

Kombination von Ernährung und Medikamenten zur Behandlung von Morbus Crohn

Die aktuellen ESPGHAN-ECCO-Leitlinien zur Behandlung des Morbus Crohn (CD) enthalten zwei zentrale Neuerungen:

Der Einsatz von Biologika wird deutlich früher und für breitere Indikationen empfohlen.

Sowohl die exklusive enterale Ernährung (EEN) als auch die Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) werden als Optionen zur Induktionstherapie bei Patient:innen mit geringem Risiko genannt.

Während die Bedeutung der Ernährung zur Unterstützung von Biologika bereits in früheren Leitlinien anerkannt wurde, ist ihr Einsatz als eigenständige Therapie vergleichsweise neu.

Dieses Symposium geht der Frage nach: Könnte die Kombination aus Biologika und Ernährungstherapie das Beste aus beiden Welten sein?



Vorsitzender: Professor Eytan Wine

Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, SickKids Hospital, Toronto, Kanada

Die Kombination aus enteraler Ernährung und Biologika: Erkenntnisse aus der BIOPIC-Studie



Konstantinos Gerasimidis

Professor für Klinische Ernährung, Universität Glasgow

Bietet die Kombination aus enteraler Ernährung und Biologika ein neues Behandlungsparadigma für Patient:innen mit Morbus Crohn (CD)? Daten aus über 25 Studien deuten darauf hin, allerdings weisen die meisten dieser Studien methodische Limitationen auf. Daher wurde die BIOPIC-Studie initiiert, deren wichtigste Ergebnisse hier vorgestellt werden.

Zentrale Ergebnisse

- In der Gesamtpatientenkohorte (ITT) zeigte die Analyse, dass der Nutzen von Adalimumab in Kombination mit partieller enteraler Ernährung (ADA+PEN) insgesamt moderat war.
- ADA+PEN führte zu einer signifikant besseren Therapieantwort bei Patient:innen mit schwererer Erkrankung und einer Beteiligung des Ileums.
- Je höher der Anteil an PEN und je länger die Therapiedauer, desto besser die Ergebnisse.
- ADA+PEN war mit höheren Raten einer mukosalen endoskopischen Response assoziiert.
- „Zwei-in-eins“-Therapie: Verbesserung sowohl der Krankheitsaktivität als auch der Ernährungsparameter.

Studie: Biologika und partielle enterale Ernährung (PEN) bei Morbus Crohn (BIOPIC-Studie)

Die BIOPIC-Studie untersuchte den Einfluss des Ersatzes von 50% der gewohnten Nahrungsaufnahme durch enterale Ernährung (EN) auf Remissionsraten und den Remissionserhalt bei Erwachsenen mit aktivem Morbus Crohn, die mit einem Erstlinien-Biologikum Adalimumab (ADA) behandelt wurden.

- Parallele, zweiarmlige randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
- 4 Studienzentren in Griechenland und 8 in Schottland
- 136 Erwachsene, überwiegend mit moderatem

bis moderat-schwerem Morbus Crohn (medianer CDAI-Score > 220)

- Erhöhte Calprotectin-Ausgangswerte bei 65% der Patient:innen
- Alle Patient:innen erhielten Adalimumab: 160 mg als Initialdosis (80 mg nach 2 Wochen, anschließend 40 mg alle zwei Wochen)
- Ein Teil der Patient:innen erhielt für 6 Wochen eine 50%ige PEN-Substitution
- Untersuchungen zu Woche 0, 3, 6 und 12

Ziel: Vergleich der Ansprechraten zwischen Patient:innen, die über 12 Wochen ADA + PEN erhielten, und Patient:innen unter ADA-Monotherapie, gemessen anhand von:

Primäre Zielparameter

Eine Reduktion des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) um > 70 Punkte (Δ CDAI > 70)

Sekundäre Studienendpunkte

Blut- und luminale Entzündungsmarker; Wirkstoff-/Anti-Drug-Antikörperspiegel; Mikrobiom; Lebensqualität; Raten mukosaler Heilung; Körperzusammensetzung, Handkraft und Mikronährstoffe; Immunphänotyp im Blut; scSeq im Gewebe; Raten steroidfreier Remission.

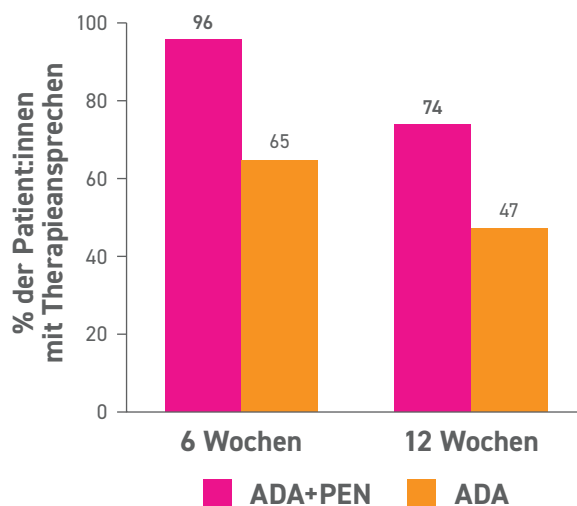
BIOPIC-Studienergebnisse: Analyse aller Patient:innen

Unter ADA + PEN zeigten numerisch mehr Patient:innen ein Therapieansprechen, die Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Die Remissionsraten unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht.

Trotz einer deutlichen Verbesserung der Krankheitsbiomarker bestanden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Unter ADA + PEN zeigten sich jedoch im Vergleich zur Baseline ein höherer Anteil fettfreier Körpermasse und eine erhöhte Handkraft.

Ergebnisse der BIOPIC-Studie: Subgruppenanalyse

Patient:innen mit hoher inflammatorischer Krankheitslast (erhöhtes fäkales Calprotectin [FCAL] und C-reaktives Protein [CRP]) profitierten deutlich stärker von ADA + PEN. Nach 6 Wochen zeigten etwa 96% der mit ADA + PEN behandelten Patient:innen ein Therapieansprechen, verglichen mit 65% unter ADA allein. Nach 12 Wochen verringerte sich dieser Anteil auf 74% bzw. 47%.



Weitere Ergebnisse

- In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich: Je höher der über PEN zugeführte Energieanteil war, desto stärker fiel die Abnahme des CDAI-Scores aus.
- Übrige Ernährung: Eine geringere Diversität der Ernährung war mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert.
- Endoskopische Krankheitsaktivität: Eine Subgruppe der Patient:innen erhielt Endoskopien zu Studienbeginn und nach 12 Wochen. Unter ADA + PEN erreichten 86 % eine Reduktion des SES-CD um $\geq 50\%$, verglichen mit 33 % unter ADA.
- Mikronährstoffstatus: Unter ADA + PEN zeigten sich für nahezu alle der 17 untersuchten Marker nach 6 Wochen Anstiege, dieser Effekt war nach 12 Wochen jedoch nicht mehr nachweisbar. Unter ADA allein zeigte sich kein Effekt.
- Anti-Drug-Antikörper gegen ADA: Unter ADA + PEN entwickelten numerisch mehr Patient:innen Anti-Drug-Antikörper, dieser Unterschied war nach 52 Wochen jedoch nur grenzwertig signifikant und zu allen anderen Zeitpunkten nicht signifikant.
- Immunphänotypisierung im Blut des Wirts: Eine multiparametrische FACS-Analyse zeigte bei Patient:innen unter ADA + PEN Veränderungen in 13 verschiedenen T-Zell-Populationen (überwiegend

end Rückkehr zu den Werten gesunder Personen), verglichen mit 3 veränderten T-Zell-Populationen unter ADA. In der OLINK-Analyse wurden in der ADA + PEN-Gruppe etwa dreimal so viele veränderte Immunproteine identifiziert.

Fazit

Die Studie bestätigte die Hypothese, dass die Kombinationstherapie den Morbus Crohn sowohl upstream über die enterale Ernährung als auch downstream über Biologika adressiert. Obwohl der Nutzen in der Gesamtpopulation moderat war, deuten Subgruppenanalysen darauf hin, dass insbesondere schwerer erkrankte Patient:innen von der Kombinationstherapie profitierten. Konkret zeigte sich: Je höher der Anteil von PEN und je länger die Dauer der PEN-Therapie, desto günstiger der Effekt; ADA + PEN war mit höheren Raten eines mukosalen endoskopischen Ansprechens assoziiert; zudem stellt die Kombination eine Zwei-in-Eins-Therapie dar, die sowohl die Krankheitsaktivität als auch ernährungsbezogene Parameter verbessert.

Real-World-Daten zur Kombination von CDED + PEN mit Biologika



Luca Scarallo

MD, PhD, Abteilung für Gastroenterologie und Ernährung, Meyer-Kinderkrankenhaus IRCCS, Florenz, Italien

Biologika haben das Management chronisch entzündlicher Darmerkrankungen grundlegend revolutioniert, stoßen jedoch weiterhin an therapeutische Grenzen. Die Kombination mit anderen Arzneimitteln ist mit Sicherheitsbedenken verbunden,¹ während die Kombination mit nebenwirkungsfreien ernährungstherapeutischen Ansätzen vielversprechend erscheint, wie aktuelle Forschungsergebnisse aus Italien zeigen.

Zentrale Ergebnisse

- CDED + PEN stellt eine sichere und rationale Ergänzung zur Biologikatherapie dar.
- Real-World-Daten deuten auf eine verbesserte Kontrolle der biochemischen Inflammation sowie einen stärkeren Einfluss auf Treat-to-Target-Endpunkte hin.
- Sie könnte die Wirksamkeit von Biologika erhöhen und den Bedarf an therapeutischer Eskalation durch die gezielte Beeinflussung von vorgelagerten Krankheitsmechanismen reduzieren.
- Die frühzeitige Integration ernährungstherapeutischer Maßnahmen könnte bei schwer zu behandelnden Patient:innen in Erwägung gezogen werden.

Ernährungsbasierte Therapien bei CED: Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) und Biologika.

Die CDED ist eine vollwertige, lebensmittelbasierte Ernährung, die darauf abzielt, die Funktion der Darmbarriere wiederherzustellen und das intestinale Mikrobiom zu modulieren, indem die Exposition gegenüber proinflammatorischen Komponenten reduziert wird.

Eine kleine Studie zeigte, dass erwachsene und pädiatrische Patient:innen mit klinischem Schub unter Biologikatherapie nach Behandlung mit CDED eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität aufwiesen.²

Dies wurde durch eine Pilotstudie bestätigt, in der pädiatrische CD-Patient:innen unter Biologikatherapie und mit einem Anstieg des fäkalen Calprotectins (FCAL) randomisiert entweder CDED + PEN erhielten oder ihre gewohnte Ernährung fortsetzten. Die CDED + PEN-Gruppe zeigte eine signifikante Reduktion der FCAL-Spiegel sowie eine signifikant niedrigere Rate klinischer Exazerbationen, wobei weniger Patient:innen eine Anpassung der Therapie benötigten.³

Primärtherapie mit CDED + PEN + ATA

Gibt es eine rationale Begründung für den initialen Einsatz von CDED + PEN und Biologika?

In Italien wurde eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie durchgeführt, in der 16 pädiatrische Patient:innen unter CDED + PEN in Kombination mit Anti-TNF α -Therapie (ATA) mit einer Kontrollgruppe von 21 Patient:innen verglichen wurden, die ATA allein erhielten.⁵ Die Studienpopulationen waren insgesamt gut ausgeglichen, mit Ausnahme einer höheren klinischen Krankheitsaktivität in der CDED + PEN + ATA Gruppe. Die meisten Patient:innen hatten einen ileokolischen Morbus Crohn, und nahezu alle zeigten einen moderat bis schwer ausgeprägten Krankheitsverlauf.

Nach Abschluss der 8-wöchigen Phase 1 zeigte die CDED + PEN + ATA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe folgende Ergebnisse:

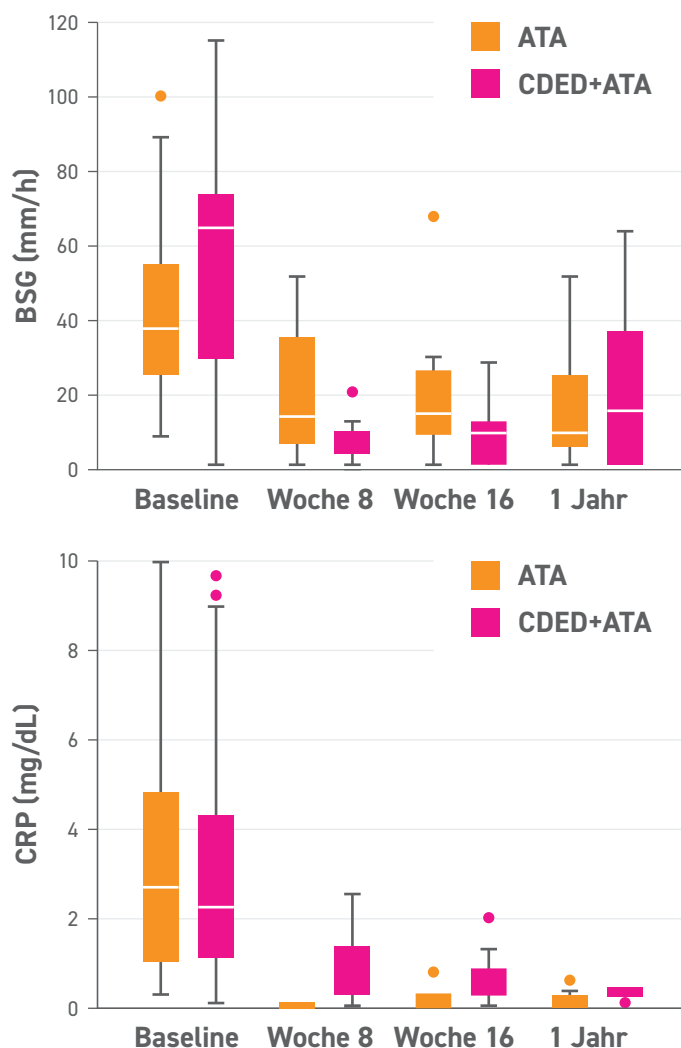
- Niedrigere mediane Entzündungswerte: BSG: 10 mm/h (Q1-Q3: 4,5-10,25) vs. 14,5 mm/h (Q1-Q3: 7,25-36); $p = 0,06$
- Höhere Normalisierungsrate der BSG: 100 % vs. 71 %, $p = 0,027$
- Niedrigere mediane CRP-Werte: 0,06 mg/dl (Q1-Q3: 0,06-0,12) vs. 0,31 mg/dl (Q1-Q3: 0,29-1,32); $p < 0,001$.
- Höhere Rate an CRP Normalisierung: 100 % vs. 62 %, $p = 0,05$

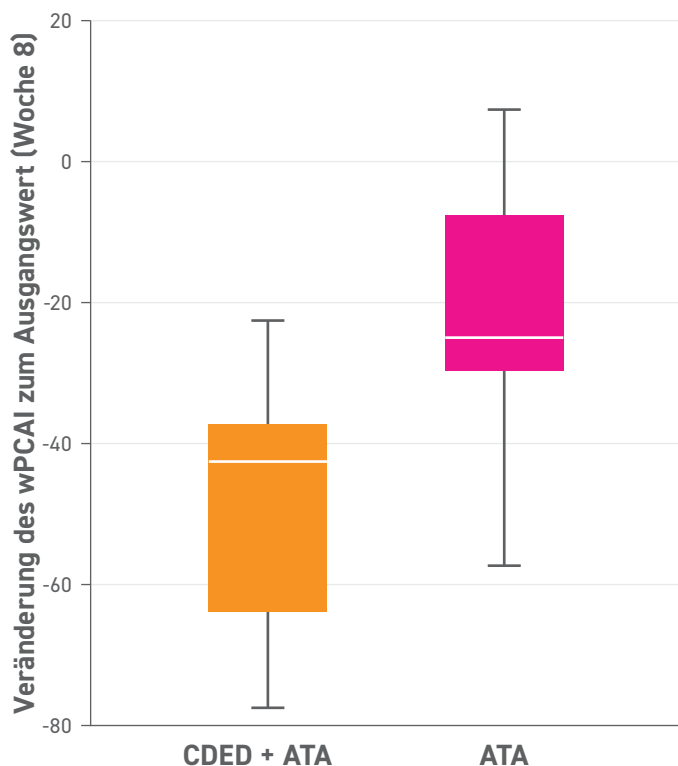
CDED+PEN und Biologika in refraktären Patienten

Das Team untersuchte 26 pädiatrische CD-Patient:innen, die bereits entweder mit Anti-TNF- oder Anti-Interleukin-(IL-)12/23-Therapie behandelt wurden und einen klinischen sowie biochemischen Rückfall aufwiesen.

Nach einem 8-wöchigen Zyklus mit CDED + PEN zeigten sich signifikante Reduktionen klinischer und biochemischer Parameter

- **20 Patient:innen** (76 %) erreichten eine klinische Remission.
- **16 Patient:innen** (60 %) wiesen CRP-Werte im Normbereich auf (biochemische Remission).
- **Bei 7 Patient:innen** (28 %) normalisierten sich die FCAL-Werte (< 150 mg/kg).
- **Nur 2 Patient:innen** (7,7 %) benötigten nach einem Jahr eine Therapieeskalation.





Nach Phase 2 der Diät beziehungsweise nach einem Jahr zeigten sich jedoch keine Unterschiede in diesen Biomarkern.

Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des medianen wPCDAI oder der wPCDAI-Normalisierungsraten. Da der wPCDAI-Ausgangswert in der CEDED + PEN + ATA-Gruppe jedoch höher war, fiel die Reduktion (Δ) deutlich größer aus: 42,5 (Q1-Q3: 32,5-67,5) vs. 25 (Q1-Q3: 7,5-36,5); $p = 0,001$.

Fazit

Ernährungsinterventionen könnten in mehreren Situationen sinnvoll sein:

1. Bei Patient:innen, die bereits Biologika erhalten, jedoch klinische Schübe entwickeln;
2. Als Primärtherapie zur Steigerung der Wirksamkeit von Anti-TNF α -Behandlungen. Allerdings sind weitere Daten aus größeren Patientenkohorten sowie idealerweise aus randomisierten kontrollierten Studien erforderlich.

Herausforderungen und Chancen der kombinierten Ernährungs- und medikamentösen Therapie



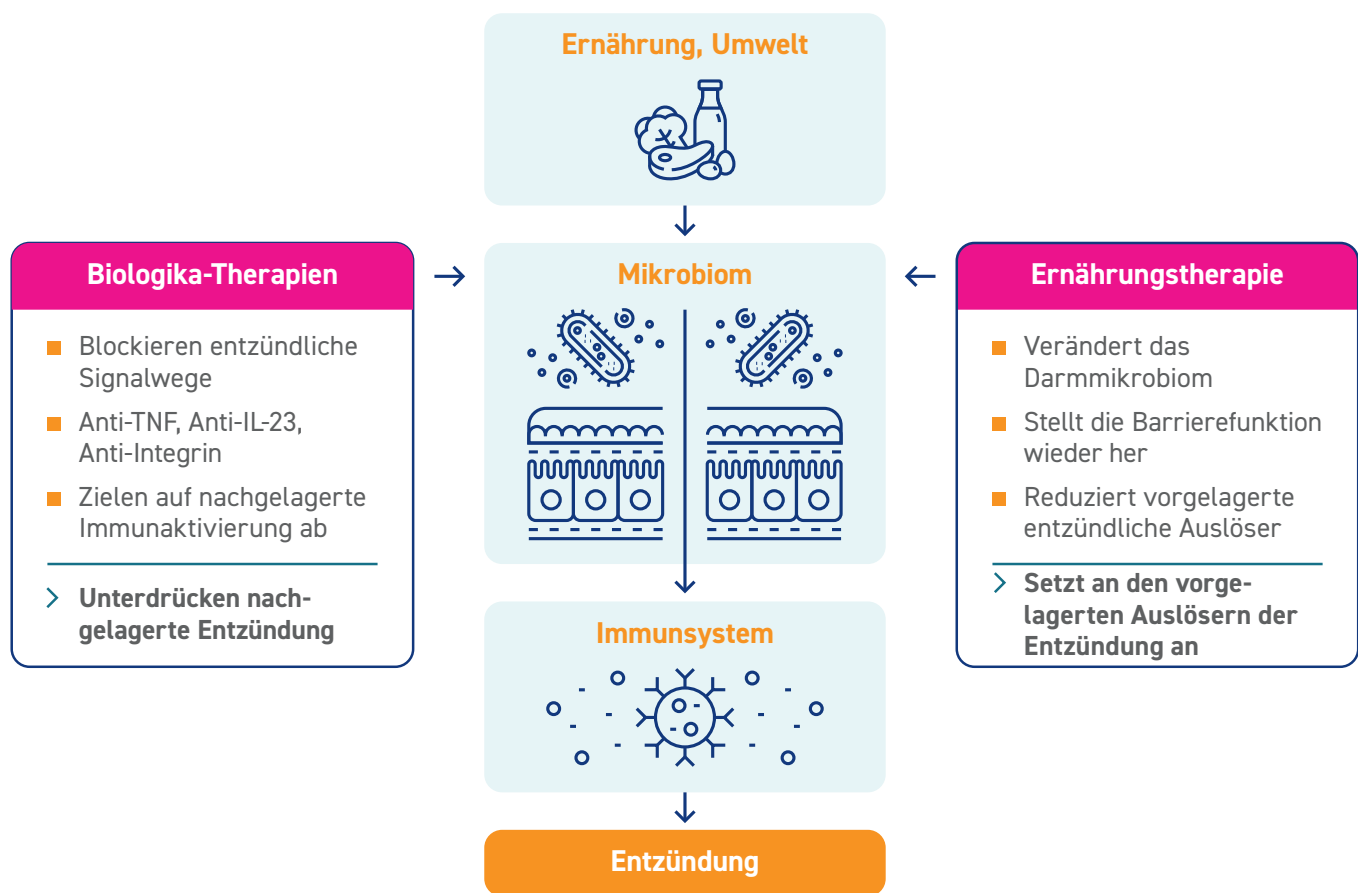
Dr. Rotem Sigall Boneh
RD, PhD, Klinische und wissenschaftliche Diätassistentin,
Wolfson Medical Center, Holon, Israel

Die vorhandene Evidenz zeigt, dass wir das Paradigma ‚Biologika versus Ernährung‘ überwinden und zu einer Integration beider Therapieansätze übergehen müssen. Es braucht eine Forschungs- und Behandlungsrevolution!

Kernaussagen

1. Morbus Crohn erfordert langfristige und nachhaltige Behandlungsstrategien.
2. Die Ernährung zielt direkt auf vorgelagerte Krankheitsmechanismen ab, einschließlich des Mikrobioms und der Barrierefunktion.
3. Die Kombination von CEDED mit einer Biologikatherapie bietet einen komplementären, mechanismusbasierten Behandlungsansatz.
4. Die nächste Herausforderung besteht darin, zu definieren, wie CEDED gemeinsam mit Biologika langfristige Therapieergebnisse optimieren kann.

Ernährung und Biologika: konvergierende Paradigmen



CDED kann in jeder Phase des Morbus Crohn eine Rolle spielen – von der initialen Therapieantwort bis zur Aufrechterhaltung der Remission.

Es wird angenommen, dass alle Patient:innen initial mit einer Ernährungstherapie beginnen sollten, die als Brücke zur Biologikatherapie dient. Unsere Studie aus dem Jahr 2020 zeigte, dass über 80% der Patient:innen innerhalb der ersten drei Wochen entweder auf CDED + PEN oder EEN ansprachen.⁷ Durch die schnelle Identifikation von Responder:innen und die Vorhersage einer Remission können unnötige diätetische Einschränkungen bei Nicht-Responder:innen vermieden werden. Zudem stellt dieser Ansatz ein stärkendes Instrument dar, mit dem Patient:innen aktiv die Kontrolle über ihre Erkrankung übernehmen können.

Ein multizentrisches Team führte zudem eine neue Analyse erwachsener Patient:innen durch, die eine anhaltende Remission erreicht hatten, und stellte fest, dass sie eine unterschiedliche Mikrobiom-Signatur aufwiesen. Perspektivisch könnte dieses Erkenntnis genutzt werden, um bereits zu Beginn diejenigen Patient:innen zu identifizieren, die am ehesten von der Therapie profitieren.

Eine frühere Studie zeigte, dass 77% der Patient:innen, die auf eine Ernährungstherapie ansprachen, die Biologikatherapie erfolgreich fortsetzen konnten,⁹ wodurch dieser Ansatz als ‚Salvage-Therapie‘ angesehen

werden kann, die einen Therapiewechsel vermeidet.

Die SYNERGY-CD-Studie

Trotz der Daten aus diesen und weiteren Studien bleiben offene Fragen: Wie sollten Biologika mit Ernährungstherapien kombiniert werden? Kann die Ernährung die Erhaltung des Ansprechens auf Biologika verbessern? Sollte die Ernährungstherapie zur Aufrechterhaltung der Remission fortgeführt werden?

Daher startet das Team eine neue Studie, die SYNERGY-CD-Studie: Evaluation von CDED-MED als Ergänzung zur Biologikatherapie zur Erreichung einer anhaltenden Remission bei pädiatrischem Morbus Crohn. Untersucht wird eine speziell entwickelte Diät, die CDED mit Prinzipien der mediterranen Ernährung kombiniert, um Patient:innen in Remission langfristig mehr Flexibilität zu ermöglichen.

Ziel der Diät ist es:

1. Rückfälle bei Patient:innen zu verhindern, die sich bereits in Remission befinden.
2. Verbesserung der Langzeitstabilität des Ansprechens auf Biologika.
3. Gezielte Beeinflussung der zugrundeliegenden Mechanismen, die zu Rezidiven der Erkrankung führen.

Zentrale Aspekte und Herausforderungen ernährungstherapeutischer Ansätze

Trotz der positiven Evidenz ist der langfristige Einsatz von Ernährungstherapien mit ernährungsbezogenen Bedenken (z. B. Mikronährstoffdefiziten) sowie insbesondere mit psychologischen Risiken verbunden, wie etwa der potenziellen Entwicklung von Nahrungsvermeidung und ARFID im Verlauf.

Darüber hinaus ist die Umsetzung einer Ernährungstherapie anspruchsvoll, und die Erwartungen der Patient:innen müssen aktiv begleitet und gesteuert werden.

Patientenbezogene Barrieren umfassen:

- Schwierigkeiten bei der langfristigen Adhärenz
- Belastungen im Alltag und sozialen Umfeld
- Psychische Belastung
- Verlust der ernährungsbezogenen Flexibilität

Herausforderungen bei der klinischen Implementierung:

- Integration in die klinische Versorgung
- Identifizierung von Respondern
- Sicherstellung einer adäquaten Nährstoffversorgung

Fazit

Um eine wirksame Ernährungstherapie umzusetzen, müssen Ärzt:innen an ihren Nutzen glauben und sie aktiv empfehlen. Die Rolle von Ernährungsfachkräften ist dabei entscheidend: Tatsächlich werden in jedem CED-Zentrum spezialisierte Ernährungsfachkräfte benötigt, um Patient:innen langfristig bei der Durchführung der Therapie zu begleiten.



Literatur:

1. Alsoud D. et al. Breaking the therapeutic ceiling in drug development in ulcerative colitis The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2021.
2. Sigall-Boneh R. et al. Dietary Therapy With the Crohn's Disease Exclusion Diet is a Successful Strategy for Induction of Remission in Children and Adults Failing Biological Therapy JCC 2017.
3. Arcucci M. et al. Role of adjuvant Crohn's disease exclusion diet plus enteral nutrition in asymptomatic pediatric Crohn's disease having biochemical activity: A randomized, pilot study Indian Journal of Gastroenterology 2024.
4. Scarallo L. et al. A real-life pediatric experience of Crohn's disease exclusion diet at disease onset and in refractory patients JPGN 2024.
5. Pochesci S. et al. Crohn's disease exclusion diet as an add-on to antiTNF-α therapy in children with moderate-to-severe Crohn's disease JPGN 2025.
6. Rotem Sigall Boneh, Eytan Wine et al. Inflamm Bowel Dis. 2024 Oct 3;30(10):1888-1902.
7. Sigall Boneh et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 14.
8. Sigall Boneh et al, under review.
9. Sigall Boneh et al. J Crohns Colitis. 2017 Oct 1;11(10):1205-1212.