

Maria Knoll

Dr. med.

Methotrexat zur Behandlung des therapierefraktären Morbus Crohn

Geboren am 31.05.1981 in Heidelberg

Staatsexamen am 20.05.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel

Ziel dieser Studie war es, die Effektivität von Methotrexat (MTX) als Reservemedikament bei therapierefraktärem Verlauf an einem selektierten Patientengut zu untersuchen. Bisher sind nur wenige Studien zu diesem Thema publiziert worden, die außerdem nur Teilaspekte der Behandlung untersuchten. Daten aus deutschen Kliniken fehlen bislang. In einer retrospektiven Analyse, die sich über einen Zeitraum von 6 ½ Jahren (01.01.2000 - 01.05.2006) erstreckte, sollten die Therapieergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit ermittelt werden.

In besagtem Zeitraum konnten 40 Patienten identifiziert werden, die in der Spezialambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Universitätsklinik Heidelberg aufgrund ihres chronisch-aktiven Morbus Crohn mit Methotrexat behandelt wurden. Vier Patienten erhielten jeweils zwei Therapien mit diesem Medikament, so dass für die Auswertung 44 Behandlungszyklen zur Verfügung standen. Alle Patienten wurden in der Vergangenheit langfristig mit Kortikosteroiden behandelt, zu Beginn der Methotrexattherapie benötigten jedoch lediglich noch 17/37 Patienten (45,9%) systemisch wirksame Steroide. Eine den Leitlinien entsprechende, vorausgegangene Azathioprinbehandlung fand bei 39 Patienten (97,5%) statt.

Anvisiert wurde bei allen Patienten eine MTX-Gabe von 25 mg/Wo i.m. mit begleitender Folsäuresubstitution (5 mg/Wo, jeweils einen Tag nach der MTX-Injektion). Die MTX-Dosis wurde reduziert bei anamnestischer Unverträglichkeit des Medikaments oder bei auftretenden Nebenwirkungen. Begleitmedikation (keine Immunsuppressiva) war bei Bedarf erlaubt.

Die primären Ziele der Studie bestanden darin, zu untersuchen, in wieweit MTX in der Lage ist, eine Remission einzuleiten bzw. aufrecht zu erhalten, ob eine Reduktion bzw. ein Absetzen der begleitenden Steroidmedikation möglich ist und ob es zu einer Besserung der Crohn-assoziierten Gelenkschmerzen kommt. Die Schwere der Erkrankung wurde mittels eines klinischen Aktivitätsindex (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) objektiviert. Des Weiteren wurde der Gewichtsverlauf anhand des BMI und der Verlauf der Entzündungsparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein) während des Behandlungszeitraums ausgewertet. Die Behandlungsdauer betrug durchschnittlich 52 Wochen. Es konnten keine

wesentlichen Unterschiede in den BMI-Werten oder den Entzündungsparametern festgestellt werden.

Von den Patienten, die unter Crohn-assoziierten Arthritiden litten, verspürten 53,8% eine deutliche Besserung. 42,3% waren unter MTX sogar komplett schmerzfrei.

Unter der MTX-Therapie reduzierte sich der Prozentsatz der Patienten, die systemische Steroide benötigten, um 18,9% auf 27,0%. Insgesamt konnten 58,8% aller Patienten (10/17) die Steroiddosis unter MTX deutlich reduzieren, 47,1% (8/17) waren sogar in der Lage, die Steroidmedikation komplett abzusetzen.

Insgesamt 75% sprachen klinisch anhand des CDAI auf das Immunsuppressivum an. Bei 11 Patienten (30,6%) wurde eine Senkung des CDAI um mindestens 70 Punkte nachgewiesen. 16 Patienten (44,4%) waren unter MTX in Remission: bei 12 konnte eine Remission induziert werden, und bei 4 Patienten wurde eine bereits bestehende Remission aufrechterhalten. Innerhalb der ersten 12 Wochen der Behandlung fiel der CDAI von durchschnittlich 265 auf 118 und nach halbjähriger Therapie auf 106 Punkte. Die zum Teil in früheren Studien aufgestellten Hypothesen, dass die Wirksamkeit von MTX in bestimmten Untergruppen (Alter <40 Jahre, Nikotinkonsum, Patienten mit Ileokolitis) höher ist, konnte hier nicht nachvollzogen werden.

Von den Patienten, die in Remission gekommen waren, erlitt ein Patient innerhalb des ersten Jahres einen erneuten Entzündungsschub und beendete daraufhin die Therapie. Eine Aufrechterhaltung der Remission konnte bei 11/17, 10/11, 6/8 und 5/7 nach 3, 6, 9 und 12 Monaten beobachtet werden.

Nebenwirkungen traten in insgesamt 37 der 44 Therapiezyklen (84,1%) auf. Am häufigsten zeigten sich hierbei Laborwertveränderungen, v.a. Transaminasenerhöhungen, und subjektive Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Unwohlsein. Letztere waren vorwiegend bei jüngeren Patienten zu beobachten (Durchschnittsalter 32 Jahre). Sie wurden durch eine begleitende Folsäuresubstitution in geringem Maße gemindert, jedoch erreichten die Werte keine statistische Signifikanz ($p=0,441$). 21 Patienten (47,7%) mussten die Behandlung wegen Unverträglichkeit beenden.

Abschließend lassen sich durch diese Arbeit die bisherigen positiven Ergebnisse einer MTX-Behandlung bei chronisch-aktivem, therapierefraktärem Morbus Crohn bestätigen. Trotz einer hohen Nebenwirkungsrate ist der Einsatz bei einem selektierten Patientengut unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle durchaus indiziert. Eine parallele Folsäuresubstitution zur Steigerung der Verträglichkeit erscheint sinnvoll.