

Metronidazol- und Azathioprin-Therapie zur Vermeidung postoperativer Rezidive bei Morbus Crohn

D'Haens G, Vermeire S, van Assche G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;135:1123–9.

Fragestellung: Es wurde untersucht, ob eine 3-monatige Anwendung von Metronidazol in Kombination mit einer 12-monatigen Anwendung von Azathioprin (AZA) der ausschließlichen Behandlung mit Metronidazol überlegen ist, wenn eine Reduzierung postoperativer Morbus-Crohn-Rezidive bei „High Risk“-Patienten beabsichtigt ist.

Hintergrund: Mehr als 80% der Patienten mit Morbus Crohn erleiden nach einer Resektion ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Eine Therapie mit Aminosalizylaten, Antimetaboliten oder Antibiotika führt zu einer mäßigen Reduzierung bei der Inzidenz von Rezidiven.

Patienten und Methodik: Morbus-Crohn-Patienten mit kurativer Ileozökalresektion mit einem Risikofaktor von > 1 bei Rezidiven erhielten sowohl Metronidazol (3 Monate) als auch AZA/Placebo (12 Monate). Primärer Endpunkt war der Patientenanteil mit einem signifikanten endoskopischen Rezidiv 3 und 12 Monate nach dem Eingriff. Sekundäre Endpunkte umfassten klinische Rezidive, Sicherheit sowie die Verträglichkeit der Behandlung.

Ergebnisse: Es wurden 81 Patienten randomisiert; 19 brachen die Studie schon frühzeitig ab. Signifikante endoskopische Rezidive wurden bei 14/32 (43,7%) Patienten in der AZA-Gruppe und bei 20/29 (69,0%) Patienten in der Placebo-Gruppe innerhalb von 12 Monaten postoperativ beobachtet ($p = 0,048$). Eine Intention-to-treat-Analyse ergab endoskopische Rezidive bei 22/40 (55%) Patienten in der AZA- und 32/41 (78%) Patienten in der Placebo-Gruppe nach 12 Monaten ($p = 0,035$). Nach 12 Monaten hatten 7/32 Patienten keine endoskopischen Läsionen in der AZA-Gruppe, gegenüber 1/29 Patienten in der Placebo-Gruppe ($p = 0,37$).

Schlussfolgerung: Trotz des erhöhten Rezidivrisikos war die Gesamtinzidenz von signifikanten Rezidiven eher niedrig, wahrscheinlich aufgrund der Metronidazol-Behandlung, die alle Patienten erhielten. Die begleitende AZA-Behandlung resultierte 12 Monate postoperativ in niedrigeren endoskopischen Rezidivraten und weniger schweren Rezidiven, was ein günstigeres klinisches Ergebnis prognostiziert. Diese kombinierte Behandlung scheint für alle operierten Morbus-Crohn-Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko empfehlenswert zu sein.

Kommentar

Ein Morbus Crohn kann durch eine Operation nicht geheilt werden. Das zeigt sich auch darin, dass die große Mehrheit der Patienten, die sich einer Darmresektion unterziehen müssen, ein Rezidiv erleiden

(73% nach 1 Jahr, 85% nach 3 Jahren). Eine effektive postoperative, medikamentöse Therapie zur Vermeidung von Rezidiven wäre deshalb wünschenswert.

Gegenwärtige Optionen für eine solche medikamentöse Rezidivprophy-

laxe sind Aminosalizylate (Mesalazin), Immunsuppressiva (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) und Antibiotika (Metronidazol). AZA oder 6-MP sind in der postoperativen Remissionserhaltung am wirksamsten. Optimale Dosis und Therapiedauer sind unklar, man orientiert sich jedoch an den Daten zur medikamenteninduzierten Remission (2,3 mg/kg Körpergewicht [KG]).

Aminosalizylate sind in der postoperativen Situation mit einer Dosis von 3–4 g/die über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren signifikant besser wirksam als ein Placebo. Die NNT („number needed to treat“) ist jedoch hoch und liegt hier bei 13.

Eine 3-monatige postoperative Therapie mit Metronidazol weist ebenfalls einen remissionserhaltenden Effekt über einen Zeitraum von einem Jahr auf. Die Gabe von Metronidazol zur Remissionserhaltung ist jedoch durch die Nebenwirkungen bei langfristiger Gabe, häufig auftretende und bisweilen nicht mehr reversible Polyneuropathie, limitiert.

Die generelle Durchführung einer remissionserhaltenden Therapie bei allen operierten Patienten ist aufgrund der vorhandenen Datenlage nicht gerechtfertigt. Das Risiko eines postoperativen Rezidives variiert abhängig vom präoperativen Verlauf der Erkrankung erheblich. Die Entscheidung zur remissionserhaltenden Therapie im Rahmen des postoperativen Managements sollte auch in der Diskussion mit dem/der Betroffenen gefällt werden. Eine remissionserhaltende Therapie erscheint insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein frühes postoperatives Rezidiv oder mehrfachen Crohn-Operationen in der Vorgeschichte gerechtfertigt. Als Risikofaktoren für ein Rezi-

div wurden unter anderem eine hohe präoperative Aktivität, Tabakabusus, ein penetrierender Verlauf, eine endoskopische Veränderung in der Anastomose, ein junges Alter und ein ausgehnter Befall identifiziert.

Da keine der genannten medikamentösen Therapien (Mesalazin, Azathioprin, Metronidazol) die Rezidivraten entscheidend reduziert, liegt der Versuch auf der Hand, wie in der vorliegenden Studie, durch Kombinationen die postoperative Rezidivprophylaxe zu verbessern.

In der vorliegenden Studie wurde der Effekt einer Kombinationstherapie mit AZA über 12 Monate und mit Metronidazol über 3 Monate mit dem Effekt einer alleinigen dreimonatigen Metronidazol-Therapie (plus 12 Monate Placebo) hinsichtlich einer Rezidivprophylaxe verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie effektiver ist als eine alleinige 3-monatige Metronidazol-Therapie. Die auffällig niedrigen Rezidivraten, auch in der Placebo-Gruppe, können durch die Einnahme von Metronidazol in beiden Gruppen erklärt werden.

Worin liegt die klinische Relevanz der Studie? Angesichts der guten Toleranz und des Effekts könnte bei Patienten mit einem erhöhten Risiko eine kombinierte Therapie aus Metronidazol 3 x 250 (3 Monate) und AZA (< 60 kg KG: 100 mg; > 60 kg KG: 150 mg) über 12 Monate künftig erwogen werden. Idealerweise sollten alle Patienten hinsichtlich ihres Risikos stratifiziert werden. Zusätzliche genetische und serologische Marker sollten hierbei entwickelt werden. Patienten mit niedrigem Risiko benötigen überhaupt keine remissionserhaltende Therapie. Jedoch wird empfohlen, nach 6–12 Monaten eine Ileo-

koloskopie durchzuführen und endoskopisch ein Rezidiv auszuschließen. Im Falle einer Entzündung sollte dann eine immunsuppressive Therapie begonnen werden. „High Risk“-Patienten sollten unmittelbar nach der Resektion eine Rezidivprophylaxe mit AZA erhalten. Eine zusätzliche begleitende Induktionstherapie mit Metronidazol kann künftig von Vorteil sein. Weitere prospektive Studien sind hierfür erforderlich.

Hinweis: Leitlinien der DGVS zur postoperativen Rezidivprophylaxe: Mesalazin hat in der postoperation Re-

missionserhaltung eine geringe Wirkung und kann eingesetzt werden (Evidenzgrad A). Für Antibiotika der Imidazol-Gruppe konnte gezeigt werden, dass sie nach einer Ileozökalresektion effektiv sind. Sie sollten jedoch wegen der hohen Nebenwirkungen zur Remissionserhaltung nicht eingesetzt werden (Evidenzgrad A). Eine immunsuppressive Therapie (AZA/6-MP) soll bei Patienten mit komplexem Verlauf in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad B).

*Prof. Dr. Heinz-Jürgen Krammer,
Mannheim, Deutschland*