



Therapieziel: Größerer Nutzen – geringeres Risiko

Prof. Dr. med. Jörg C. Hoffmann, M.A.

Einleitung

Mit unserer Geburt tritt Unsicherheit auf vielen Ebenen in unser Leben. Sie, als Betroffene von einer chronischen Erkrankung, haben seit Ihrem Erkrankungsbeginn zusätzlich zur alltäglichen Unsicherheit mit Risiken Ihrer Erkrankung, aber auch Risiken von Therapiemöglichkeiten zu tun. Sehr deutlich wird das Risiko Ihrer Erkrankung dadurch, dass zumindest bei Betroffenen mit Morbus Crohn die Mortalität, d.h. die Sterberate, im Vergleich zur Normalbevölkerung leicht erhöht ist. Studien deuten an, dass eine moderne Therapie unter Einbeziehung von Operationen, Ernährungstherapie und Medikamentenbehandlung bei den meisten Betroffenen zu einer weitgehend normalen Lebenserwartung führt. Untersuchungen aus den letzten Jahren zeigen aber auch deutlich, dass unsere Medikamentenbehandlungen nicht ohne Risiko sind. Daher müssen Sie als Betroffene und wir als Ärzte

uns sorgfältig mit möglichem Nutzen und Risiko einzelner Therapieverfahren auseinandersetzen. Die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Behandlung müssen in letzter Konsequenz Sie als Betroffene unter bestmöglicher Beratung Ihres Arztes treffen. Im Folgenden werde ich zunächst einige grundlegende ethische Erwägungen zur Therapiesicherheit aufführen, um dann die wichtigsten Gruppen von Therapieoptionen und deren Risiken zu diskutieren.

Allgemeine ethische Überlegungen

Absolute Sicherheit gibt es im Leben weder für Gesunde noch für CED-Betroffene. CED-Betroffene haben zusätzliche Risiken durch die Schwere ihrer Erkrankung und durch Risiken ihrer Behandlung zu tragen. Risiken sind dabei sowohl bezogen auf Häufigkeit, als auch Schwere zu bewerten.

Von daher kann es bei einer schwer verlaufenden CED keine Lösung sein, sich nicht behandeln zu lassen, weil Behandlungen Risiken generell mit sich bringen. Anders herum behandeln wir nicht alle CED-Betroffenen mit Immunsuppressiva (Medikamente, die das Immunsystem unterdrücken), da es sehr milde Verläufe von CED gibt, für die ein Immunsuppressivum ein unnötiges Therapierisiko darstellen würde.

Somit ist die Therapieentscheidung eine ganz individuelle, die die Schwere der Erkrankung, die Akzeptanz von gewisser Krankheitsaktivität, die Erfolgsaussichten einer Therapie aber auch deren Risiken berücksichtigen muss. Besonders schwierig wird es dann, wenn tödliche Nebenwirkungen auftreten können – auch wenn dies extrem selten passiert. Diese Fragen spielen insbesondere auch in der Aufklärung vor einer solchen Therapie eine Rolle.

Last, but not least, haben wir alle eine Verantwortung mit den Ressourcen unserer Welt angemessen umzugehen. Dazu zählen nicht nur Bodenschätze oder die Umwelt, sondern auch Finanzmittel. Somit sind Sie als Betroffene und

wir als Ärzte aufgefordert, bezahlbare Behandlungen mit möglichst großen Nutzen und möglichst niedrigen Risiken auszuwählen. So würde sich die Gabe von anti-TNF-Antikörper an alle Betroffene mit CED in Deutschland auf Therapiekosten von acht bis 10 Milliarden Euro an reinen Medikamentenkosten summieren. Ähnliche mögliche Kostenexplosionen sehen wir bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen und bei Tumorerkrankungen. Unsere älter werdende Gesellschaft wird sich mutmaßlich Therapie mit Jahrestherapiekosten von über 20.000 Euro nur bei ausgewählten, sicher aber nicht bei allen Betroffenen leisten können.

Substanzen und ihre Langzeitriskien

Als wichtige therapiebedingte Gefahrenggruppen sind Infektionen, sekundäre Tumorerkrankungen und andere Erkrankungen zu nennen. Diese drei Rubriken werden im Folgenden für die wichtigsten Substanzgruppen besprochen.



INFO

Eine moderne Therapie unter Einbeziehung von Operationen, Ernährungstherapie und Medikamentenbehandlung führt bei den meisten Betroffenen zu einer weitgehend normalen Lebenserwartung. Untersuchungen aus den letzten Jahren zeigen aber auch deutlich, dass die eingesetzten Medikamente nicht ohne Risiko sind. Daher müssen Sie als Betroffene und wir als Ärzte uns sorgfältig mit möglichem Nutzen und Risiko einzelner Therapieverfahren auseinandersetzen und sie gegeneinander abwägen.

Aminosalizylate

Aminosalizylate, allen voran das Mesalazin (z.B. Claversal®, Mezavant®, Pentasa®, Salofalk®) sowie das Sulfasalazin (z.B. Azulfidine®, Colo-Pleon®), sind insgesamt sehr sichere Wirkstoffe, die keine Häufung von Infektionen oder Tumoren zur Folge haben. Als vermutlich gravierendes Risiko sind die – sehr seltenen – Nierenentzündungen bis hin zur Dialyse-Pflichtigkeit anzusehen. Bei diesem sehr günstigen Risikoprofil muss allerdings auch berücksichtigt werden, dass Aminosalizylate zumindest beim Morbus Crohn kaum oder gering wirksam sind. Das stellt indirekt auch ein Risiko dar, nämlich dass die Gabe solcher Medikamente Ihnen nicht hilft.

Kortison

Unter vielen Betroffenen und in der Öffentlichkeit ist das Kortison verpönt. Von vielen Ärzten wird es geliebt. Fakt ist, es ist alles andere als harmlos. Infektionen sind drei- bis fünf-mal häufiger, wenn man mehr als 10 mg Prednisolonäquivalent (das Wirkung und Risiko unterschiedlicher Kortisonpräparate vergleichbar machen soll) einnimmt. So sind Lungenentzündungen unter Kortison deutlich gehäuft. Dies betrifft insbesondere auch die Komplikationsraten nach einer Operation.

Die Dauertherapie mit Kortison führt oft zu Gewichtszunahme, hohem Blutdruck, Osteoporose (die ohnehin schon bei CED gehäuft ist) und manchmal auch zu Diabetes. Selten kann es zu schweren Depressionen oder gar Wahnvorstellungen führen. Latente Infektionen, wie Hepatitis B oder Tuberkulose, können unter einer Kortisontherapie wieder aufflammen. Somit darf es nicht leichtfertig gegeben werden; es ist aber eine sehr wirksame, meist gut

verträgliche, bezahlbare Behandlung im akuten Schub, vorausgesetzt, sie wird absehbar vollständig beendet.

Thiopurine

(Azathioprin, 6 Mercaptopurin)

Diese Medikamente (z.B. Azafalk®, Imurek®, Zytrim®) werden bei CED seit Mitte der 1960-er Jahre eingesetzt. Bei schwereren Verläufen waren und sind sie oft noch heute Therapie der ersten Wahl. Allerdings hat es etwa vier Jahrzehnte gebraucht, bis wir neben den klassischen, seltenen Nebenwirkungen (Pankreatitis, Blutbildungsstörungen), die immer zum Therapieabbruch führen, auch über Häufungen von Infektionen und Tumoren gelernt haben. So meinten wir noch um die Jahrtausendwende, also gut 30 Jahre nach den ersten Veröffentlichungen, dass Tumorerkrankungen nicht gehäuft seien und dass diese Medikamente auf Dauer sehr sicher seien. Das stimmt so nicht. Wir gehen heute davon aus, dass das Gesamttumorrisiko um etwa 40 Prozent gegenüber der gesunden Bevölkerung erhöht ist, auch wenn Colitis-assoziierte Karzinome etwas seltener auftreten als bei CED-Betroffene ohne Thiopurine. Gehäuft treten insbesondere Hautkrebs („weißer Hautkrebs“) (etwa Faktor 2), der über Sonneneinstrahlung vermittelt wird, und Lymphknotenkrebs auf (zu Krebs und CED siehe auch den Beitrag von Schmidt). Wohl leicht gehäuft ist auch das „myelodysplastische Syndrom“ (Erkrankung der Blutbildung) und ein ganz seltener Lymphknotenkrebstyp („hepatosplenisches T Zell-Lymphom“). Letztgenannter Krebs wurde auch bei Crohn- und Colitis-Betroffenen beschrieben, insbesondere wenn mit anti-TNF-Antikörpern

kombiniert wurde. Diese Krebsart ist extrem selten und leider fast immer im Verlauf tödlich.

Allgemein ist der Lymphknotenkrebs eine seltene Krebsart, die besonders ältere Menschen betrifft (etwa 14.000 pro Jahr in Deutschland, Altersgipfel 70 Jahre). Die Häufung von Lymphomen unter Thiopurinen beträgt etwa den Faktor 2,4, wobei insbesondere die älteren Crohn-Patienten (> 50 Jahre und besonders > 65 Jahre) betroffen sind. Bisher gibt es leider keine Marker, die uns voraussagen lassen, dass ein Krebs auftritt.

Neben einer Häufung von Krebserkrankungen wissen wir heute von einer gewissen Häufung von Infektionen. Wie unter Cortison beträgt diese etwa den Faktor drei bis vier. Wird allerdings Azathioprin mit anderen Medikamenten kombiniert, steigt die Infektionsrate sprunghaft an.

Sonstige klassische Immunsuppressiva: Methotrexat, Tacrolimus, Ciclosporin A

Infektionen treten unter diesen Medikamenten etwas häufiger auf, ähnlich dem Azathioprin oder auch den anti-TNF-Körpern. Hinsichtlich der Häufung von Tumorerkrankungen wissen wir über Methotrexat relativ wenig, außer dass es grundsätzlich auch etwas gehäuft zu Lymphomen kommt. Unter Tacrolimus und Ciclosporin sind Lymphome, Hautkrebs und Tumore der ableitenden Harnwege gehäuft.

Anti-TNF-Antikörper (Infliximab, Adalimumab)

Nach unseren bisherigen Kenntnissen sind Infektionen auch bei anti-TNF-Antikörpern leicht gehäuft. Da Infliximab erst seit 1999 in Deutschland zugelassen ist, können wir zur langfristigen Sicherheit nur

begrenzt Studiendaten heranziehen, Adalimumab ist noch kürzer auf dem Markt. Neben der Infektionsproblematik gibt es eventuell eine Häufung von schwarzem Hautkrebs (Melanomen), wobei dies bisher nur in einer Studie gezeigt werden konnte. Wenn Lymphome gehäuft auftreten, dann vor allem in Kombination mit Azathioprin, wobei Azathioprin dann vermutlich mehr an der Lymphomentstehung beteiligt ist. Somit scheint das Risikoprofil von anti-TNF-Antikörpern eventuell etwas günstiger als von Azathioprin; es bleibt aber festzuhalten, dass unsere Erfahrungen mit anti-TNF-Antikörper sich erst auf 14 Jahre erstrecken und auch, dass anti-TNF-Antikörper mit Jahrestherapiekosten von über 20.000 Euro die teuerste bisher zugelassene Therapieform der CED stellen. Allerdings gibt es schwer betroffene CED-Patienten, für die anti-TNF-Antikörper nach großen Problemen zu einer anhaltenden Ruhephase der Erkrankung geführt haben. Daher können wir froh sein, dass wir diese Therapieoption haben.

Chirurgie

Angesichts der schonenden Operationsverfahren und sehr ausgefeilter Narkoseverfahren sind Operationen wegen einer CED im Großen und Ganzen sehr sicher geworden. Allerdings stellt jede Darmoperation wegen der Darmflora ein Risiko dar, dass der wieder zusammengenähte Darm nicht dicht ist. Auch dies kann – im schlimmsten Fall – zum Tod führen. Deshalb ist es wichtig, dass im Falle einer Operation der Betroffene vor der Operation in einem guten Ernährungszustand ist, mit möglichst wenig Cortison und möglichst keinem „Cocktail“ anderer Immunsuppressiva behandelt wird.



*Prof. Dr. med. Jörg C. Hoffmann, M.A.,
ist Chefarzt der Medizinischen Klinik I
am St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen.
E-Mail:
joerg.hoffmann@st-marienkrankenhaus.de*

Vorbeugung

Therapiesicherheit fällt nicht vom Himmel. Sie als Betroffene und wir als Ärzte können etwas dafür tun. An erster Stelle steht, Noxen (Stoffe oder Umstände, die eine schädigende Wirkung auf den Organismus ausüben) zu meiden. Damit meine ich das Rauchen und bei den meisten Immunsuppressiva auch den Alkohol (kleine Mengen sind eventuell vertretbar). Darüber hinaus können wir zahlreiche Infektionen durch sorgfältiges Impfen verhindern. Den Hautkrebs können wir durch jährliche Hautkontrollen frühzeitig erkennen und dann meist heilen.

Therapiesicherheit bedeutet im Grunde aber auch noch etwas anderes, nämlich Adhärenz, d.h. die Empfehlungen des Arztes nach der Aufklärung darüber konsequent umzusetzen. Eine wirksame Behandlung können sie nur dann „genießen“ wenn sie diese konsequent anwenden. Leider beobachte ich immer wieder gerade auch junge Menschen, die Tabletten nicht einnehmen, Intervalle

von Infusionen verlängern etc. pp. Wenn dann komplizierte Operationen erforderlich werden, dann erkennen wir, dass die Mitarbeit des Betroffenen für eine gute Behandlung das A und O ist.

Zusammenfassung

Nachdem über Jahrzehnte die Wirksamkeit von Medikamenten und Operationen ganz im Vordergrund unserer Betrachtung stand, haben wir in den letzten Jahren gelernt, dass die von uns eingesetzten Medikamente in der Dauertherapie mit gewissen Langzeitrisiken verbunden sind. Dies sind insbesondere Infektionen, Hautkrebs und Lymphknotenkrebs. Während unter Cortison neben Infektionen vor allem Osteoporose und Diabetes ein Problem darstellen, können alle drei Langzeitnebenwirkungen unter Azathioprin auftreten. Unsere Erfahrungen mit anti-TNF-Antikörpern sind noch nicht so lang; bisherige Studien lassen aber vermuten, dass Infektionen und Hautkrebs auch etwas gehäuft auftreten können, Lymphknotenkrebs vor allem in der Kombination mit Azathioprin. Die scheinbar nebenwirkungsärmste Therapie ist die Operation, dafür aber invasiv und, sehr selten, mit ungünstigen Verläufen. Zukünftige Therapien werden sicherlich ganz wesentlich an ihrer Sicherheit zu messen sein, so dass Behandlungsverfahren mit relativ positivem Sicherheitsprofil, wie z.B. Lecithin oder Cannabis, von besonders großem Interesse sein dürften. Schwere Verläufe brauchen allerdings starke Medikamente, die es bisher nicht ohne Nebenwirkungsrisiko gibt. ■