



Leser von **APOTHEKE + MARKETING** können hier Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten.  
Die Fortbildung für Apotheker wurde am 13.12.2017 unter der Veranstaltungsnummer BAK/FB/2017/385-3 durch die Bundesapothekerkammer akkreditiert. Die Akkreditierung ist gültig vom 26.03.2018 bis 25.03.2019.

# Aktuelle therapeutische Strategien bei Morbus Crohn

## Zertifizierte Fortbildung

von D. Lissner, E. Sonnenberg, B. Siegmund

### Hintergrund

Der Morbus Crohn gehört zur Gruppe der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, die insgesamt eine zunehmende Inzidenz aufweisen [1]. Obwohl die Entwicklung zahlreicher neuer Medikamente in den letzten Jahren zu mehreren Neuzulassungen geführt hat, sind die genaue Pathophysiologie und somit auch die Ursache der multifaktoriellen Erkrankung nicht komplett aufgeklärt. Das bedeutet auch, dass für den Morbus Crohn bislang keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Mit der zertifizierten Fortbildung soll aus Sicht der be-

handelnden Ärzte auf aktuelle Therapieprinzipien und -strategien sowohl in der Phase der Remissionsinduktion als auch in der Remissionserhaltung eingegangen werden.

### Medikamentöse Therapie

Der Morbus Crohn wurde Anfang des letzten Jahrhunderts zum ersten Mal beschrieben. Zunächst standen bis Mitte der 1950er-Jahre keine medikamentösen Strategien zur Verfügung. Eine historische Übersicht über die Therapieentwicklung ist in Abb. 1 schematisch dargestellt. Die erste wesentliche

Wende in der Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen war die Einführung der Steroide, die insbesondere bei der Colitis ulcerosa auch mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität assoziiert war [2]. In den folgenden Jahrzehnten kamen die 5-Aminosalicylate sowie Thiopurine und Methotrexat als klassische Immunsuppressiva auf den Markt [3, 4]. Die Jahrtausendwende und damit assoziiert die Einführung der Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ -Antikörper muss als Durchbruch in der Therapie des Morbus Crohn bezeichnet werden [5]. Über die nächsten 15 Jahre wurden einzig weitere TNF-Antikörper, jedoch keine grundsätzlich neue Therapiestrategie zugelassen. Im Jahr 2014 folgte als neuer Ansatz der Integrinantikörper Vedolizumab und im Herbst 2016 Ustekinumab, ein Interleukin(IL)-12/IL-23-Antikörper. Damit stehen nun deutlich mehr Substanzen für die Therapie zur Verfügung. Daher sind auch grundsätzliche Überlegungen erforderlich, zu welchem Zeitpunkt und bei welchen Patienten welche Substanz eingesetzt wird. Dies soll nachfolgend für die Remissionsinduktion und die Remissionserhaltung praxisnah dargestellt werden.

## Therapiestrategien

### Allgemeine Überlegungen

Die Studien der letzten zwei Jahrzehnte für die heute verfügbaren Biologika haben gezeigt, dass der frühzeitige Einsatz einer Substanz immer mit einem besseren Ansprechen assoziiert ist [6, 7]. Das unterstreicht die schon lange in den Leitlinien festgehaltene Forderung, dass eine Langzeitsteroidtherapie obsolet ist [8]. Die Daten bedeuten aber eigentlich mehr. Aus Sicht der Autoren sollte frühzeitig entschieden werden, ob eine Therapieeskalation erforderlich ist, und diese dann auch zeitnah

**Tab. 1: Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf [9, 10, 11]**

Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf, $\geq 2$ Faktoren
Alter <40 Jahre
Steroide im ersten Schub
perianaler Befall
Risikofaktoren für einen fistulierenden Verlauf (inklusive perianale Fisteln)
Männer
Raucher
Ileumbefall (fistulierender Verlauf)
Kolonbefall (perianale Fisteln)

vollzogen werden. Wünschenswert wäre natürlich, dass prädiktive Marker zur Verfügung stehen, die erlauben vorherzusagen, auf welche der Strategien der individuelle Patient anspricht. Bislang liegen nur grundsätzliche Indikatoren vor, die mutmaßlich einen komplizierten Verlauf vorhersagen. Hierbei sollten beim Morbus Crohn zwei Erkrankungstypen unterschieden werden:

- > der komplizierte Verlauf an sich, der durch eine hohe Krankheitsaktivität, Stenosen oder Abszesse gekennzeichnet ist, und
  - > der fistulierende Verlauf.
- Hervorgehoben werden sollte, dass insbesondere beim stenosierenden Verlauf eines Morbus Crohn immer kritisch hinterfragt werden muss, ob die Stenose entzündlich oder narbig ist. Im Fall der symptomatischen narbigen Stenose ist eine antientzündliche Therapie nicht effektiv, und der Patient sollte frühzeitig einer darmschonenden Operation zugeführt werden.

### Remissionsinduktion

Für die Remissionsinduktion beim Morbus Crohn stehen heute grundsätzlich mehrere Substanzen als Mono- oder auch als Kombinationstherapie zur Verfügung. Auf die einzelnen Substanzen und ihre Besonderheiten soll im Folgenden eingegangen werden.

#### Steroide

Steroide stellen weiterhin die Therapie der ersten Wahl bei Schub eines Morbus Crohn dar. Bei einem Befall, der auf das terminale Ileum beschränkt ist, kann alternativ Budesonid eingesetzt werden. In einer älteren Studie wurden die Ansprechraten auf Steroide unter-

**Tab. 2: Prädiktoren für ein Ansprechen auf Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -Antikörper**

Prädiktive Marker für ein Ansprechen auf TNF-Antikörper
kürzere Krankheitsdauer (Remissionsrate 60 % bei Erstdiagnose <2 Jahre vs. 40 % bei Erstdiagnose >2 Jahre) [14, 15, 16]
ileokolische Ulzerationen [6]
erhöhtes C reaktives Protein [6, 17, 18]
Nichtraucher [19, 20]

sucht. Es zeigte sich, dass bei 58 Prozent der Patienten eine komplette Remission induziert werden konnte, wohingegen es bei 26 Prozent nur zu einem partiellen Ansprechen kam und immerhin 16 Prozent primär steroidrefraktär waren [12]. Aus Sicht der Autoren gibt es folgende Szenarien:

1. Es gelingt eine komplette Remissionsinduktion, das bedeutet, man kann zunächst den weiteren Krankheitsverlauf abwarten. Kommt es frühzeitig zu einem Rezidiv, sollte eine Therapieeskalation erfolgen.
2. Kommt es bereits während des Ausschleichens oder auch kurz danach (innerhalb der folgenden 3 Monate) zu einer erneuten Aktivitätszunahme, liegt ein steroidabhängiger Verlauf vor, sodass bereits zu diesem Zeitpunkt eine langfristige immunsuppressive Therapie eingeleitet werden sollte. Die Schwere der Symptome sowie das Befallsmuster bestimmen, ob man direkt ein Biologikum oder aber zunächst ein klassisches Immunsuppressivum verwendet.
3. Kommt es bei gesicherter entzündlicher Aktivität zu keinem Ansprechen, liegt ein steroidrefraktärer Verlauf vor. Hier sollte frühzeitig ein TNF-Antikörper, ggf. sogar in Kombination mit einem klassischen Immunsuppressivum eingesetzt werden.

#### TNF-Antikörper

TNF-Antikörper führten in den Zulassungsstudien und auch nachfolgend bei etwa 70 Prozent der therapie-naiven Patienten zu einem Ansprechen [13], wobei in dieser ersten Studie noch die heute obsolette Strategie der Einmalgabe durchgeführt wurde. Die Remissionsraten liegen hier deutlich niedriger. So zeigte die SONIC-Studie für 44,4 Prozent der Patienten eine steroidfreie Remission in Woche 26. Dies konnte durch eine Kombination mit einem Thiopurin auf immerhin 65,8 Prozent gesteigert werden [6]. Diese Daten wurden mit Infliximab erhoben, vergleichbare Ergebnisse konnten jedoch für Adalimumab publiziert werden. Damit stellen die TNF-Antikörper bei einem hoch aktiven Verlauf, der auf Steroide nicht oder nur unzureichend anspricht, die Therapie der Wahl dar. Analog zur SONIC-Studie sollte bei einer hohen entzündlichen Aktivität frühzeitig auch eine Kombinationstherapie durchgeführt werden. Wenige Prädiktoren helfen bei der Auswahl des richtigen Biologikums. Tab. 2 fasst diese Prädiktoren zusammen.

**TNF-Antikörper** stellen bei einem hochaktiven Verlauf und unzureichendem Ansprechen auf Steroide die Therapie der Wahl dar.

#### Integrinantikörper

Integrine ermöglichen den Zellen des Immunsystems, ein definiertes Gewebe-

kompartiment zu infiltrieren. So können Immunzellen mithilfe des Integrins  $\alpha 4\beta 1$  in das Gehirn einwandern, wohingegen  $\alpha 4\beta 7$  für die Migration in den Gastrointestinaltrakt verantwortlich ist. Durch die spezifische Blockade von  $\alpha 4\beta 7$  durch Vedolizumab kann also die Infiltration von Entzündungszellen in den Darm verhindert werden. Während bei den TNF-Antikörpern ein entzündlicher Mediator direkt neutralisiert wird und damit häufig innerhalb von Tagen ein Ansprechen beurteilt werden kann, ist dies bei Vedolizumab anders. Die Migration neuer Immunzellen wird zwar verhindert, jedoch enthält die Darmwand ja noch reichlich Entzündungszellen, die wiederum eine Lebenszeit von bis zu 60 Tagen haben. Damit ist erklärt, warum unter der Therapie mit Vedolizumab beim Morbus Crohn in nur wenigen Fällen kurzfristig ein Ansprechen beurteilt werden kann. Meist sind hierzu bis zu zwölf Wochen Therapie erforderlich.

Mit diesen mechanistischen Überlegungen in Übereinstimmung sind die Daten der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich in Woche 6 zwar ein statistisch signifikanter Unterschied bei der klinischen Remission (14,5 vs. 6,8 %), jedoch ist die Rate gering [7]. Damit wird auch klar, dass Vedolizumab nicht als Therapiestrategie bei einer hoch floriden Entzündung gewählt werden sollte, sondern wohl eher in der Remissionserhaltung oder bei milderer Entzündung einen Stellenwert beim Morbus Crohn hat.

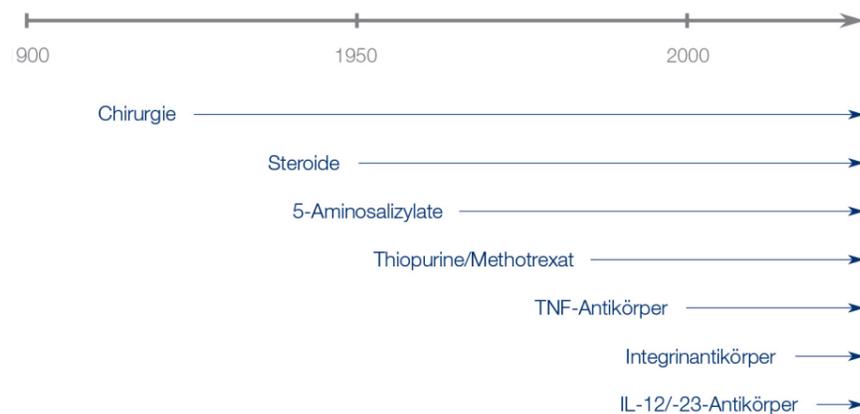
Kurzgefasst bedeutet das:

- > Durch die spezifische Blockade von  $\alpha 4\beta 7$  kann die Infiltration von Entzündungszellen in den Darm verhindert werden.
- > Zur Beurteilung des Ansprechens auf Vedolizumab sind bis zu 12 Wochen Therapie erforderlich.
- > Vedolizumab hat eher in der Remissionserhaltung einen Stellenwert.

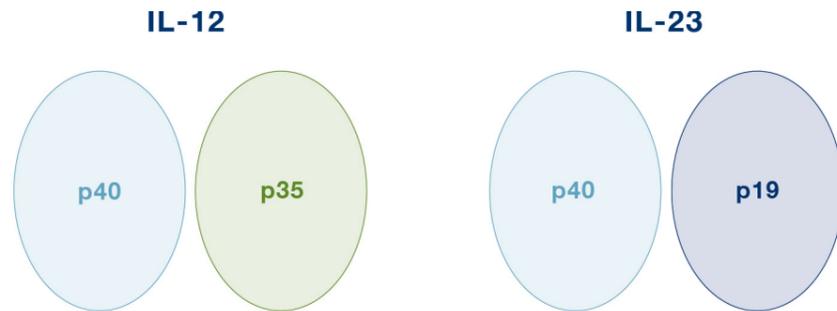
#### Ustekinumab

Seit Herbst 2016 hat nun eine weitere Substanz die Zulassung für den Morbus Crohn erhalten, der p40-Antikörper Ustekinumab. Die Untereinheit p40 bildet zusammen mit der Untereinheit p35 das IL-12 sowie mit p19 das IL-23 (siehe Abb. 2). Beide proinflammatorischen Zytokine werden der IL-12-Familie zugerechnet. Vergleichbar mit den TNF-Antikörpern werden auch durch Ustekinumab unmittelbar IL-12 und IL-23 neutralisiert, sodass von einem schnellen Ansprechen ausgegangen werden kann. In Übereinstimmung mit dieser Überle-

**Abb. 1: Historische Übersicht der medikamentösen Therapieentwicklung bei Morbus Crohn**



**Abb. 2: Zielstrukturen des p40-Antikörpers Ustekinumab. IL Interleukin**



> Ustekinumab stellt eine wirksame Strategie bei einer Kontraindikation oder einer Unverträglichkeit von TNF-Antikörpern dar.

### Remissionserhaltung

Wie bereits einleitend betont, stellt die steroidfreie Remission ein wichtiges Therapieziel dar. Um dieses Ziel zu erreichen, stehen grundsätzlich Mono- oder, bei hoher entzündlicher Aktivität, Kombinationstherapien zur Verfügung. Auf die einzelnen Strategien wird hier detailliert eingegangen.

### Thiopurine

Während Azathioprin für die Remissionsinduktion nicht geeignet ist, konnten bereits frühe Arbeiten zeigen, dass Azathioprin in der Remissionserhaltung effektiv ist [23]. In einer Folgearbeit erwies sich, dass nach steroidinduzierter Remission diese mittels Azathioprin bei etwas über 40 Prozent der Patienten über einen Zeitraum von zwölf Monaten erhalten werden kann. Im Gegensatz dazu sind in der Placebogruppe unter zehn Prozent der Patienten nach diesem Zeitraum ohne Rezidiv [3].

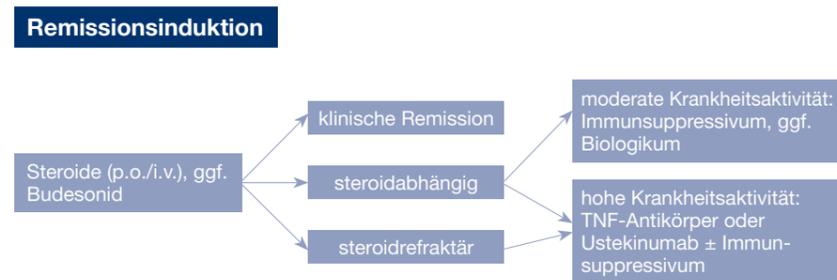
Neben dieser Wirksamkeit in der Monotherapie kommt Azathioprin in der Kombinationstherapie mit TNF-Antikörpern eine wichtige Funktion zu.

Auf diesen Aspekt wird im Abschnitt TNF-Antikörper eingegangen. Aufgrund der exzellenten französischen Studien liegen für Thiopurine die besten Daten in Bezug auf Nebenwirkungen vor. Zusammenfassend weisen sie insbesondere auf ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen im höheren Alter hin [24]. Es wird aktuell eine Studie durchgeführt, die mit einem vergleichbaren Ansatz die Nebenwirkungen für TNF-Antikörper erheben und dann einen endgültigen Risikovergleich erlauben wird.

### Methotrexat

Für Methotrexat liegen ausschließlich Arbeiten mit verhältnismäßig niedrigen Patientenzahlen vor. In einer placebokontrollierten Studie konnte bei chronisch-aktiven Patienten, die nach

**Abb. 3: Medikamentöse Strategien in der Remissionsinduktion. TNF Tumornekrosefaktor  $\alpha$**



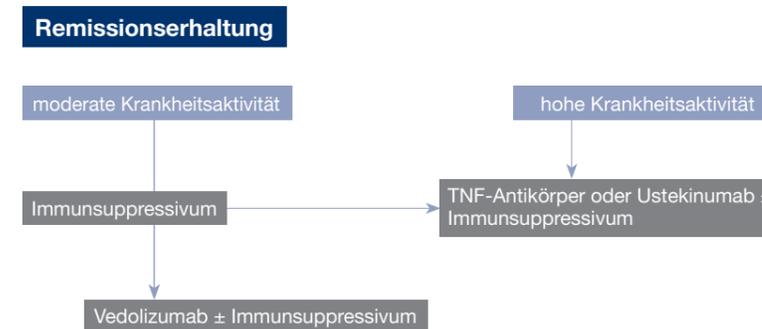
**Remissionsinduktion--** Das strategische medikamentöse Vorgehen für die Remissionsinduktion ist in Abb. 3 dargestellt.

gung zeigt die Zulassungsstudie UNITI-2, die ausschließlich Patienten ohne TNF-Antikörper-Versagen einschloss, eine Remissionsrate von 40,2 Prozent in Woche 8 [21, 22]. Diese Remissionsrate halbiert sich, wenn man Patienten mit einem vorhergehenden TNF-Antikörper-Versagen betrachtet (UNITI-1-Studie). Damit stellt Ustekinumab eine wirksame Strategie bei einer Kontraindikation oder einer Unverträglichkeit von TNF-Antikörpern dar. Bei der Indikationsstellung ist hierbei insbesondere das günstige Nebenwirkungsprofil zu bedenken, was im Einzelfall zu einem präferenziellen Einsatz von Ustekinumab vor TNF-Antikörpern führen kann.

Kurzgefasst bedeutet das:

> Durch Ustekinumab werden unmittelbar IL-12 und IL-23 neutralisiert.

**Abb. 4: Medikamentöse Strategie in der Remissionserhaltung. TNF Tumornekrosefaktor  $\alpha$**



einer bis zu 24-wöchigen Therapie mit 25 mg Methotrexat eine Remission erreicht hatten, durch eine weitere wöchentliche Gabe von 15 mg Methotrexat in 65 % der Fälle bis Woche 40 die Remission erhalten werden, verglichen mit 39 % in der Placebogruppe [4]. Damit stellt auch Methotrexat eine Option in der Remissionserhaltung dar. Aus Sicht der Autoren ist der limitierende Faktor bei jungen Patienten, dass unter Therapie mit Methotrexat eine Familienplanung kontraindiziert ist, und Methotrexat damit in dieser Gruppe nur zurückhaltend eingesetzt werden sollte.

### TNF-Antikörper

Bereits im Abschnitt Remissionsinduktion wurde aufgezeigt, dass bei etwa 40 Prozent der Patienten, die initial ansprechen, auch über einen längeren Zeitraum eine Remission erhalten werden kann. Das Problem entsteht durch einen Wirkverlust, der bei etwa 20 Prozent der Patienten pro Jahr beobachtet wird [25]. Was kann in dieser Situation getan werden? Die TAILORIX-Studie konnte eindrucksvoll aufzeigen, dass nur in dieser Situation das Bestimmen der „trough level“ sowie der Anti-Drug-Antikörper sinnvoll ist, um entscheiden zu können, ob eine Intervallverkürzung und ggf. auch eine kombinierte Immunsuppression sinnvoll ist [26].

Wird eine Kombinationstherapie durchgeführt, ist dieser Wirkungsverlust weniger stark ausgeprägt [27]. Die bereits diskutierte SONIC-Studie zeigt darüber hinaus eindrucksvoll die verbesserte Wirksamkeit der Kombinationstherapie auf (Kombination: 56,8 % vs. Infliximab mono: 44,4 % und Azathioprin mono: 30 % Remission in Woche 26; [6]). Jedoch birgt die langfristige Kombinationstherapie ein erhöhtes Infektionsrisiko, sodass trotz aller Überlegungen das langfristige Ziel die Monotherapie sein sollte.

Welches der beiden Medikamente dann am besten bei welchen Patienten beendet wird, stellt das primäre Studienziel einer aktuell laufenden europäischen SPARE-Studie dar. In

nach Absetzen von Infliximab haben auf die Reinduktion wieder angesprochen.

### Integrinantikörper

Zeigen Patienten mit Morbus Crohn ein Ansprechen auf Vedolizumab, dann erscheint dies auch für die weitere Remissionserhaltung eine gute Strategie. So sind von den 31,4 Prozent der Patienten, die in Woche 6 angesprochen haben, in Woche 52 knapp 40 Prozent in Remission [7]. Das ist eine kleine Subgruppe, und es wäre wünschenswert, wenn diese im Vorfeld identifiziert werden könnten.

### Ustekinumab

Wird mit Ustekinumab eine Remission induziert, sind in Woche 44 etwa 50 Prozent der Patienten, die in Woche 8 angesprochen haben, in einer klinischen Remission. Somit stellt Ustekinumab eine sehr gute Option für die Remissionserhaltung dar [21, 22]. Für den Patienten angenehm ist, dass nur alle 8 oder bei exzellentem Ansprechen sogar nur alle 12 Woche eine Applikation erfolgen muss, die dann auch noch (nach der initialen Infusion) ausschließlich subkutan erfolgt.

Die remissionserhaltende Therapie kann in Einzelfällen eine Herausforderung sein. Wie auch bei der Remissionsinduktion muss man sich immer wieder fragen, ob eventuell auch narbige Veränderungen für die Symptome verantwortlich sein können und damit eine Operation eventuell die bessere Option ist. Abb. 4 stellt einen möglichen Therapiealgorithmus dar, der für die Remissionserhaltung verwendet werden kann.

### Ausblick

In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich die therapeutischen Möglichkeiten für die Therapie des Morbus Crohn signifikant verbessert, was sich am Ende in einer besseren Lebensqualität und Lebensplanung der Patienten widerspiegelt. Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten wird in den nächsten

einer Vorstudie wurde bei allen Patienten unter Kombinationstherapie Infliximab beendet, hier waren die Abwesenheit einer Anämie, einer Leukozytose sowie ein C reaktives Protein im Normbereich Prädiktoren für eine erfolgreiche Exitstrategie [28]. Ein wichtiger Nebenfund der Arbeit war, dass Patienten mit einem Rezidiv nach Absetzen von Infliximab auf die Reinduktion wieder angesprochen haben.

Kurzgefasst bedeutet das:

- > Die langfristige Kombinationstherapie birgt ein erhöhtes Infektionsrisiko.
- > Patienten mit einem Rezidiv

# CME-Fragebogen

Jahren noch zunehmen. So werden voraussichtlich weitere Integrinantagonisten, Janus-Kinase-Inhibitoren sowie luminal wirksame Strategien die vorhandenen Optionen ergänzen. Die Herausforderung für die Zukunft wird sein, das geeignetste Medikament für den individuellen Patienten zu identifizieren. In Anbetracht der zunehmenden Zahl an Medikamenten werden Prädiktoren benötigt, die bei dieser Entscheidung eine Unterstützung sind.

## Fazit

- > Wird das Ziel der Remissionsinduktion mit Steroiden nicht erreicht, muss in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität ein klassisches Immunsuppressivum, oder aber primär ein schnell wirksames Biologikum (TNF-Antikörper/Ustekinumab) hinzugenommen werden.
- > Die steroidfreie Remission stellt ein zentrales Therapieziel dar.
- > Für die Remissionsinduktion und auch -erhaltung kann vorübergehend eine Kombinationstherapie (Biologikum plus Immunsuppressivum) erforderlich sein.

### Korrespondierender Autor:

B. Siegmund  
**Kontakt:** Medizinisch, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin  
 Hindenburgdamm 30  
 12200 Berlin, Deutschland  
 britta.siegmund@charite.de

### Literatur:

1. 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 CrossRefPubMed
2. Truelove SC, Witts LJ (1955) Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2(4947):1041–1048 CrossRefPubMedPubMedCentral
3. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R (1995) A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 37(5):674–678 CrossRefPubMedPubMedCentral
4. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH et al (2000) A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 342(22):1627–1632 CrossRefPubMed
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al (2002) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the AC-CENT I randomised trial. *Lancet* 359(9317):1541–1549 CrossRefPubMed
6. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 362(15):1383–1395 CrossRefPubMed
7. 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. *N Engl J Med* 369(8):711–721 CrossRefPubMed
8. Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Hauser W, Hartmann F et al (2014) Updated German clinical practice guideline on „Diagnosis and treatment of Crohn's disease“ 2014. *Z Gastroenterol* 52(12):1431–1484 CrossRefPubMed
9. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J (2006) Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 130(3):650–656 CrossRefPubMed
10. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R et al (2002) Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 8(4):244–250 CrossRefPubMed
11. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, Cleynen I, Franke A, Schreiber S et al (2009) Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7(9):972–980.e2 CrossRefPubMed
12. Faubion WA Jr., Loftus EV Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn

- WJ (2001) The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 121(2):255–260 CrossRefPubMed
13. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et al (1997) A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 337(15):1029–1035 CrossRefPubMed
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132(1):52–65 CrossRefPubMed
15. Laharie D, Salzmann M, Boubekeur H, Richey F, Amouretti M, Quinton A et al (2005) Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 29(2):145–149 CrossRefPubMed
16. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R, Nikolaus S, Scholmerich J, Panes J et al (2010) Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRE-CISE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 105(7):1574–1582 CrossRefPubMed
17. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P et al (2002) A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 37(7):818–824 CrossRefPubMed
18. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M et al (2005) A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 129(3):807–818 CrossRefPubMed
19. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J (2003) An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 17(12):1451–1457 CrossRefPubMed
20. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA et al (2002) Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 123(3):707–713 CrossRefPubMed
21. Rutgeerts P, Gasink C, Blank M, Lang Y, Johans J, Gao L L et al (2016) OP014: A multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ustekinumab, a human interleukins-12/23p40 mab, in moderate-severe Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor a: UNITI-1. *J Crohns Colitis* 10(S1):11
22. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao L L, Johans J, Szapary P et al (2016) OP005: Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate-severe Crohn's disease patients: results from the IM-UNIT maintenance study. *United European Gastroenterol J* 4(Suppl 1):A2
23. Brooke BN, Cave DR, King DW (1976) Place of azathioprine for crohn's disease. *Lancet* 15(7968):1041–1042
24. Beaugerie L, Itzkowitz SH (2015) Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 373(2):195 PubMed
25. Yanai H, Hanauer SB (2011) Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 106(4):685–698 CrossRefPubMed
26. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Nachury M et al (2016) OP029: Drug-concentration versus symptom-driven dose adaption of infliximab in patients with active Crohn's disease: a prospective, randomised, multicentre trial (Tailorix). *J Crohns Colitis* 10(s1):24
27. Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC et al (2006) Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 130(4):1054–1061 CrossRefPubMed
28. 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):63–70.e5 CrossRefPubMed

### INTERESSENKONFLIKT

E. Sonnenberg gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. B. Siegmund war als Berater für AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dr. Falk Pharma GmbH, Janssen Deutschland, Hospira Deutschland GmbH, MSD SHARP & DOHME GMBH und Takeda Pharma GmbH tätig und hat Vortragshonorare von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Dr. Falk Pharma GmbH, Ferring Arzneimittel GmbH, Hospira Deutschland GmbH, Janssen Deutschland, MSD SHARP & DOHME GMBH und Takeda Pharma GmbH erhalten. B. Siegmund und D. Lissner haben Forschungsgelder von Pfizer Deutschland erhalten. Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Aktuelle therapeutische Strategien bei Morbus Crohn

### Was zählt nicht als Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf von Morbus Crohn?

- perianaler Befall
- Alter > 40 Jahre
- Steroide im ersten Schub

### Was ist Adalimumab?

- ein TNF-Antikörper
- ein Integrin-Antikörper
- ein p40-Antikörper

### Welche Aussage über Infliximab trifft zu?

- Therapienaive Patienten können in 44 Prozent der Fälle nach Woche 26 eine steroidfreie Remission erreichen.
- Die Kombination mit einem klassischen Immunsuppressivum führt nicht zu einer Erhöhung der Ansprechrate.
- TNF-Antikörper benötigen mehrere Wochen bis zum Ansprechen.

### Welches Arzneimittel wirkt mit zeitlicher Verzögerung?

- Adalimumab
- Infliximab
- Vedolizumab

### Welche Aussage über Ustekinumab ist falsch?

- Es hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil.
- Es blockiert IL-12 und IL-23.
- Es wird intramuskulär verabreicht.

### Wie viele Patienten erleiden nach initialem Ansprechen auf TNF-Antikörper einen sekundären Wirkverlust?

- 20 % / Jahr
- 40 % / Jahr
- 60 % / Jahr

### Welche Aussage ist falsch?

- Während eine Morbus-Crohn-Schubes sind Steroide die Therapie der ersten Wahl.
- Nimmt die entzündliche Aktivität während des Ausschleichens zu, kombiniert man ein Biologikum mit einem Immunsuppressivum.
- Bei steroidrefraktärem Verlauf sollte frühzeitig mit TNF-Antikörpern gearbeitet werden.

### Wie wirken Integrinantikörper?

- Sie neutralisieren entzündliche Mediatoren.
- Sie ermöglichen Immunzellen, Gewebekompartimente zu infiltrieren.
- Sie verhindern die Migration von Immunzellen in Gewebe.

### Welche Aussage zu Azathioprin ist richtig?

- Azathioprin spielt in der Kombinationstherapie mit Integrinantikörpern eine wichtige Rolle.
- Azathioprin ist für die Remissionsinduktion nicht geeignet.
- Azathioprin ist in der Remissionserhaltung effektiv.