

STRATEGIEN ZUR VERÄNDERUNG DES KRANKHEITSVERLAUFS BEI MORBUS CROHN: BEDEUTUNG UND PERSPEKTIVEN

Prof. Dr. Sebastian Zeißig, Universitätsklinik Bern
Prof. Dr. Niels Teich, Internistische Gemeinschaftspraxis Leipzig

VNR: 2760909015103650013 | Gültigkeit: 20.03.2026 – 20.03.2027

1 EINLEITUNG

Seit Beginn des 21. Jahrhunderts zählen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) zunehmend zu den globalen Gesundheitsproblemen. Die beiden wichtigsten CED sind Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU). Vor allem in den neu industrialisierten Ländern ist ein deutlicher Anstieg dieser Erkrankungen zu verzeichnen. Dennoch finden sich in Europa und Nordamerika die bislang höchsten dokumentierten Prävalenzraten. In Deutschland liegt beispielsweise die Krankheitshäufigkeit von MC bei 322 Fällen pro 100.000 Menschen [Ng et al. 2017].

MC ist durch diskontinuierliche Entzündungen im gesamten Gastrointestinaltrakt gekennzeichnet. Die Erkrankung geht mit chronisch-rezidivierenden, häufig transmuralen Entzündungen einher, welche vielfältige medizinische Probleme wie Bauchschmerzen, Diarrhö, Darmverengungen bis hin zum Darmverschluss und perianale Läsionen verursachen können [Roda et al. 2020]. Das Risiko für das Auftreten und die Krankheitsprogression von MC wird durch Umweltfaktoren beeinflusst, insbesondere bei genetisch prädisponierten

Personen [Roda et al. 2020]. Die Therapie von MC ist anspruchsvoll, da die Krankheit individuell sehr unterschiedlich verläuft, chronisch-aktiv oder schubweise auftritt sowie vielfältige Symptome und Komplikationen verursacht [Roda et al. 2020]. Dies erfordert eine individuell angepasste und häufig langfristige Behandlungsstrategie. Für die Betroffenen kann die Erkrankung eine große Belastung darstellen, da sie das psychische Wohlbefinden beeinträchtigen und sich negativ auf soziale und partnerschaftliche Beziehungen, das Sexualleben sowie die schulische und berufliche Leistungsfähigkeit auswirken kann [Roda et al. 2020].

Ziel dieser zertifizierten Fortbildung ist es, einen umfassenden Überblick über MC und dessen Behandlung zu vermitteln. Dabei liegt der besondere Fokus auf der positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch einen frühen Therapiestart, der individuellen Auswahl geeigneter Wirkstoffe, dem konsequenten Verfolgen klar definierter Therapiezielsetzungen sowie der Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse der Betroffenen.

2 URSACHE UND KRANKHEITSVERLAUF VON MORBUS CROHN

2.1 PATHOGENESE UND KRANKHEITSVERLAUF

Die genaue Ursache des MC ist bislang nicht geklärt. Die Pathogenese gilt als multifaktoriell und umfasst das Vorliegen genetischer Prädispositionen, eine gestörte intestinale Barrierefunktion sowie eine Dysregulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Darüber hinaus spielen Veränderungen des Darmmikrobioms sowie verschiedene Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf der Erkrankung [Cushing, Higgins 2021, Roda et al. 2020]. Ein mögliches pathogenetisches Modell beschreibt dabei das komplexe Zusammenspiel dieser Faktoren im Krankheitsverlauf: Die Kombination genetischer Veranlagung und schädlicher Umwelteinflüsse verursacht die Schädigung der intestinalen Mukosa, welche mit einer Dysbiose des Mikrobioms und dem Verlust der mukosalen Homöostase einher-

geht. Eine gestörte Epithelbarriere sowie eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit dieser Struktur ermöglichen folglich das Eindringen bakterieller Antigene in die Lamina propria, was eine chronische Entzündungsreaktion auslöst. Während diese Antigene normalerweise effizient durch das angeborene Immunsystem beseitigt werden, führen bei Personen mit MC genetisch bedingte Defekte (z. B. in der bakteriellen Erkennung, Autophagie oder der *Unfolded Protein Response*) zu einer gestörten Antigen-Clearance und anhaltender proinflammatorischer Immunaktivierung [Bamias, Cominelli 2021]. Durch die anhaltende Entzündung kommt es zur Aktivierung des erworbenen Immunsystems, was zu einer Vermehrung proinflammatorischer Typ-1-T-Helferzellen und Zytokinen führt und mit einer beeinträchtigten Kontrolle durch regulatorische T-Zellen und verminderter Apoptose der Effektorzellen einhergeht (**Abbildung 1**) [Bamias, Cominelli 2021].

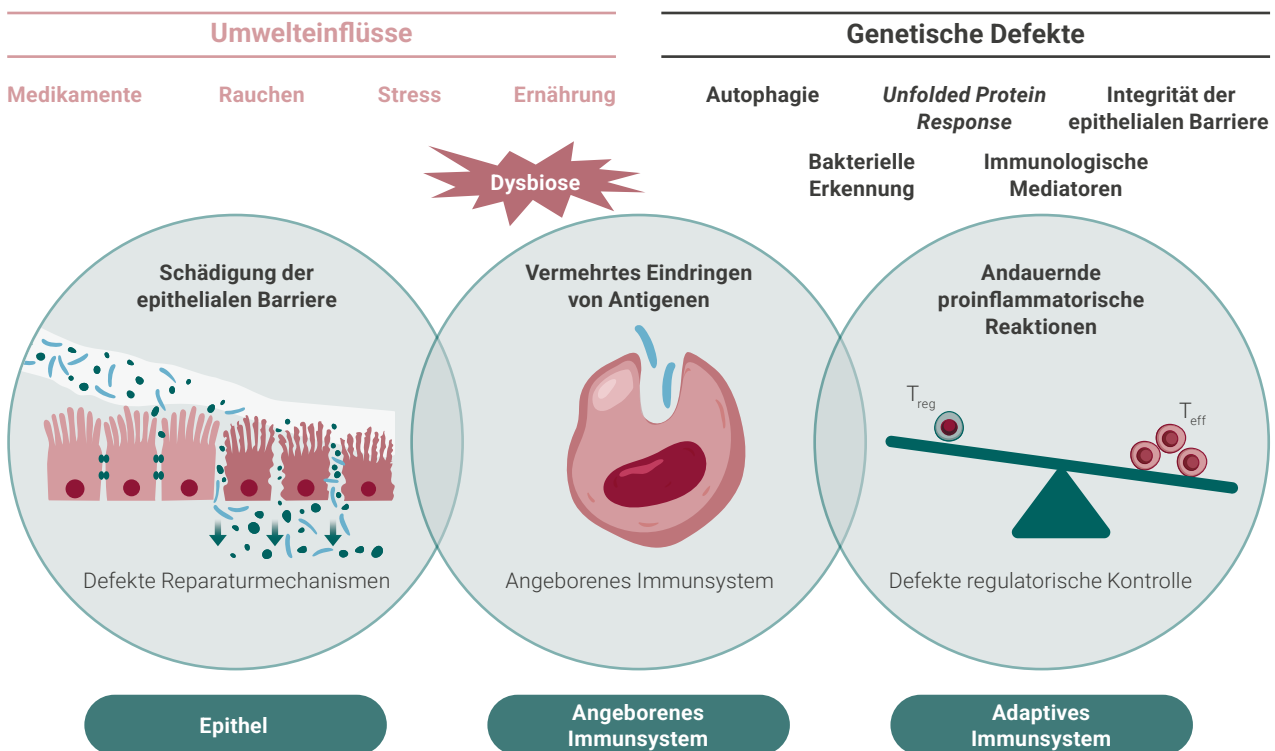


Abbildung 1: Die Pathogenese des MC; modifiziert nach [Bamias, Cominelli 2021]. **MC** Morbus Crohn.

MC ist oft durch einen wechselhaften, natürlichen Verlauf gekennzeichnet, bei dem akute Entzündungsschübe von Phasen der Remission abgelöst werden. Diese Schübe treten in der Regel unerwartet auf und sind nur schwer prognostizierbar [Roda et al. 2020]. Typische gastrointestinale Beschwerden sind Bauchschmerzen und -krämpfe, erhöhte Stuhlfrequenz und insbesondere nächtliche Diarrhö, eine dringliche Notwendigkeit zum Stuhlgang (= imperativer Stuhldrang) und mitunter auch entzündungsbedingte Schmerzen im oberen Gastrointestinaltrakt. Anale und perianale Schmerzen und die Wahrnehmung eines (peri-)analen Flüssigkeits- oder Eiteraustritts sollten unmittelbar abgeklärt werden. Rektale Blutungen treten seltener auf, können jedoch bei Befall des distalen Kolons und des Rektums und Anus vorkommen. Weitere relevante und potenziell schwerwiegende Symptome umfassen Fatigue, eine (sub-)febrile Körpertemperatur sowie Appetitlosigkeit. (Sub-)febrile Körpertemperaturen können auf eine relevante Dehydratation oder die Darmwand penetrierende Komplikationen wie z. B. parakolische Abszesse hinweisen. Darüber hinaus kann es zu vielfältigen unspezifischen Symptomen wie Durstgefühl, Schwindel und (Prä-)Synkope kommen [Cushing, Higgins 2021].

2.2 RISIKOFAKTOREN DES MORBUS CROHN

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf von MC zählen sowohl Umweltfaktoren als auch genetische Einflüsse. Unter den modifizierbaren Faktoren ist insbesondere das Rauchen von Bedeutung, da es nicht nur mit einem früheren Krankheitsbeginn, einem erhöhten Bedarf an immunsuppressiver Therapie, häufigeren chirurgischen Eingriffen und höheren postoperativen Rezidivraten assoziiert ist, sondern im Krankheitsverlauf auch als Trigger für entzündliche Schübe fungiert [Mínguez, Nos 2024, Roda et al. 2020]. Beeinflussbare Risikofaktoren scheinen bei MC eine größere Rolle als bei der CU zu spielen. So belegte eine große Metaanalyse, dass ein Leben in städtischer Umgebung das Risiko eines MC erhöht. Unmittelbare Faktoren wie längeres gestillt worden sein und physische Aktivität reduzieren hingegen das Risiko [Piovani et al. 2019]. Auch die Ernährung kann einen Einfluss haben. So können eine langfristige ballaststoffarme

Kost oder starke Wechsel zwischen ballaststoffreicher und -armer Ernährung die Vielfalt der Darmmikrobiota reduzieren und damit sowohl zur Entstehung von MC beitragen als auch akute Schübe begünstigen [Roda et al. 2020]. Hochverarbeitete Lebensmittel stellen mittlerweile mehr als 50 % der Nahrungsenergie, die in Ländern mit hohem Einkommen verbraucht wird. Diese sind energiedicht, reich an Zucker, ungesunden Fetten und Salz – jedoch arm an Ballaststoffen, Proteinen, Vitaminen und Mineralien. Ein hoher Konsum hochverarbeiteter Lebensmittel verdoppelte in einer Langzeitanalyse der UK Biobank das Risiko, an MC zu erkranken und vervierfachte das Risiko MC-bedingter Operationen [Chen et al. 2023]. Darüber hinaus werden bestimmte Medikamente wie orale Kontrazeptiva und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) im Zusammenhang mit einem möglichen erhöhten Risiko für MC diskutiert [Moninuola et al. 2018, Ortizo et al. 2017]. Auf genetischer Ebene wurden Polymorphismen in mehr als 200 Genen mit erhöhtem MC-Risiko assoziiert. Diese Assoziationen betreffen insbesondere Gene, die zur Regulation der epithelialen Integrität und der Immunfunktion beitragen. Polymorphismen in *NOD2*, *ATG16L1* und *MDR1* gelten darüber hinaus auch als prognostische Faktoren für einen aggressiven Krankheitsverlauf [Graham, Xavier 2020, Roda et al. 2020]. Diese genetischen Veränderungen beeinflussen vor allem die Entstehung, Immunantwort und Krankheitsausprägung des MC.

2.3 KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE

MC kann im Verlauf zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Diese umfassen u. a. die Entwicklung von intestinalen Strikturen, Abszessen und Fisteln, die nicht selten eine chirurgische Intervention erforderlich machen [Cushing, Higgins 2021]. Fisteln treten innerhalb von 20 Jahren nach Erstdiagnose bei etwa 50 % der Erkrankten auf [Rubbino et al. 2021].

Das Risiko eines aggressiven Krankheitsverlaufs lässt sich häufig bereits anhand bestimmter prognostischer Faktoren abschätzen. Hierzu zählen insbesondere ein frühes Erkrankungsalter (< 40 Jahren), genetische Risikofaktoren, aktives Rauchen sowie bestimmte Lokalisationen der Erkrankung – beispielsweise ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts. Auch das Vorliegen einer Anämie und die Notwendigkeit der

Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden beim ersten akuten Schub des MC sind einfach erkennbare Risikoprädiktoren für einen komplizierten Erkrankungsverlauf [Stallmach et al. 2019, Torres et al. 2016]. Endoskopisch und histologisch auffällige Merkmale wie das Fehlen einer Mukosaheilung oder tiefgehende Ulzerationen gelten ebenfalls als prognostisch ungünstig. Entzündungsmarker wie fäkales Calprotectin und C-reaktives Protein (CRP) sind während eines Krankheitschubs häufig erhöht. Allerdings kann insbesondere Calprotectin bereits vor dem klinischen Auftreten eines Schubs ansteigen und somit als Frühindikator für einen bevorstehenden Rückfall dienen. Erhöhte CRP- und Calprotectin-Werte sind primär Marker der Entzündungsaktivität. Ein hohes CRP, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, kann auf einen potenziell aggressiveren Verlauf hinweisen. Calprotectin spiegelt vor allem die aktuelle Krankheitsaktivität wider. Persistierend hohe Werte können als Risikomarker gelten, sind jedoch als reine Prognoseparameter für die Krankheitsaggressivität nur eingeschränkt aussagekräftig. Der Nachweis von

Anti-Outer-Membrane-Porin-C-(OmpC-) oder Anti-CBir1-Flagellin-(CBir1-)Antikörpern ist mit einem schwereren Verlauf assoziiert [Roda et al. 2020]. Neben den intestinalen Manifestationen treten bei 20 – 40 % der Erkrankten auch extraintestinale Manifestationen auf, deren Häufigkeit mit zunehmender Krankheitsdauer ansteigt und zum Teil in Verbindung mit der Krankheitsaktivität steht [Sturm et al. 2024]. Diese extraintestinalen Erscheinungsformen sind vielfältig und betreffen unter anderem die Haut (z. B. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum), das Gefäßsystem (Thrombosen, Embolien) sowie die Gelenke in Form von Arthropathien. Auch inflammatorische Begleiterkrankungen wie Asthma, Bronchitis oder Perikarditis wurden beschrieben. Weitere Komplikationen betreffen die Augen (z. B. Uveitis), selten das respiratorische System sowie das hepatobiliäre System. Letzteres kann in Form einer primär sklerosierenden Cholangitis auftreten und geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose, eines cholangiozellulären Karzinoms und eines kolorektalen Karzinoms einher [Roda et al. 2020].

3 DIAGNOSESTELLUNG

Grundsätzlich kann jeder Abschnitt des Gastrointestinaltraktes – einzeln oder in Kombination – von MC betroffen sein. Das Befallsmuster sowie das Ausmaß der Erkrankung können dabei stark variieren. Die Diagnose des MC erfolgt auf Basis des klinischen Erscheinungsbildes und der Kombination endoskopischer, histologischer, bildgebender und laborchemischer Verfahren [Sturm et al. 2024]. Nicht selten zeigt sich erst im Verlauf, ob tatsächlich ein MC vorliegt.

Bei der Erstdiagnose stellt die ausführliche Anamnese einen zentralen Bestandteil dar. Dabei sollten insbesondere die Art der Symptome sowie deren Beginn, frühere Labor- und bildgebende Befunde und kürzliche Auslandsreisen berücksichtigt werden. Auch ein möglicher Kontakt mit infektiösen Durchfallerkrankungen, Tabakkonsum, die Familienvorgeschichte sowie aktuelle und frühere Medikationen – insbesondere mit Antibiotika oder NSAR – sollten dokumentiert werden. Zudem sollte vor dem Hintergrund, dass möglicherweise notwendige immunsuppressive

Therapien die Infektanfälligkeit erhöhen, der Impfstatus überprüft und aktualisiert werden. Darüber hinaus ist eine Immunglobulin-G-(IgG-)Bestimmung zur Detektion des Epstein-Barr-Virus (EBV) erforderlich [Sturm et al. 2024]. Außerdem sollte gezielt nach extraintestinalen Symptomen, etwa an Mund, Haut, Augen oder Gelenken, sowie nach perianalen Beschwerden wie Defäkationsschmerz, anales Nässen und Blut-, Schleim- und Eiterbeimengungen gefragt und sonstige Befunde zu Abszessen, Fisteln oder Fissuren in Erfahrung gebracht werden [Sturm et al. 2024]. In der (Ileo-)Koloskopie mit der (Stufen-)Biopsieentnahme können diskontinuierliche Entzündungen mit Erosionen und teilweise tiefen, fissuralen Ulzerationen (Schnecken-spur-Ulzera) erkannt werden. Zudem können die Lokalisation und der Aktivitätsgrad der Entzündung präzise beurteilt werden. Um die Lokalisation und Ausdehnung des MC zu beurteilen, wird außerdem eine Dünndarmdiagnostik empfohlen. Diese erfolgt vorrangig mittels Magnetresonanz-Enterografie – kann alternativ bei guter Darstellbarkeit jedoch auch im

Rahmen einer Dünndarmsonografie erfolgen. Zur Abgrenzung gegenüber funktionellen Beschwerden sollte das fäkale Calprotectin bestimmt und in die Differentialdiagnostik einbezogen werden [Sturm et al. 2024]. Bei einem isolierten Befall des Dünndarms kann die

Konzentration jedoch unauffällig bleiben. Sowohl im Rahmen der Erstdiagnose als auch bei akuten Krankheitsschüben muss zudem eine intestinale Infektion – insbesondere durch *Clostridioides difficile* – ausgeschlossen werden [Sturm et al. 2024].

4 DIE THERAPIE DES MORBUS CROHN

4.1 THERAPIEEMPFEHLUNGEN

Die Behandlung von MC richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, der Risikostratifizierung, den individuellen Präferenzen sowie klinischen Faktoren, einschließlich des Alters bei Krankheitsausbruch, Vorerkrankungen und bereits eingetretener Komplikationen. Dabei wird zwischen einer **Induktionstherapie** und einer **Erhaltungstherapie** unterschieden. Die Empfehlungen zur Behandlung werden u. a. in der deutschen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sowie in den europäischen Leitlinien „Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment“ der *European Crohn’s and Colitis Organisation* (ECCO) festgehalten [Gordon et al. 2024b, Sturm et al. 2024].

Nach der MC-Diagnose erfolgt in einem ersten Schritt die **Induktionstherapie**. Sie dient der kurzfristigen Behandlung akuter Schübe, um die Entzündung zu verringern und eine Remission zu erreichen. Die Induktion erfolgt klassischerweise mit Kortikosteroiden wie Budesonid oder Predniso(lo)n, die seit Jahrzehnten eine wichtige Rolle in der Behandlung des akuten MC spielen. Diese Medikamente werden bei mildem bis moderatem ilealem sowie moderatem bis schwerem ileokolischem MC empfohlen, da sie schnell wirken und zur Remissionsinduktion geeignet sind – jedoch nicht zur Erhaltungstherapie [Roda et al. 2020]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen darüber hinaus bei steroidrefraktärem MC mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität den Einsatz von Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Antikörpern (bei Infliximab ggf. in Kombination mit Thiopurinen), Risankizumab, Upadacitinib, Ustekinumab oder Vedolizumab [Gordon et al. 2024b, Sturm et al. 2024].

Sobald eine Remission erreicht ist, folgt die **Erhaltungstherapie**, deren Ziel es ist, den beschwerdefreien Zustand langfristig zu sichern und Rückfälle zu verhindern. Sie umfasst vor allem den Einsatz der Immunsuppressiva Azathioprin und Methotrexat (MTX), Biologika oder *Small Molecules*. Studienergebnissen zufolge kann die Anwendung aller oben genannten Substanzen das Risiko für moderate bis schwere Rückfälle senken und eine langfristige Steroidtherapie vermeiden [Panés et al. 2013]. Der Einsatz von MTX wird auch in der aktuellen ECCO-Leitlinie für die Induktions- und Erhaltungstherapie empfohlen. Azathioprin wird nur für die Erhaltungstherapie, aber nicht für die Induktionstherapie empfohlen (**Abbildung 2**) [Gordon et al. 2024b].

Antimetabolite wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin waren nach Ergebnissen einer Cochrane-Metaanalyse gegenüber Placebo bei der Induktion einer Remission bei MC leicht im Vorteil (48 vs. 37 %; relatives Risiko [RR]: 1,23), doch gegenüber einer Infliximab-Monotherapie unterlegen, wenn es um die Induktion einer steroidfreien Remission ging (30 vs. 44 %; RR: 0,68). Schwere Nebenwirkungen traten unter Azathioprin häufiger auf als unter Placebo (14 vs. 4 %; RR: 2,57), wobei es sich oft um allergische Reaktionen, Leukopenie, Pankreatitis und Übelkeit handelte [Chande et al. 2016]. Die meisten Nebenwirkungen verlaufen jedoch klinisch mild [Saoji et al. 2022, Teich et al. 2016, Vögelin et al. 2016]. Ähnliche Ergebnisse konnten bereits in einer Metaanalyse für den Einsatz von Azathioprin in der MC-Erhaltungstherapie gezeigt werden. Azathioprin erwies sich zwar bei der Erhaltung der Remission über 6 bis 18 Monate als signifikant wirksamer als Placebo, war jedoch mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen sowie schwerwiegen-

den Nebenwirkungen assoziiert [Chande et al. 2015]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von MTX zur Remissionserhaltung. Die Ergebnisse zeigten, dass intramuskulär verabreichtes MTX wirksamer war als Placebo. So blieben 65 % der Teilnehmenden nach 40 Wochen in Remission im Vergleich zu 39 % in der Placebogruppe. Oral verabreichtes MTX in niedriger Dosierung zeigte hingegen keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo. Auch die Kombinationstherapie aus MTX und Infliximab erwies sich nicht wirksamer als die Infliximab-Monotherapie. Häufige Nebenwirkungen umfassten Übelkeit, Erkältungssymptome, Bauch-, Kopf- und Gelenkschmerzen sowie Müdigkeit [Patel et al. 2014]. Die schrittweise Zulassung selektiv wirkender Antikörper-Therapien ha-

ben die Behandlung des MC maßgeblich verbessert und spielen sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie eine wichtige Rolle [Gordon et al. 2024b]. Auch *Small Molecules* wie Upadacitinib haben sich bei der Behandlung des moderaten bis schweren MC als wirksame Therapieoption erwiesen und werden für die Induktions- und Erhaltungstherapie empfohlen [Gordon et al. 2024b, Loftus Edward et al. 2023]. Die Vielzahl der verfügbaren Therapien ermöglicht eine individuelle Behandlung. So werden z. B. bei Gelenkbeteiligung Infliximab und Adalimumab empfohlen. Bei Schwangeren oder Älteren kommen hingegen nach Empfehlung der ECCO-Leitlinie Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab und Ustekinumab für eine Therapie in Betracht (**Abbildung 2**) [Gordon et al. 2024b].

	Induktions- therapie	Erhaltungs- therapie	Perianale Erkrankung	Periphere Spondylo- arthropathie	Axiale Spondylo- arthropathie	Schwanger- schaft	Alter > 65 Jahre
Systemische Kortikosteroide							
Oral freisetzen- de Kortikosteroide							
Enterale Ernährung							
Thiopurine (Monotherapie)							
Methotrexat							
Infliximab (TNF- α -Inhibitor)							
Adalimumab (TNF- α -Inhibitor)							
Certolizumab (TNF- α -Inhibitor)							
Vedolizumab (Integrin-Antagonist)							
Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor)							
Risankizumab (IL-23A-Inhibitor)							
Upadacitinib (JAK-Inhibitor)							
Guselkumab (IL-23-Inhibitor)							
Mirikizumab (IL-23-Inhibitor)							

■ Empfohlen
 ■ Kann erwogen werden
 ■ Nicht empfohlen
 ■ Evidenz unzureichend
 ■ Noch keine Bewertung erfolgt

Abbildung 2: Empfohlene Therapieoptionen bei MC; modifiziert nach [Gordon et al. 2024b]. **JAK** Januskinaseinhibitor. **IL** Interleukin. **MC** Morbus Crohn. **TNF** Tumornekrosefaktor.

4.2 NEUE THERAPIEZIELE

Lange Zeit stand bei der Behandlung des MC vor allem die Linderung klinischer Symptome im Vordergrund. Untersuchungen zeigten jedoch, dass die reine Symptomkontrolle langfristig nicht ausreicht, um Komplikationen, Hospitalisierungen oder operative Eingriffe zu vermeiden [Magro et al. 2022]. Daher wurde das „**Treat-to-Target**“-Konzept entwickelt, das den Fokus auf objektiv messbare Parameter als therapeutische Zielgrößen legt. In diesem Kontext formulierten die STRIDE-I- und STRIDE-II-Programme der *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease* (IOIBD) evidenzbasierte Empfehlungen für eine ziel-

gerichtete Behandlung. STRIDE I definierte neben der klinischen Remission die endoskopische Remission als zentrales Therapieziel. Biomarker wie CRP und Calprotectin werden als unterstützende Parameter empfohlen und *Patient-Reported Outcomes* (PRO) sollen regelmäßig erfasst werden [Peyrin-Biroulet et al. 2015]. STRIDE II erweiterte den bisherigen Ansatz um zusätzliche Dimensionen wie die Wiederherstellung der Lebensqualität, die Vermeidung funktioneller Beeinträchtigungen sowie die Berücksichtigung der transmuralen Heilung als mögliches Zeichen tiefer Remission – auch wenn diese aufgrund der bislang begrenzten Evidenz noch nicht als formales Therapieziel definiert wird (**Abbildung 3**) [Turner et al. 2021].

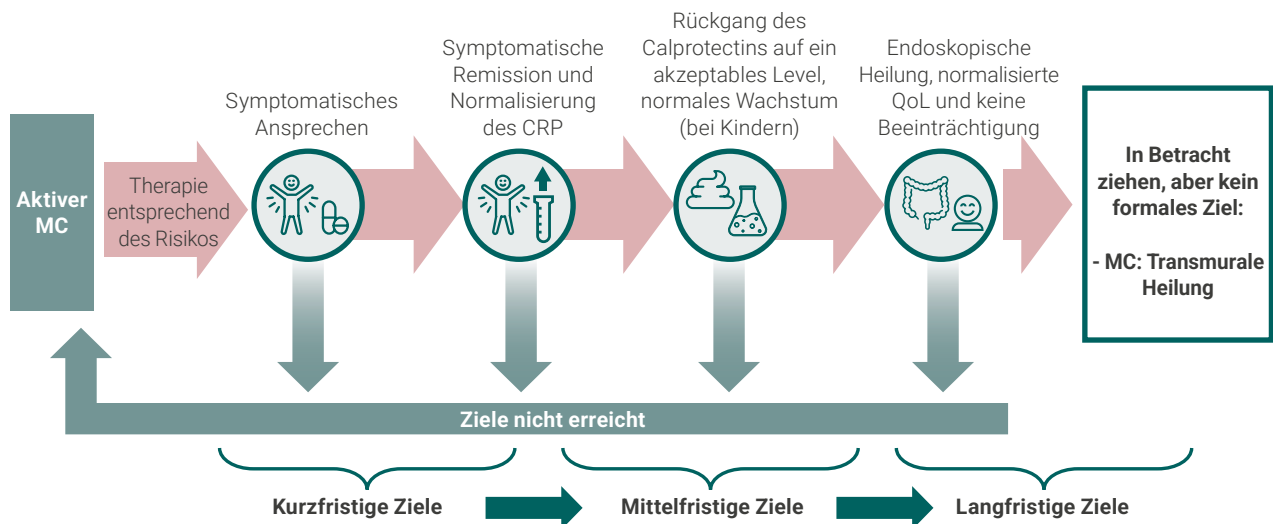


Abbildung 3: Behandlungsziele bei MC; modifiziert nach [Turner et al. 2021]. **CED** Chronisch-entzündliche Darmerkrankung. **CRP** C-reaktives Protein. **MC** Morbus Crohn. **QoL** Lebensqualität.

5 STRATEGIEN ZUR VERBESSERUNG DES KRANKHEITSVERLAUFS VON MORBUS CROHN

In den 1990er-Jahren weckten Biologika wie Infliximab große Hoffnungen für die Behandlung von CED. Eine erste Studie zeigte vielversprechende Erfolge [van Dulleman et al. 1995], doch randomisierte Untersuchungen belegten bald, dass nur etwa die Hälfte der Erkrankten eine – oft nur vorübergehende – klinische Remission erreichte [Targan et al. 1997]. Trotz der nunmehr zahlreich zugelassenen Therapieoptionen bleibt ein erheblicher Anteil der Betroffenen ohne stabile Remission [Raine, Danese 2022]. Dieses Problem der

sogenannten Wirksamkeitsgrenze („*Therapeutic Ceiling*“) wird zusammenfassend durch begrenzte Ansprechraten, Wirkverlust im Therapieverlauf sowie anhaltenden komplizierten MC-Verlauf trotz Behandlung geprägt. Um das therapeutische Plateau zu durchbrechen, sind Modifikationen in Bezug auf den Zeitpunkt der Diagnostik, die Therapieansätze und die Studiendesigns notwendig (**Abbildung 4**) [Bertin et al. 2024, Dipasquale et al. 2024, Raine, Danese 2022].

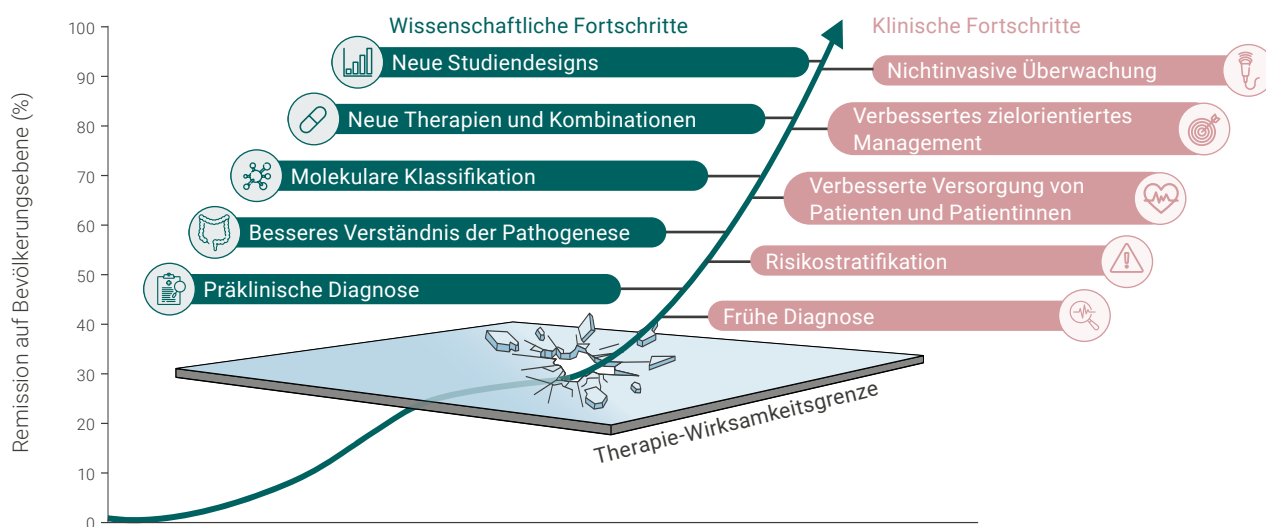


Abbildung 4: Durchbrechen der Therapie-Wirksamkeitsgrenze mithilfe einer verbesserten wissenschaftlichen und diagnostischen Vorgehensweise; modifiziert nach [Raine, Danese 2022].

Geeignete therapeutische Maßnahmen und Vorgehensweisen können den Verlauf des MC positiv beeinflussen. Dazu zählen unter anderem eine frühzeitige Therapie, eine individuell angepasste Behandlung, die konsequente und zielgerichtete Umsetzung des Behandlungsplans sowie die Berücksichtigung individueller Bedürfnisse.

5.1 DIE BEDEUTUNG EINER FRÜHZEITIGEN INTENSIVEN THERAPIE BEI MORBUS CROHN

Der Nutzen eines frühzeitigen intensiven Therapiebeginns konnte bereits in mehreren Studien belegt werden. Das primäre Ziel der aktuell publizierten multizentrischen, randomisierten und kontrollierten PROFILE-Studie war es beispielsweise, zu prüfen, ob der prognostische Test PredictSURE-IBD Patienten und Patientinnen mit neu diagnostiziertem MC anhand eines Genexpressionsmusters in Risikogruppen einteilen kann, um so die Therapieentscheidung zwischen *Top-down*- und beschleunigter *Step-up*-Behandlung gezielt zu steuern. 386 Patienten und Patientinnen mit neu diagnostiziertem aktivem MC wurden dazu entweder einer frühen Kombinationstherapie mit Infliximab und einem Immunmodulator (*Top-down*) oder einer beschleunigten konventionellen Stufentherapie (*Step-up*) zugewiesen. Zwar konnte bezüglich des prognostischen Biomarkers keine klinische Nützlichkeit fest-

gestellt werden, die Analyse des klinischen Verlaufs in den beiden untersuchten Therapiearmen zeigte jedoch, dass die *Top-down*-Therapie im Vergleich zur *Step-up*-Strategie unabhängig vom Biomarker mit besseren Ergebnissen verbunden war: 79 % der Teilnehmenden erreichten eine anhaltende steroid- und operationsfreie Remission gegenüber nur 15 % in der Vergleichsgruppe. Zudem traten unter der *Top-down*-Therapie u. a. deutlich weniger Nebenwirkungen und Krankheitsschübe auf. Insgesamt zeigte die Studie, dass die frühe Kombinationstherapie bessere Ergebnisse erzielte als die allein am klinischen Verlauf orientierte Therapieeskalation [Noor et al. 2024].

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse und Studien zu MC und CU zeigte, dass der frühe Beginn einer Biologika-Therapie bei MC mit einer signifikanten Reduktion MC-bedingter Operationen assoziiert ist (*Odds Ratio*: 0,63; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,48 – 0,84). Dabei wurden Studien berücksichtigt, in denen der frühe Einsatz von Biologika (< 3 Jahre nach Diagnosestellung bzw. *Top-down*-Strategie) mit einem späten Einsatz (> 3 Jahre bzw. *Step-up*-Strategie) verglichen wurde [Law et al. 2024].

Auch Daten aus der klinischen Praxis deuten darauf hin, dass eine frühzeitige Biologika-Therapie den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann. In einer retrospektiven Studie wurde untersucht, wie sich eine frühe Behandlung mit Infliximab (< 24 Monate seit Diagnose)

im Vergleich zu einer späten Behandlung (> 24 Monate seit Diagnose) langfristig auf die Krankheitsentwicklung von MC auswirkt. Dazu wurden 242 Betroffene über einen Zeitraum von 24 Monaten nach Therapiebeginn beobachtet. Fast doppelt so viele Teilnehmende mit früher Infliximab-Therapie erreichten im Vergleich zu jenen mit später Intervention eine endoskopische Remission (45,9 % [n = 28/61] vs. 25,6 % [n = 22/86], $p = 0,013$). Auch die Entwicklung von Darmstenosen war in der frühen Gruppe signifikant seltener (9,8 % [n = 6/61] vs. 29,1 % [n = 25/86], $p = 0,007$) [Schnitzler et al. 2021].

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine retrospektive Studie mit 171 MC-Patienten und -Patientinnen aus Griechenland, welche zusätzlich mindestens drei ungünstige Prognosefaktoren aufwiesen. Dazu zählten u. a. ein Alter von ≤ 40 Jahren, aktiver Tabakkonsum oder eine ileale oder ileokolische Krankheitslokalisation. Ein früher Therapiebeginn mit Adalimumab (≤ 24 Monate seit Diagnose) führte zu besseren klinischen Ergebnissen als ein späterer Start (> 24 Monate seit Diagnose). Nach 26 Wochen erreichten 60,7 % (n = 37/61) der Frühbehandelten eine steroidfreie Remission vs. 47,2 % (n = 50/106) bei späterem Therapiebeginn ($p = 0,044$). Auch nach 52 Wochen waren bei früher Behandlung die Remissionsraten (78,8 vs. 60,3 %) höher und die intestinalen Resektionsraten (6,5 vs. 11,9 %) niedriger [Mantzaris et al. 2021].

Auch der frühzeitige Einsatz von Ustekinumab führte zu einem mildereren Verlauf des MC und zu einer vorteilhaften Langzeitprognose. So konnte in einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit 237 Teilnehmenden mit MC gezeigt werden, dass der frühe Beginn mit einer Ustekinumab-Therapie (≤ 24 Monate seit Diagnose) im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn (> 24 Monate seit Diagnose) mit höheren Raten klinischer und endoskopischer Remission verbunden war. Langfristig zeigte sich zudem eine geringere Hospitalisierungs- und Therapieeskalationsrate [Tu et al. 2024].

Eine gepoolte *Post-hoc*-Analyse der Risankizumab-Zulassungsstudien ADVANCE, MOTIVATE und FORTIFY untersuchte mehr als 500 Betroffene. Sie zeigte, dass Personen mit MC mit kurzer Erkrankungsdauer (< 2 Jahre) nach zwölf Wochen Induktionstherapie

häufiger eine klinische Remission (42,7 %) und ein endoskopisches Ansprechen (48,3 %) erreichten als Betroffene mit > 10 Jahren Erkrankungsdauer (33,2 bzw. 33,4 %). Die Remissionsraten nahmen mit zunehmender Erkrankungsdauer tendenziell ab. Auch nach 52 Wochen Erhaltungstherapie waren die Remissionsraten bei früher Behandlung numerisch höher [Peyrin-Biroulet et al. 2024b].

Darüber hinaus erwiesen sich weitere Biologika wie beispielsweise Vedolizumab in frühen Krankheitsstadien wirksamer als im späten Verlauf des MC, was ein weiteres Argument für einen frühen Therapiebeginn darstellt. So untersuchte die prospektive LOVE-CD-Studie die Wirksamkeit von Vedolizumab über einen Zeitraum von 52 Wochen bei Patienten und Patientinnen mit aktivem MC, wobei zwischen kurzer Krankheitsdauer (< 24 Monate seit Diagnose und Biologikanaiv) und längerer Krankheitsdauer (> 24 Monate seit Diagnose, Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Immunmodulatoren und TNF- α -Inhibitoren) unterschieden wurde. Insgesamt wurden 86 Teilnehmende mit kurzer und 174 mit längerer Krankheitsdauer eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten, dass Vedolizumab bei kürzerer Erkrankungsdauer deutlich schneller und häufiger zu einer klinischen Remission führte. In Woche 14 befanden sich über die Hälfte (55 %) der Teilnehmenden mit kürzerer Erkrankungsdauer vs. 31 % mit längerer Erkrankungsdauer in klinischer Remission. Auch die steroidfreie Remission war in dieser Gruppe signifikant häufiger (48 vs. 28 %). Darüber hinaus war der Anteil an Erkrankten mit endoskopischem Ansprechen in der Gruppe mit kürzerer Erkrankungsdauer sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52 deutlich höher [D'Haens et al. 2025, Oldenburg et al. 2025]. Außerdem erreichten 31,4 % der Teilnehmenden mit kürzerer Erkrankungsdauer im Vergleich zu 8,6 % mit später Erkrankungsdauer den primären kombinierten Endpunkt – definiert als klinische und endoskopische Remission sowohl in Woche 26 als auch in Woche 52 [D'Haens et al. 2025]. In Einklang mit diesen Ergebnissen erreichten deutlich mehr Patienten und Patientinnen mit kürzerer Erkrankungsdauer zu Woche 52 eine histologische Remission als diejenigen, deren Diagnosestellung schon länger zurücklag (58,8 vs. 38,5 %) [D'Haens et al. 2025].

5.2 DIE RELEVANZ EINER INDIVIDUELL ANGEPASSTEN MC-THERAPIE

Um die MC-Therapie zu optimieren, ist es entscheidend, für jeden Patienten und jede Patientin die individuell passende Behandlung zu finden. Somit kann darauf hingearbeitet werden, eine stabile Remission zu erreichen, eine langfristige Entzündungsfreiheit ohne belastende Nebenwirkungen zu gewährleisten und damit die Lebensqualität sowie die Prognose nachhaltig zu verbessern.

Biologika-naive Patienten und Patientinnen

Eine sichere Anwendung ist entscheidend für die Akzeptanz und den langfristigen Einsatz einer Therapie bei MC. Bereits langfristig erprobte Biologika wie Vedolizumab und Ustekinumab zeichnen sich durch ein günstiges Sicherheitsprofil und zudem durch eine geringere Immunogenität im Vergleich zu Infliximab und Adalimumab aus [Shim et al. 2018] und stellen daher bei Biologika-naiven Patienten und Patientinnen mit MC eine geeignete Alternative zu den in Deutschland in der Biologika-Erstlinientherapie am häufigsten eingesetzten TNF-Inhibitoren dar.

So erreichte Vedolizumab in einer prospektiven *Real-World*-Studie aus Deutschland langfristig bessere Resultate als TNF- α -Inhibitoren. Bei Betrachtung der 327 Biologika-naiven Personen mit MC erzielte Vedolizumab zwar zu Beginn der Behandlung geringere Remissionsraten als TNF- α -Inhibitoren (56,3 vs. 73,9 %), überzeugte jedoch nach zwei Jahren mit deutlich besseren Ergebnissen (64,2 vs. 44,7 %, $p = 0,037$). Zudem war die Therapiewechselrate unter Vedolizumab deutlich geringer als unter TNF- α -Inhibitoren (17 vs. 44 %) [Bokemeyer et al. 2024]. Während Vedolizumab im Vergleich zu TNF- α -Inhibitoren bessere Ergebnisse erreichte, zeigte sich Ustekinumab im Vergleich zu Vedolizumab ähnlich wirksam. Die multizentrische, retrospektive Studie EVOLVE Expansion – ebenfalls mit Biologika-naiven Personen – verglich Vedolizumab und Ustekinumab hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Behandlungstreue über einen Zeitraum von 36 Monaten. Die Teilnehmenden wurden nach der Krankheitslokalisation in ilealen, ileokolischen und kolonischen MC unterteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass Vedolizumab und Ustekinumab, unabhängig von der Krankheitslokalisation, in allen Subgruppen ähnliche Raten von klinischem Ansprechen, klinischer Remission,

mukosaler Heilung und Therapietreue erzielten. Die Sicherheitsprofile beider Substanzen waren ebenfalls vergleichbar, mit ähnlichen Risiken für schwere Nebenwirkungen, schwere Infektionen, Krankheitsschübe und Krankenhausaufenthalte [Scharl et al. 2025].

Zudem zeigte Ustekinumab im Rahmen einer Langzeit-Sicherheitsanalyse zu MC aus gepoolten Phase-II/III-Studien ein günstiges Sicherheitsprofil über einen Zeitraum von fünf Jahren. Die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – darunter kardiovaskuläre Komplikationen und Malignitäten – waren unter Ustekinumab mit denen unter Placebo vergleichbar [Ghosh et al. 2024]. Auch der im Jahr 2022 zugelassene Interleukin-(IL)-23-Inhibitor Risankizumab erweist sich als vielversprechende Behandlungsoption mit gutem Sicherheitsprofil bei Biologika-naiven Patienten und Patientinnen mit MC. Anhand einer Metaanalyse von vier randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 1.774 Patienten und Patientinnen konnte gezeigt werden, dass Risankizumab die klinische Remission, das klinische Ansprechen sowie die endoskopische Remission bei MC deutlich verbessern kann. Gleichzeitig waren die Nebenwirkungsraten vergleichbar mit Placebo [Huang et al. 2025].

Biologika-erfahrene bzw. therapierefraktäre Patienten und Patientinnen

Trotz des therapeutischen Spektrums bleiben Personen mit MC, die auf mehrere Biologika oder andere fortgeschrittene Therapien unzureichend ansprechen, eine besondere klinische Herausforderung. Dennoch gibt es Wirkstoffe, die sich in Studien als vielversprechend für diese schwer zu behandelnde Subgruppe erwiesen haben. Eine retrospektive, multizentrische Studie untersuchte dazu die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib bei 93 Patienten und Patientinnen mit aktivem MC über einen Zeitraum von zwei Jahren. Die Mehrheit der Teilnehmenden war stark vorbehandelt – 82 % hatten zuvor mindestens zwei, 52 % mindestens drei Klassen biologischer oder *Small-Molecule*-Therapien erhalten. Die Therapietreue unter Upadacitinib lag nach 12 Wochen bei 87,1 %, nach 24 Wochen bei 81,7 % und nach 52 Wochen bei 62,8 %. Nach 12 Wochen erreichten 64 % der Teilnehmenden eine klinische Remission, nach 24 Wochen 48 % und nach 52 Wochen 38 %. Zusätzlich kam es u. a. zu signifikanten Verbesserungen der Entzündungsmarker (CRP, fäkales Calprotectin). Insgesamt traten bei 40 % der Teilnehmenden Neben-

wirkungen auf, von denen 12 % als schwerwiegend eingestuft wurden. Upadacitinib erwies sich somit als wirksame Behandlungsoption bei stark vorbehandelten Patienten und Patientinnen [Elford et al. 2024].

Neben Upadacitinib kommen auch u. a. IL-23-Antikörper wie Risankizumab, Guselkumab und Mirikizumab als Behandlungsoption für Betroffene mit unzureichendem Ansprechen auf vorherige Therapien in Betracht. In einer randomisierten kontrollierten Phase-IIIb-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Patienten und Patientinnen mit moderatem bis schwerem MC untersucht, die zuvor nur unzureichend auf eine Anti-TNF- α -Therapie ansprachen oder diese nicht vertrugen. Die Teilnehmenden erhielten über 48 Wochen entweder Risankizumab oder Ustekinumab. Risankizumab zeigte im Vergleich zu Ustekinumab vergleichbare klinische Remissionsraten in Woche 24 (58,6 vs. 39,5 %) und erzielte nach 48 Wochen signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der endoskopischen Remission (31,8 vs. 16,2 %). Die Nebenwirkungsraten waren in beiden Gruppen vergleichbar [Peyrin-Biroulet et al. 2024a].

Die Phase-III-Studien GALAXI-2 und GALAXI-3 untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer intravenösen Induktionstherapie gefolgt von subkutaner Erhaltungstherapie mit Guselkumab über 48 Wochen bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem MC, die entweder eine unzureichende Wirkung oder eine Unverträglichkeit gegenüber konventionellen oder biologischen Therapien gezeigt hatten. Insgesamt wurden 1.048 Teilnehmende randomisiert, behandelt und bis Woche 48 nachverfolgt, wovon 1.021 in die primäre Analyse eingeschlossen wurden. Die untersuchte Kohorte bestand aus einer gemischten Population: 42 % der Teilnehmenden waren Biologika-naiv, während 52 % in der Vorgeschichte Biologika erhalten hatten, die entweder nicht vertrugen wurden oder deren Wirksamkeit unzureichend war. Beide Guselkumab-Schemata waren Placebo deutlich überlegen: In GALAXI-2 erreichten 55 % (200 mg) bzw. 49 % (100 mg) der Behandelten im Vergleich zu 12 % unter Placebo ein klinisches Ansprechen in Woche 12 und eine klinische Remission in Woche 48. In GALAXI-3 lagen die entsprechenden Werte bei 48 % und 47 % vs. 13 %. Auch beim kombinierten Endpunkt aus klinischem Ansprechen in Woche 12 und endoskopischem An-

sprechen in Woche 48 zeigte sich eine Überlegenheit: So wurde dieser in GALAXI-2 von 38 % und 39 % vs. 5 % unter Placebo und in GALAXI-3 von 36 % und 34 % vs. 6 % unter Placebo erreicht. Schwere Nebenwirkungen traten bei 7 % (200 mg), 11 % (100 mg) und 15 % unter Placebo auf [Panaccione et al. 2025].

Mirikizumab – welches im Jahr 2025 zugelassen wurde – erwies sich in Studien als mögliche Therapieoption bei vorbehandelten Patienten und Patientinnen mit MC. Dies lassen Ergebnisse der Phase-III-Studie VIVID-1 vermuten. So war Mirikizumab Ustekinumab hinsichtlich klinischer Remission nach 52 Wochen nicht unterlegen – konnte aber bei mit Biologika vorbehandelten Personen numerisch bessere Ergebnisse erzielen [Jairath et al. 2024].

Patienten und Patientinnen mit Komplikationen und extraintestinalen Manifestationen

Mit der Auswahl des geeigneten Therapeutikums sollen auch MC-assoziierte Komplikationen und extraintestinale Manifestationen behandelt werden. Insbesondere Infliximab eignet sich zur Therapie bei MC-assoziierten Fisteln. In einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 94 Personen mit abdominalen oder perianalen Fisteln zeigte Infliximab eine signifikant höhere Wirksamkeit als Placebo. Nach drei Gaben (Woche 0, 2, 6) erreichten 68 % (5 mg/kg) und 56 % (10 mg/kg) der Teilnehmenden eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der Fistelanzahl (vs. 26 % unter Placebo; $p = 0,002$ bzw. $0,02$). Ein vollständiger Fistelverschluss trat bei 55 % (5 mg/kg) bzw. 38 % (10 mg/kg) der Teilnehmenden auf (vs. 13 % unter Placebo; $p = 0,001$ bzw. $0,04$). Die mediane Dauer des Fistelverschlusses betrug drei Monate [Present et al. 1999]. Darüber hinaus gelten TNF- α -Inhibitoren auch bei Betroffenen mit MC-bedingter Spondyloarthritis (SpA) als wirksam und werden in der Leitlinie „*Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease*“ als Therapieoption bei bestehender SpA mit und ohne axialer Beteiligung aufgeführt [Gordon et al. 2024a]. Im Gegensatz dazu werden Ustekinumab und Vedolizumab nicht für die Therapie der axialen Spondyloarthritis empfohlen. Die Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren, insbesondere Infliximab, wird darüber hinaus als sinnvolle Therapie bei schwerwiegenden entzündlichen Hauterkrankungen – wie z. B. dem seltenen Pyoderma gangraenosum – angesehen [Gordon et al. 2024a].

Ältere Patienten und Patientinnen

Ein günstiges Sicherheitsprofil ist für ältere MC-Patienten und -Patientinnen von besonderer Bedeutung, da altersbedingte immunologische Veränderungen sowie häufige Komorbiditäten das Risiko für therapiebedingte Nebenwirkungen und Komplikationen erhöhen.

Vedolizumab und Ustekinumab scheinen aufgrund ihrer zielgerichteten Wirkmechanismen und günstigeren Sicherheitsprofile für ältere Personen besonders geeignet zu sein. In einer multizentrischen retrospektiven Studie mit 911 Teilnehmenden mit CED, von denen 171 ein fortgeschrittenes Alter von ≥ 60 Jahren aufwiesen, zeigten Vedolizumab und Ustekinumab eine vergleichbar gute Wirksamkeit und Sicherheit. Die klinischen steroidfreien Remissionsraten (47,9 vs. 31 %; $p = 0,061$) sowie die endoskopische Remission (66,7 vs. 64,4 %, $p = 0,981$) waren nach einem Jahr bei beiden Therapien ähnlich, ebenso wie u. a. das Auftreten von Infektionen, Krankheitsschüben und Krankenhausaufenthalten [Holvoet et al. 2024]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2022, in der zwischen Vedolizumab und Ustekinumab hinsichtlich der Sicherheit bei älteren Personen mit CED innerhalb eines Jahres keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden [Burgevin et al. 2022].

Neben Vedolizumab und Ustekinumab erweist sich auch Risankizumab als vielversprechende und sichere Behandlungsoption für ältere Menschen. Dies konnte anhand von Ergebnissen einer gepoolten *Post-hoc*-Analyse der Risankizumab-Studien ADVANCE, MOTIVATE und FORTIFY gezeigt werden, welche das Sicherheitsprofil von Risankizumab bei Patienten und Patientinnen mit moderatem bis schwerem MC über verschiedene Altersgruppen hinweg untersuchte. Auch Risankizumab zeigte bei älteren Teilnehmenden im Alter von 65 bis 80 Jahren eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit. Während der Induktions- und Erhaltungsphasen traten unter Risankizumab keine erhöhten Raten schwerer Nebenwirkungen oder behandlungsbedingter Abbrüche sowie spezifische Sicherheitssignale im Vergleich zu Placebo auf. Unerwünschte Ereignisse wie Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen oder kardiovaskuläre Ereignisse traten selten auf und zeigten in der Gesamtkohorte keine altersbezogenen Unterschiede. Somit bestätigen die Daten ein günstiges

Sicherheitsprofil von Risankizumab auch für die ältere MC-Subgruppe [Colombel et al. 2023, Peyrin-Biroulet et al. 2024b].

Anders als die genannten Biologika sollte das *Small Molecule* Upadacitinib bei Patienten und Patientinnen im Alter von 65 Jahren und älter nur dann eingesetzt werden, wenn keine besser geeigneten Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Dies gilt auch bei Betroffenen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Risikofaktoren wie Rauchen sowie bei Personen mit bestehenden oder zurückliegenden malignen Erkrankungen [Fachinfo-Service 2025].

Entscheidungshilfen wie das *Clinical Decision Support Tool* (CDST) für Ustekinumab (UST-CDST), Infliximab (IFX-CDST) oder Vedolizumab (VDZ-CDST) bei MC können bei der Wahl der „richtigen“ Therapie hilfreich sein [Dulai et al. 2018, Lefevre et al. 2022, Minar et al. 2022, Park et al. 2023]. Das VDZ-CDST wird als Medizinprodukt der Klasse IIa eingestuft und basiert auf einem Algorithmus, der die Ansprechwahrscheinlichkeit auf eine 26-wöchige Behandlung mit Vedolizumab angibt. Fünf klinische Prädiktoren sind für die Berechnung relevant: vorherige Anti-TNF- α -Therapie, vorangegangene intestinale Operationen, vorangegangene fistulierende Erkrankung sowie die Laborwerte Albumin und CRP [Dulai et al. 2018].

Neben etablierten Behandlungsformen werden auch neue Therapieansätze wie die *Dual-Targeted Therapy* oder der Einsatz von Mikrobiomtherapien diskutiert [Bhaskar et al. 2025, Feng et al. 2023, Roda et al. 2020].

5.3 DIE BEDEUTUNG EINER KONSEQUENTEN UND ZIELORIENTIERTEN THERAPIE

Ziel des *Treat-to-Target*-Konzepts ist es, die klar definierten und objektiv messbaren Therapieziele – wie klinische Remission, Normalisierung von Entzündungsparametern oder endoskopische Heilung – nicht nur anzustreben, sondern auch konsequent zu verfolgen und regelmäßig zu überprüfen. Der Fokus liegt somit nicht allein auf der subjektiven Symptomkontrolle, sondern auf dem Erreichen objektivierbarer Entzündungsfreiheit [Turner et al. 2021].

Die langfristige Wirksamkeit der *Treat-to-Target*-Therapie hängt maßgeblich davon ab, ob diese definierten Therapieziele tatsächlich erreicht werden. Hierzu kann es beispielsweise notwendig sein, die Behandlung frühzeitig anzupassen oder etwa eine Dosisescalation vorzunehmen, wenn objektiv (endoskopisch, histologisch) eine Entzündung vorliegt – auch dann, wenn der Patient oder die Patientin sich subjektiv als beschwerdefrei wahrnimmt.

Dass die Umsetzung dieser Behandlungsstrategie zu einem besseren Langzeitergebnis führt, konnte u. a. anhand von Ergebnissen der CALM-Studie gezeigt werden [Colombel et al. 2017]. Die Studie untersuchte, ob die Therapie von Erkrankten mit moderatem bis schwerem MC durch eine engmaschige Kontrolle klinischer Symptome und Biomarker wie fäkales Calprotectin und CRP bessere Ergebnisse erzielt als eine Behandlung, die nur auf der Beobachtung klinischer Symptome basiert. Dafür wurden insgesamt 244 Teilnehmende in zwei Gruppen randomisiert: Eine Gruppe wurde nach einem sogenannten *Tight-Control*-Algorithmus behandelt, der sowohl Symptome als auch Biomarker zur Therapiekontrolle nutzt, die andere Gruppe nach einem rein symptomorientierten Vorgehen. Die Therapie wurde in Abhängigkeit des Ansprechens schrittweise gesteigert: von keiner Behandlung über Adalimumab-Induktion bis hin zu Adalimumab-Intervallverkürzung in Kombination mit Azathioprin. Die Ergebnisse zeigten, dass in der *Tight-Control*-Gruppe deutlich mehr Teilnehmende nach 48 Wochen das Ziel der mukosalen Heilung (definiert als *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* [CDEIS] < 4 ohne tiefe Geschwüre) erreichten (46 vs. 30 % in der Gruppe mit symptomorientiertem Vorgehen). Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar häufig und es traten keine therapiebedingten Todesfälle auf. Die Studie zeigte, dass eine frühzeitige und biomarkerbasierte Therapieescalation mit einem TNF- α -Inhibitor bei MC zu besseren klinischen und endoskopischen Ergebnissen führt als eine ausschließlich symptomgesteuerte Therapie [Colombel et al. 2017].

Das Erreichen der transmuralen Heilung wird im Rahmen der STRIDE-II-Empfehlungen zwar thematisiert, aufgrund der mangelnden Datenlage jedoch nicht ausdrücklich als Therapieziel definiert [Turner et al. 2021]. Dennoch liegen bereits Studienergebnisse vor,

die durch die konsequente Therapie das Ziel der transmuralen Heilung erreichen konnten. Eine *Post-hoc*-Analyse der VERSIFY-Phase-III-Studie untersuchte dazu mithilfe eines standardisierten Magnetresonanzenz-Enterografie-Protokolls den Einfluss von Vedolizumab auf die transmurale Entzündung bei MC. Bei den Behandelten zeigte sich im Verlauf der Therapie eine deutliche Reduktion von Entzündungszeichen wie Darmwandödemen und Wandverdickungen. Nach 26 bzw. 52 Wochen war eine Abnahme der Zahl an Behandelten und Darmabschnitten mit durch Magnetresonanztomografie nachgewiesener transmuraler Entzündung zu verzeichnen [Rimola et al. 2024]. Ähnliche Ergebnisse konnten im Rahmen der Substudie STARDUST mit Ustekinumab erzielt werden. Die Studie untersuchte mittels Darmultraschall (IUS: *Intestinal Ultrasound*), wie sich eine Therapie mit Ustekinumab bei 77 Patienten und Patientinnen mit moderatem bis schwerem MC auf die transmurale Entzündung auswirkt. Nach 48 Wochen zeigten 46,3 % der Betroffenen ein IUS-Ansprechen und 24,1 % eine transmurale Remission [Kucharzik et al. 2023].

5.4 DIE BEDÜRFNISSE DER PATIENTEN UND PATIENTINNEN IM FOKUS

Ein nachhaltiger Erfolg bei der Behandlung des MC erfordert mehr als nur die Kontrolle der entzündlichen Aktivität. Im Zentrum moderner Behandlungsstrategien steht zunehmend das Individuum mit seinen persönlichen Bedürfnissen, Belastungen und Lebenszielen [Peyrin-Biroulet et al. 2015]. Die chronische Natur der Erkrankung sowie die häufige Manifestation in jungen Jahren beeinträchtigen zahlreiche Lebensbereiche – darunter die körperliche Konstitution, das psychische Wohlbefinden, soziale und partnerschaftliche Beziehungen, das Sexualleben sowie die schulische und berufliche Leistungsfähigkeit (**Abbildung 5**) [Roda et al. 2020].

Das Erfassen von Parametern wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im klinischen Alltag kann zu einer ganzheitlichen Einschätzung des Krankheitsverlaufs aus Sicht der Betroffenen beitragen. Ärzte und Ärztinnen können somit neben dem objektiven Entzündungsstatus auch die subjektiven Belastungen – wie Schmerzen, Fatigue oder psychische Beein-

trächtigungen – in Erfahrung bringen. Leider wurde die gastroenterologische Grundpauschale, welche von den Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) für die Beratung und Behandlung von CED-Patienten und -Patientinnen zur Verfügung gestellt wird, mit der Reform des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) auf elf Minuten pro Quartal eingeschränkt. Für eine intensivere, individuell abgestimmte Beratung von schwer erkrankten MC-Patienten und -Patientinnen steht damit ein eher knapp bemessenes Zeitfenster zur Verfügung [KBV 2025].

Im Kontext der Therapieentscheidung kann ein günstiges Sicherheitsprofil wesentlich dazu beitragen, dass sich die Lebensqualität nicht durch Nebenwirkungen verschlechtert und eine wirksame Entzündungshemmung für die Patienten und Patientinnen auch tatsächlich zu einer spürbaren Verbesserung führt. Ein solches Profil fördert mutmaßlich auch die Therapieadhärenz, da es die Akzeptanz und das Vertrauen in die Behandlung stärkt [Dal Buono et al. 2025].

Neben der Sicherheit spielt auch die Flexibilität der Therapie eine zentrale Rolle. Die Möglichkeit, zwischen verschiedenen Applikationsformen – oral, intravenös oder subkutan – zu wählen, erlaubt eine bessere

Anpassung an individuelle Lebensumstände und Präferenzen. In der VISIBLE-2-Studie bewirkte Vedolizumab nach intravenöser Induktion und subkutaner Erhaltungstherapie bei MC-Patienten und -Patientinnen nach 52 Wochen häufiger eine klinische Remission als Placebo, sodass unabhängig von der Applikationsart von einer guten Wirksamkeit ausgegangen werden kann. Die subkutane Verabreichung wurde dabei gut vertragen und ging nur selten mit milden Nebenwirkungen einher [Vermeire et al. 2022]. Auch die Umstellung auf eine subkutane Verabreichung nach längerer intravenöser Therapie erwies sich in der TRAVELESS-Studie weiterhin als wirksam und sicher [Ventress et al. 2022].

Ergänzend erweitern neu zugelassene orale Therapien wie das *Small Molecule* Upadacitinib das Behandlungsspektrum und bieten insbesondere Patienten und Patientinnen, die Injektionen oder Infusionen meiden möchten, eine attraktive und wirksame Alternative. So erreichten in den Phase-III-Studien U-EXCEL und U-EXCEED signifikant mehr Teilnehmende unter Upadacitinib eine klinische Remission und ein endoskopisches Ansprechen als unter Placebo. Die Erhaltungstudie U-ENDURE bestätigte die Wirksamkeit auch über 52 Wochen hinaus [Loftus Edward et al. 2023].

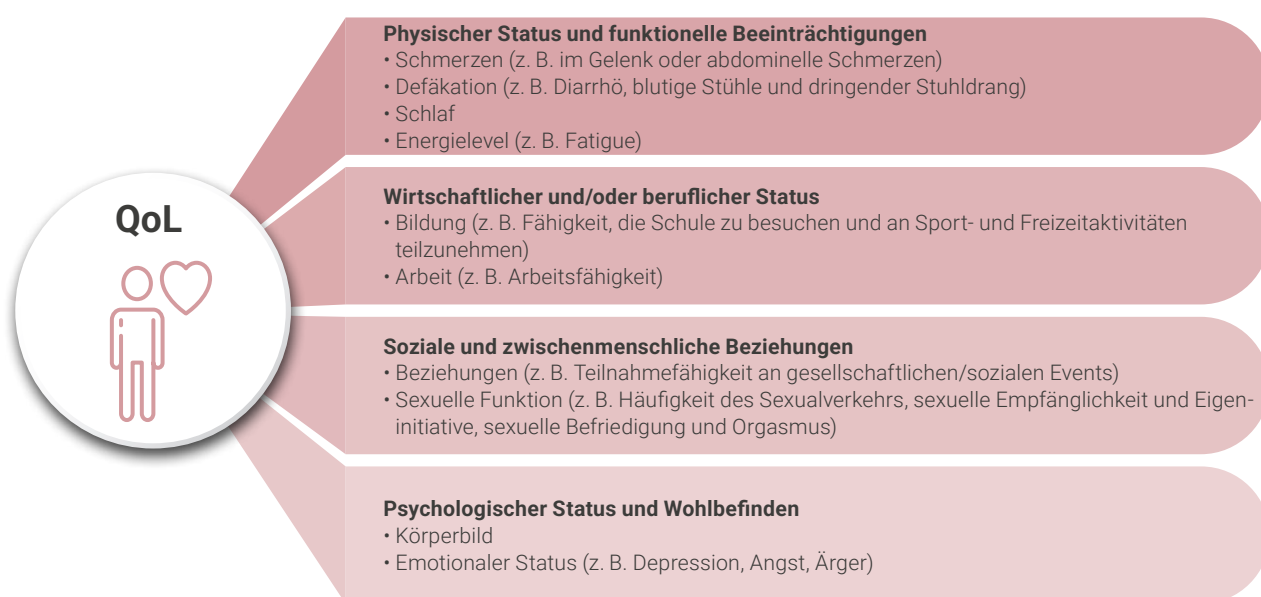


Abbildung 5: Faktoren, die die Lebensqualität bei MC beeinflussen; modifiziert nach [Roda et al. 2020]. **QoL** Lebensqualität. **MC** Morbus Crohn.

6 FAZIT

Trotz erheblicher Fortschritte in der MC-Therapie, insbesondere durch den Einsatz moderner Biologika und *Small Molecules*, bleibt ein beträchtlicher Anteil der Betroffenen ohne anhaltende klinische Remission. Diese Wirksamkeitsgrenze ist durch begrenzte Ansprechraten, sekundären Wirkverlust, persistierende Krankheitsaktivität und das Fehlen einer kurativen Therapie charakterisiert. Um diese Grenze wirksam zu durchbrechen, bedarf es einer weitergehenden Optimierung der bestehenden Therapieansätze. Zen-

trale Elemente sind dabei ein frühzeitiger Therapiebeginn, die konsequente Umsetzung des *Treat-to-Target*-Ansatzes, eine individualisierte Wirkstoffauswahl sowie die kontinuierliche Einbeziehung individueller Bedürfnisse. Nur durch diese integrativen Maßnahmen lässt sich bei aggressivem natürlichem Verlauf des MC der Krankheitsverlauf langfristig günstig beeinflussen und die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig verbessern.

7 LITERATUR

- Bamias G**, Cominelli F. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(12):2469-2480.
- Bertin L**, et al. Clin Exp Gastroenterol. 2024;17:261-315.
- Bhaskar S**, et al. Crohn's & Colitis 360. 2025;7(1):otae057.
- Bokemeyer B**, et al. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(5):746-756.
- Burgevin A**, et al. J Clin Med. 2022;11(23):6967.
- Chande N**, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(10):Cd000067.
- Chande N**, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10(10):Cd000545.
- Chen J**, et al. J Crohn's Colitis. 2023;17(4):535-552.
- Colombel JF**, et al. Lancet. 2017;390(10114):2779-2789.
- Colombel JF**, et al. 2023. <https://eposters.ddw.org/ddw/2023/ddw/2023/380622/jean.frederic.colombel.safety.profile.of.risankizumab.in.crohns.disease.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D904104> (zuletzt abgerufen am 05.09.2025).
- Cushing K**, Higgins PDR. JAMA. 2021;325(1):69-80.
- D'Haens GR**, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2025; 10.1016/S2468-1253(25)00233-X.
- Dal Buono A**, et al. Digestive and Liver Disease. 2025; <https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.04.032>.
- Dipasquale V**, et al. Biomedicines. 2024;12(4):862.
- Dulai PS**, et al. Gastroenterology. 2018;155(3):687-695.e610.
- Elford AT**, et al. Frontline Gastroenterol. 2024;15(4):297-304.
- Fachinfo-Service**. 2025. <https://www.fachinfo.de/> (zuletzt abgerufen am 05.09.2025).
- Feng Z**, et al. Biomed Pharmacother. 2023;158:114174.
- Ghosh S**, et al. J Crohn's Colitis. 2024;18(7):1091-1101.
- Gordon H**, et al. J Crohn's Colitis. 2024a;18(1):1-37.
- Gordon H**, et al. J Crohn's Colitis. 2024b;18(10):1531-1555.
- Graham DB**, Xavier RJ. Nature. 2020;578(7796):527-539.
- Holvoet T**, et al. J Clin Med. 2024;13(2):365.
- Huang PF**, et al. Therap Adv Gastroenterol. 2025;18:17562848251338743.
- Jairath V**, et al. J Crohn's Colitis. 2024;18(Supplement_1):i62-i64.
- KBV**. 2025. <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf> (zuletzt abgerufen am 23.10.2025).
- Kucharzik T**, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(1):153-163.e112.
- Law CCY**, et al. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(7):1080-1086.
- Lefevre PLC**, et al. BioDrugs. 2022;36(1):85-93.
- Loftus EV** et al. New Eng J Med. 2023;388(21):1966-1980.
- Magro F**, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(9):2059-2073.e7.

- Mantzaris GJ**, et al. Crohn's Colitis 360. 2021;3(4):otab064.
- Minar P**, et al. Gastroenterology. 2022;162(3, Supplement):S98-S99.
- Mínguez A**, Nos P. J Cell Immunol. 2024;6(3):140-147.
- Moninuola OO**, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(11):1428-1439.
- Ng SC**, et al. Lancet. 2017;390(10114):2769-2778.
- Noor NM**, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(5):415-427.
- Oldenburg L**, et al. J Crohn's Colitis. 2025;19(Supplement_1):i240-i241.
- Ortizo R**, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(9):1064-1070.
- Panaccione R**, et al. Lancet. 2025;406(10501):358-375.
- Panés J**, et al. Gastroenterology. 2013;145(4):766-774.e761.
- Park J**, et al. Inflamm Bowel Dis. 2023;29(4):548-554.
- Patel V**, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(8):Cd006884.
- Peyrin-Biroulet L**, et al. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-1338.
- Peyrin-Biroulet L**, et al. N Engl J Med. 2024a;391(3):213-223.
- Peyrin-Biroulet L**, et al. Gastro Hep Advances. 2024b;3(4):539-550.
- Piovani D**, et al. Gastroenterology. 2019;157(3):647-659.e644.
- Present DH**, et al. N Engl J Med. 1999;340(18):1398-1405.
- Raine T**, Danese S. Gastroenterology. 2022;162(5):1507-1511.
- Rimola J**, et al. Clin Exp Gastroenterol. 2024;17:9-23.
- Roda G**, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):22.
- Rubbino F**, et al. J Clin Med. 2021;10(23).
- Saoji VV**, et al. Indian J Dermatol. 2022;67(1):50-53.
- Scharl M**, et al. J Clin Gastroenterol. 2025; 10.1097/mcg.0000000000002186.
- Schnitzler F**, et al. Crohn's Colitis 360. 2021;3(3):otab060.
- Shim HH**, et al. JGH Open. 2018;2(5):223-234.
- Stallmach A**, et al. Int J Colorectal Dis. 2019;34(10):1653-1660.
- Sturm A**, et al. Z Gastroenterol. 2024;62(8):1229-1318.
- Targan SR**, et al. N Engl J Med. 1997;337(15):1029-1035.
- Teich N**, et al. J Crohn's Colitis. 2016;10(1):61-68.
- Torres J**, et al. J Crohn's Colitis. 2016;10(12):1385-1394.
- Tu T**, et al. Therap Adv Gastroenterol. 2024;17:17562848241307596.
- Turner D**, et al. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583.
- van Dullemen HM**, et al. Gastroenterology. 1995;109(1):129-135.
- Ventress E**, et al. J Crohn's Colitis. 2022;16(6):911-921.
- Vermeire S**, et al. J Crohn's Colitis. 2022;16(1):27-38.
- Vögelin M**, et al. PLoS One. 2016;11(5):e0155218.



<https://cmemedipoint.de/gastroenterologie/krankheitsverlauf-morbus-crohn/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist die **Krankheitshäufigkeit** von Morbus Crohn (MC) in Deutschland?

- a. < 10 Fälle pro 100.000 Menschen
- b. 100 Fälle pro 100.000 Menschen
- c. Etwa 300 Fälle pro 100.000 Menschen
- d. > 1.000 Fälle pro 100.000 Menschen
- e. > 5.000 Fälle pro 100.000 Menschen

2. Welche der folgenden Faktoren spielen **mutmaßlich keine** Rolle bei der Entstehung bzw. dem Krankheitsverlauf des MC?

- a. Genetische Prädisposition
- b. Eine gestörte intestinale Barrierefunktion
- c. Dysregulation des angeborenen und adaptiven Immunsystems
- d. Veränderungen des Darmmikrobioms
- e. Erhöhte physische Aktivität

3. Welches der folgenden Symptome zählt **nicht** zu den typischen gastrointestinalen Beschwerden bei MC?

- a. Sodbrennen
- b. Bauchschmerzen und -krämpfe
- c. Erhöhte Stuhlfrequenz
- d. Imperativer Stuhldrang
- e. Nächtliche Diarrhö

4. Welche Aussage zu möglichen Komplikationen und Prognose(faktoren) des MC ist **richtig**?

- a. Fisteln treten bei etwa 90 % der Erkrankten auf.
- b. Zu den Risikofaktoren für einen aggressiven Krankheitsverlauf zählt u. a. ein frühes Erkrankungsalter von < 40 Jahren.
- c. Rauchen senkt das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf.
- d. Ein Befall des oberen Gastrointestinaltrakts wird mit einem milden Krankheitsverlauf verbunden.
- e. Albumin kann bereits vor dem klinischen Auftreten eines Schubs ansteigen und somit als Frühindikator für einen bevorstehenden Rückfall dienen.

5. Welche der folgenden Punkte gehören **nicht** zu den typischen Inhalten des Anamnesegesprächs bei Verdacht auf MC?

- a. Art der vorliegenden Symptome
- b. Frühere Labor- und bildgebende Befunde
- c. Möglicher Kontakt mit infektiösen Durchfallerkrankungen
- d. Alkoholanamnese
- e. Aktueller Impfstatus

6. Welche der folgenden Substanzen ist **nicht** für die Therapie des MC zugelassen?

- a. Adalimumab
- b. Vedolizumab
- c. Risankizumab
- d. Upadacitinib
- e. Secukinumab

7. Welche Aussage zu den Therapiezielen bei MC ist falsch?

- a. Die reine Symptomkontrolle reicht langfristig nicht aus, um Komplikationen, Hospitalisierungen oder operative Eingriffe zu vermeiden.
- b. Das „*Treat-to-Target*“-Konzept setzt den Fokus auf objektiv messbare Parameter als therapeutische Zielgrößen.
- c. In STRIDE I wurde die Erhebung unterstützender Biomarker wie C-reaktives Protein (CRP) und Calprotectin als nicht relevant erachtet.
- d. STRIDE II ergänzte STRIDE I um zusätzliche Dimensionen wie die Wiederherstellung der Lebensqualität und die Vermeidung funktioneller Beeinträchtigungen.
- e. STRIDE II berücksichtigt die transmurale Heilung als mögliches Zeichen tiefer Remission – definiert sie jedoch noch nicht als formales Therapieziel.

8. Welcher der folgenden Faktoren gehört nicht zu den relevanten Kriterien bei der Auswahl der optimalen MC-Therapie?

- a. Vorübergehende, selbstlimitierende Diarrhö nach Antibiotikagabe
- b. Biologika-Naivität
- c. Therapierefraktärität gegen zugelassene Therapieoptionen
- d. MC-bedingte Komplikationen oder extraintestinale Manifestationen
- e. Alter des Patienten oder der Patientin

9. Welche zentrale Erkenntnis wurde in der CALM-Studie zur Behandlung von Patienten und Patientinnen mit moderatem bis schwerem MC gewonnen?

- a. Eine rein symptomorientierte Therapie führte zu einer höheren Rate an mukosaler Heilung als die biomarkerbasierte *Tight-Control*-Strategie.
- b. Der Einsatz von Biomarkern wie fäkalem Calprotectin und CRP zur Therapieanpassung trug zu verbesserten klinischen und endoskopischen Ergebnissen bei.
- c. In der *Tight-Control*-Gruppe traten signifikant mehr therapiebedingte Todesfälle auf.
- d. Die CALM-Studie zeigte, dass Adalimumab in Kombination mit Azathioprin weniger wirksam ist als die Behandlung mit Ustekinumab.
- e. Nebenwirkungen waren in der *Tight-Control*-Gruppe wesentlich häufiger als in der symptomorientierten Gruppe.

10. Welcher der folgenden Punkte wird in den Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei MC nicht abgefragt?

- a. Körperliche Verfassung
- b. Vorliegen von Begleiterkrankungen
- c. Wirtschaftliche und berufliche Situation
- d. Psychische Gesundheit und Wohlbefinden
- e. Qualität sozialer Beziehungen

IMPRESSUM

AUTOREN

Prof. Dr. Sebastian Zeißig

Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Freiburgstr. 37
3010 Bern

INTERESSENKONFLIKTE

AbbVie , Amgen, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celltrion Healthcare, Ferring , Janssen Cilag, Janssen, MSD, Mylan, Pfizer Pharma, Roche, Takeda

Prof. Dr. Niels Teich

Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Leipzig & Schkeuditz
Robert-Koch-Str. 34, 04435 Schkeuditz
Nordstraße 21, 04105 Leipzig

INTERESSENKONFLIKTE

alfasigma, Abbvie, Celltrion, Falk, Johnson & Johnson, Sanofi, Takeda

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG mit insgesamt 23.760 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.