021) ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 15(6):879–913
  112. Caldera F, Hayney MS, Farraye FA (2020) Vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 115:1356–1361

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

