



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
Main Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2013

---

## **Evidenzbasierte und stadienadaptierte Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen: Pro Step-up**

Rogler, G

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343326>

Other titles: Treatment of chronic inflammatory bowel disease based on evidence and according to stage:  
step up

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-92829>

Journal Article

Originally published at:

Rogler, G (2013). Evidenzbasierte und stadienadaptierte Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen: Pro Step-up. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138(36):1778.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343326>

**„Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Step-up oder Top-down – evidenzbasierte und stadienadaptierte Therapieentscheidung“ für das DMW Schwerpunktheft Viszeralmedizin.**

**Gerhard Rogler**

**„Pro-Step-up“**

In den letzten Jahren wurden die Therapieziele für Patienten mit Morbus Crohn (MC) intensiv diskutiert und neu definiert. Zur Vermeidung von chronischen Strukturschäden des Darmes (Narben, Strikturen, Fisteln) durch Erreichen einer "Mukosaheilung" wird eine frühzeitige "aggressive" Behandlung mit einem frühzeitigen Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika propagiert. Dieser Ansatz ist jedoch teilweise vom Marketing der Hersteller von Biologika getrieben. Sicherlich hat der Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika bei Patienten mit MC die Häufigkeit von chirurgischen Eingriffen und die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten gesenkt. Dies weist darauf hin, dass eine Untergruppe von Patienten auf jeden Fall von der frühen Anwendung einer immunsuppressiven Behandlung profitiert. In dieser Patientengruppe überwiegen die Vorteile die Nachteile der Immunsuppression: das erhöhte Risiko von schweren Infektionen.

Es gibt jedoch bisher kaum (um nicht zu sagen keine) Studienevidenz, dass die frühe Anwendung einer solchen Therapie bei den Patienten, die ihrer bedürfen, nicht in einem „step up“ Schema, d.h. von (ggf. topischen) Steroiden, über Immunsuppressiva zu Biologika erfolgen sollte. In einer Ära der individualisierten und personalisierten Medizin erscheint ein solcher "one fits all"-Ansatz fast schon wie ein Anachronismus. MC-Patienten sollten definitiv nicht unterversorgt (was immer noch häufig der Fall ist) werden oder chronisch mit Steroiden behandelt werden (was unangemessen ist), eine Übertherapie (die Patienten unnötig einem Risiko von Nebenwirkungen ohne Nutzen aussetzt) ist jedoch sicher zu vermeiden.

Nach wie vor spricht die Studienevidenz dafür, bei einem neu diagnostizierten Patienten mit MC zunächst eine Therapie anzuwenden, die eine relativ geringes Risiko schwerer Nebenwirkungen ausweist, wie z.B. in den ECCO Leitlinien dargelegt [1]. Die Wahl der geeigneten Therapie soll "bisherige Antworten auf die Behandlung ... und das Vorhandensein von extraintestinale

Manifestationen oder Komplikationen [berücksichtigen] und eine Balance zwischen Wirkung und möglichen Nebenwirkungen" anstreben.

Wie Bevölkerungs-basierte Studien - wie die IBSEN Kohorte – zeigen, weisen etwa 43% der Patienten mit MC einen blanden Verlauf auf, hat nur selten Aktivitätsschübe [2] und wäre mit einem uniformen „top-down“ Schema schlicht übertherapiert. Für die restlichen 57% bedeutet der step-up Ansatz vermutlich keinen Nachteil, wenn er schnell genug erfolgt: Cosnes und Mitarbeitern verglichen eine Step-up Vorgehensweise mit dem sofortigen Beginn von Immunsuppressiva [3]. Die randomisierte, kontrollierte Studie wurde in 24 Zentren zwischen 2005 und 2010 durchgeführt. Im Gegensatz zur Markowitz-Studie bei Kindern [4] hatte der sofortige Beginn mit Immunsuppressive keinen signifikanten Einfluss auf MC Verlauf in den nachfolgenden drei Jahren [3]. Auch in der SONIC Studie, die immer wieder als Argument für eine „Top-down“ Strategie zitiert wird, lag die Number Needed to Treat für einen Nutzen der frühen Kombination von Immunsuppression und TNF-Hemmer bei 8-10 [5]! Und selbst in der Studie von D’Haens und Mitarbeitern [6] zeigt sich ein signifikanter Vorteil der „Top down“ Therapie für die co-primären Endpunkte (CDAI <150 UND keine Steroide und keine Operation) nur in den Wochen 24 und 52 nach Therapiestart (der durch das Studienprotokoll erklärt werden kann); Es fanden sich es jedoch keine Unterschiede mehr in Woche 80 und 104 [6] und somit KEIN Nachteil für den „Step up“ Therapieweg .

Nur die „Step up“ –Therapie verhindert also, dass eine beträchtliche Anzahl von MC Patienten automatisch übertherapiert wird. Ein Top-down-Automatismus würde Patienten mit einem milden und unkomplizierten Verlauf des MC einem unnötigen Risiko von Therapie-Nebenwirkungen aussetzen. Eine schnelle "Step up"-Behandlung weist auch für Patienten, die letztlich eine Immunsuppression oder Biologika benötigen keine Nachteile auf. In den meisten Post-hoc-Analysen zu Biologika findet sich ein gutes Ansprechen in „early disease“ Phasen, die als zwei Jahren nach Diagnosestellung meist definiert werden. Mit guten, evidenzbasierten Gründen könnten wir also weiterhin eine individualisierte Therapie und personalisierten Medizin verfolgen. Sicherlich wären bessere Prädiktoren für den MC Krankheitsverlauf bei der Therapieentscheidung hilfreich, um die Patientengruppe mit einem hohen Risiko für Komplikationen schnell zu erkennen und in dieser Patientenuntergruppe „Top down“ zu therapieren. Allerdings müssen die Auswahlkriterien weiter untersucht und verbessert werden – sie sind bisher mangelhaft und unzuverlässig. Um die für den jeweiligen Patienten beste Therapie herauszufinden bleibt daher weiter nur der – ggf. beschleunigte – „Step up“ Therapieweg.

## Literatur:

1. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62
2. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-1438
3. Cosnes J, Bourrier A, Bouhnik Y, et al. Accelerated step-care therapy with early azathioprine (AZA) vs. conventional step-care therapy in Crohn's disease. A randomized study. *Gastroenterology* Vol , Issue , 2012;142:Supplement 1, S-161
4. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2010;362:1383-1395
6. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667