

Methotrexat zur Rezidivprophylaxe beim M. Crohn

Bei 60-93% der Patienten mit M. Crohn kann in der Akutsituation durch Glukokortikoide eine Remission erreicht werden. Mit Reduktion der Steroid-Dosis nimmt jedoch bei einem beträchtlichen Teil der Patienten die Krankheitsaktivität wieder zu. Patienten mit einer solchen "teroidabhängigkeit" sollten immunsuppressiv, z.B. mit Azathioprin behandelt werden (1). Dadurch kann langfristig das Rezidivrisiko und die zur Erhaltung der Remission notwendige Steroid-Dosis signifikant gesenkt werden. Retrospektive Analysen ergeben, daß nur 10-20% der Patienten, die durch eine Kombinationsbehandlung (Steroide plus Azathioprin) in Remission gekommen sind, bei fortgesetzter Einnahme von Azathioprin ein Rezidiv innerhalb der nächsten 24 Monate entwickeln. Wird Azathioprin abgesetzt (z.B. wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen = UAW), beträgt das Rezidivrisiko hingegen 50-60% (2). Aus Sammelstatistiken geht hervor, daß die Therapie mit Azathioprin wegen UAW bei weniger als 10% der Patienten abgebrochen werden muß (3); in der Praxis dürfte dieser Wert allerdings bei ca. 20-30% liegen. In dieser Situation kann als Alternative zu Azathioprin bei chronisch-aktivem M. Crohn Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. In einer 1995 publizierten Studie zeigte sich, daß MTX bei Patienten mit steroidabhängigem M. Crohn einen therapeutischen Wert hat (4). Die Wirkung von MTX setzt dabei relativ rasch ein. Daten zum Langzeitverlauf liegen aber bisher nicht vor.

Von der Arbeitsgruppe um B.G. Feagan wurden jetzt Ergebnisse zur Wirksamkeit von Methotrexat (15 mg i.m. einmal pro Woche) zum Erhalten der Remission vorgelegt (5). In diese plazebokontrollierte Studie wurden 76 Patienten aufgenommen, die sich alle in Remission befanden und zu diesem Zeitpunkt keine Steroide einnahmen. Für die Bewertung der Ergebnisse ist wichtig, daß alle Patienten durch eine Kombinationsbehandlung von Glukokortikoiden plus MTX (25 mg i.m. einmal pro Woche, 16 Wochen lang) aus einer chronisch-aktiven Krankheitsphase in eine Remission überführt worden waren. 40 Patienten wurden weiter mit MTX behandelt, 36 Patienten erhielten Plazebo. Nach 40 Wochen befanden sich in der MTX-Gruppe 65% der Patienten in Remission, in der Plazebo-Gruppe nur 39% (statistisch signifikanter Unterschied). In der MTX-Gruppe war auch der Anteil der Patienten, die wegen eines Rezidivs erneut Steroide benötigten, mit 28% niedriger als in der Plazebo-Gruppe (58%). Ein Abbruch der MTX-Behandlung wegen schwerer UAW war bei keinem Patienten erforderlich. Ein Patient beendete die Therapie wegen anhaltender Übelkeit, die immerhin bei 40% auftrat.

Wie schon erwähnt, ist die Tatsache, daß die Patienten durch eine Kombinationsbehandlung von MTX plus Steroiden in Remission kamen, von besonderer Bedeutung. Das in dieser Studie untersuchte Kollektiv ist also eine Untergruppe der Patienten mit chronisch-aktivem M. Crohn. Leider fehlen Angaben, wie viele Patienten überhaupt durch diese Behandlung aus dem chronisch-aktiven Stadium in eine Remission überführt werden konnten. In einer von derselben Arbeitsgruppe 1995 publizierten Studie betrug der Anteil nur 39,4% (4). Allerdings war in dieser Studie die Steroid-Medikation, die

sicher wesentlich zur Induktion der Remission beiträgt, für die Akutsituation ungewöhnlich niedrig dosiert. Auch bezüglich der UAW ist die Selektion der Patienten von Bedeutung. In der Phase der Akutbehandlung mußte die Therapie bei 17% der Patienten wegen Anstiegs der Transaminasen (n = 7) oder wegen rezidivierender Übelkeit (n = 6) nach relativ kurzer Zeit beendet werden (4).

Leider können aus diesen Ergebnissen keine Rückschlüsse auf solche Patienten gezogen werden, deren Krankheitsaktivität unter Azathioprin nicht ausreichend abnimmt. In diese Studie wurden nämlich insgesamt nur zwei Patienten eingeschlossen, die schon einmal mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin behandelt worden waren.

Fazit: Bei Patienten mit chronisch-aktivem M. Crohn, die durch eine Kombinationsbehandlung mit MTX eine Remission erreichen, sollte die Therapie mit MTX mindestens zwölf Monate lang weitergeführt werden. MTX ist aber aufgrund der Datenlage und wegen möglicher UAW nach Azathioprin ein Medikament der 2. Wahl.

Literatur

1. Stange, E.F., et al.: Z. Gastroenterologie [1997, 35, 541](#).
2. Bouhnik, Y., et al.: Lancet [1996, 347, 215](#).
3. Present, D.H., et al.: Ann. Intern. Med. [1989, 111, 641](#).
4. Feagan, B.G., et al.: N. Engl. J. Med. [1995, 332, 292](#).
5. Feagan, B.G., et al.: N. Engl. J. Med. [2000, 342, 1627](#).