

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Therapie bei chronisch
entzündlichen Darmerkrankungen:
Immunsuppressiva, Anti-TNFs und
Neues**

Koch RO, Tilg H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (3), 11-16

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: Immunsuppressiva, Anti-TNFs und Neues

R. O. Koch, H. Tilg

Kurzfassung: Die Einführung von Biologika in die Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen hat zu einer wesentlichen Änderung der Behandlungsstrategien geführt. Während sich die Therapie früher vor allem auf die Behandlung eines akuten Schubes konzentrierte und der Verbesserung der Symptomatik diente, steht heute das Verhindern von irreversiblen Schäden der Darmwand und damit eine Verbesserung der Prognose der Erkrankung im Vordergrund. Durch den Einsatz von Immunsuppressiva und Biologika lässt sich häufig eine Mukosaheilung und folglich eine Reduktion von Operationen und Krankenhausaufenthalten erreichen. Dennoch werden Biologika nach wie vor oft eher zurückhaltend eingesetzt. Die häufigsten Gründe hierfür sind die hohen Behandlungskosten und die Unsicherheit über die langfristigen Auswirkungen dieser The-

rapieformen. Die größte Herausforderung heute ist, jene Gruppe von Patienten zu identifizieren, welche von einer frühen und intensivierten Therapie profitiert und deren Krankheitsverlauf sich dadurch positiv beeinflussen lässt.

Schlüsselwörter: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, CED, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab

Abstract: Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Immunosuppressants, Anti-TNF- α -Blockers, and New Strategies. The introduction of biological agents for the treatment of inflammatory bowel disease has led to a transformation in the treatment paradigm. Whereas years ago treatment was initiated mainly to im-

prove acute flares, treatment goals have changed towards preventing damage to the intestinal wall and improving the prognosis of the disease. The use of immunosuppressants and biologicals has achieved mucosal healing in a substantial proportion of patients and has reduced the amount of surgeries and hospitalizations. Nonetheless, biological agents are still being used reluctantly. The most frequent reasons are their high costs and uncertainty about long-term safety. So far, one of the greatest remaining challenges is to identify the group of patients who benefit from early and intensified treatment. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (3): 11–6.**

Key words: inflammatory bowel disease, IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab

■ Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten hat die Inzidenz und Prävalenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) vor allem in den Industrieländern wie Europa und Amerika deutlich zugenommen, während diese in Asien und Afrika bis vor Kurzem eine eher untergeordnete Rolle spielten. In Europa werden etwa 600–800 CED-Patienten pro 100.000 Einwohner hochgerechnet, wobei die Erkrankung bei Männern und Frauen gleich häufig auftritt [1]. Alleine diese so unterschiedliche Prävalenz der Erkrankung in Industrie- und Schwellenländern hebt die Bedeutung des Lebensstils und insbesondere der Ernährung in der Entstehung und Pathogenese der Erkrankung hervor. So spielt die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota eine essenzielle Rolle. Als zweiter wesentlicher Faktor dieser Erkrankung lassen sich multiple genetische Veränderungen beschreiben, welche hauptsächlich das Immunsystem des Darms betreffen. So kann vermutlich bei Personen mit entsprechender genetischer Disposition über das gestörte Zusammenspiel zwischen dem Immunsystem und den Bakterien des Darms eine CED entstehen [2].

Somit kann die Therapie der CED prinzipiell über 2 Angriffspunkte möglich sein (Abb. 1). Die erste Therapieoption betrifft die Beeinflussung der intestinalen Mikrobiota, die zweite die Suppression des Immunsystems. Die Modifikation der Darmflora kann über eine antibiotische Therapie, über die

Gabe von Prä- und Probiotika oder über eine parenterale oder totale enterale Ernährungstherapie erfolgen. Letztendlich bewirkt auch die Anlage eines Stomas durch das Ableiten des Darminhaltes vor allem eine Veränderung der intestinalen Mikrobiota. So konnte bereits vor vielen Jahren gezeigt werden, dass sich eine entzündete Darmschleimhaut nach Anlage eines vorgeschalteten Stomas erholen kann, jedoch durch neuerlichen Kontakt mit Stuhl und der darin enthaltenen Mikrobiota die Entzündung wieder ausgelöst werden kann [3, 4].

Letztendlich erschienen nun auch einzelne Studien zum Thema Stuhltransplantation, wobei hier die intestinale Mikrobiota des CED-Patienten durch die eines geeigneten Spenders ersetzt wird. Die Stuhltransplantation lässt derzeit noch viele Fragen offen und ist aus diesem Grund für den Einsatz außer-

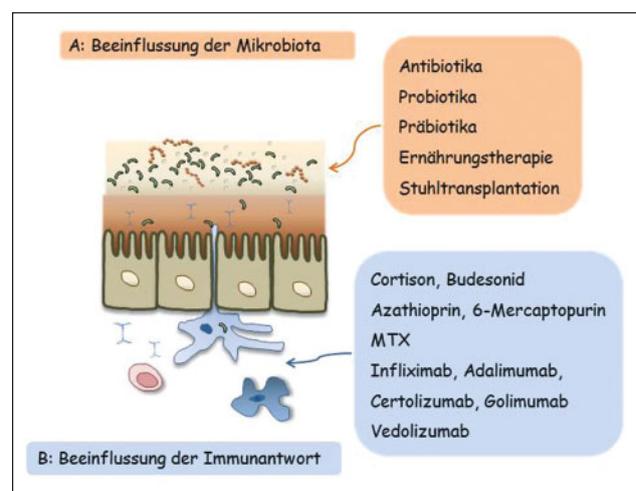


Abbildung 1: Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung kann durch ein gestörtes Zusammenspiel zwischen Mikrobiota und prädisponiertem Immunsystem getriggert werden. Somit ergeben sich mehrere Therapieoptionen.

Eingelangt am 28. Jänner 2014; angenommen am 11. Februar 2014; Pre-Publishing Online am 8. Mai 2014

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel), Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Robert O. Koch, Universitätsklinik für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel), A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: robert.koch@i-med.ac.at

halb von klinischen Studien nicht geeignet [5]. Die derzeit verwendeten Therapieoptionen zur Modifikation der Mikrobiota sind jedoch nicht so effektiv wie die Beeinflussung des Immunsystems. Eine der gängigsten Therapieformen stellt die Kortisontherapie dar. Da CED eine chronische Erkrankung darstellt und Kortison zahlreiche Nebenwirkungen aufweist, sollte diese Therapie nur kurzzeitig verwendet und frühzeitig auf eine immunsuppressive Therapie mit Thiopurinen wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin oder auch Methotrexat sowie Anti-TNF-Blockern wie Infliximab oder Adalimumab gewechselt werden [6, 7].

■ Anti-TNF-Blocker

Infliximab

Derzeit stehen uns in Österreich mit Infliximab, Adalimumab und Golimumab 3 Anti-TNF-Blocker zur Verfügung. Infliximab als chimerischer murin-humaner Antikörper war der erste zugelassene Anti-TNF-Blocker in der Therapie des Morbus Crohn sowie auch der Colitis ulcerosa. Infliximab wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht (KG) während der Induktion zu Woche 0, 2 und 6 sowie anschließend als Erhaltungstherapie alle 8 Wochen verabreicht. Der Wirkungsmechanismus von Infliximab wird bis heute nicht vollständig verstanden, jedoch scheint Infliximab neben der Neutralisation von zirkulierendem und membrangebundenem TNF- α auch aktivierte T-Zellen und Makrophagen zu lysieren und bei T-Zellen eine Apoptose zu induzieren [8].

Infliximab konnte seine Effektivität in der Induktion und Erhaltung einer klinischen Remission bei Patienten mit luminaler Aktivität sowie fistulierendem Verlauf unter Beweis stellen. ACCENT I und II zeigten die Überlegenheit einer fixen Erhaltungstherapie verglichen mit einer episodischen Antikörpergabe. So konnte in ACCENT I bei 39 % der mit 5 mg/kg KG und 45 % der mit 10 mg/kg KG therapierten Patienten zu Woche 30 eine klinische Remission erreicht werden verglichen mit nur 21 % in der Placebogruppe. Zu Woche 54 konnten deutlich mehr Patienten der Infliximab-Gruppen die Steroidtherapie beenden als in der Placebogruppe [9]. Infliximab induziert ebenfalls eine Mukosaheilung, reduziert die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die Anzahl der Operationen und erhöht die Lebensqualität [10, 11]. Erfreulicherweise stellte Infliximab auch seine Wirkung in der Therapie der therapierefraktären Colitis ulcerosa unter Beweis [12]. Die Studien ACT 1 und 2 zeigten über 54 Wochen die Wirkung von Infliximab in der Induktion und Erhaltung von klinischer Remission, bei der Mukosaheilung und der Reduktion des Steroidbedarfs bei der moderaten bis schweren therapierefraktären Colitis ulcerosa. So zeigten in ACT 1 von 364 Patienten 69 % der mit 5 mg/kg KG und 61 % der mit 10 mg/kg KG Infliximab therapierten Patienten zu Woche 8 ein klinisches Ansprechen verglichen mit 37 % in der Placebogruppe [13].

Adalimumab

Adalimumab ist ein vollhumanisierter Anti-TNF-Antikörper, der nach Induktion mit 160/80 mg in einer Dosis von 40 mg alle 2 Wochen subkutan appliziert werden soll. In der CHARM-Studie erhielten 854 Patienten eine Induktion mit 80/40 mg Adalimumab. Diejenigen Patienten, welche zu Woche 4 einen klinischen Response zeigten, wurden für die Erhaltungstherapie in eine Gruppe mit Adalimumab 40 mg 1x wöchentlich oder 40 mg alle 2 Wochen sowie eine Placebogruppe randomisiert. Eine klinische Remission wurde zu Woche 56 bei 47 % und 40 % verglichen mit 17 % erreicht. Ein kompletter Verschluss der Fistel konnte in den Adalimumab-Gruppen bei 30 %, in der Placebogruppe aber nur bei 13 % ($p < 0,001$) erreicht werden [14]. Auch die Dauer und Anzahl der stationären Aufenthalte konnten unter Adalimumab verringert werden [15]. Adalimumab zeigt auch bei Colitis ulcerosa das Potenzial, Patienten in klinische Remission zu bringen und die Schleimhaut abheilen zu lassen. So konnte in ULTRA 2 mit 494 Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa mit Adalimumab bei 17,3 % verglichen mit 8,5 % ($p = 0,004$) in der Placebogruppe zu Woche 52 eine Remission erreicht werden [16].

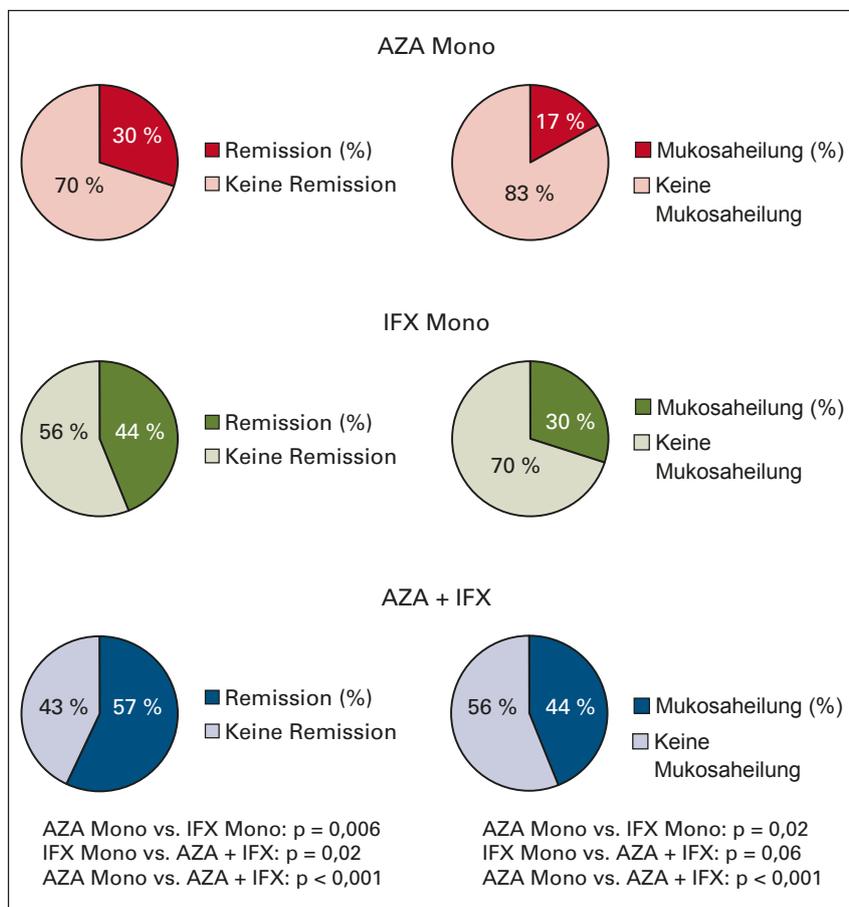


Abbildung 2: Azathioprin- oder Infliximab-Monotherapie sowie die Kombinationstherapie von Azathioprin und Infliximab bei Morbus Crohn: klinische Remission bzw. Mukosaheilung zu Woche 26. Erstellt nach Daten aus [19].

Golimumab

Golimumab, ein weiterer vollhumanisierter Anti-TNF-Antikörper, wurde

bisher nur bei Colitis ulcerosa getestet. Bei 1064 Patienten mit moderater bis schwerer Colitis ulcerosa konnte in der Dosierung 400/200 mg bei 54,9 %, 200/100 mg bei 51 % verglichen mit 30,3 % bei Placebo zu Woche 6 ein Ansprechen dokumentiert werden [17]. Die Erhaltungstherapie wurde mit 100 mg sowie 50 mg Golimumab alle 4 Wochen durchgeführt. Zu Woche 52 zeigten 49,7 % und 47 % einen klinischen Response verglichen mit 30,3 % bei Placebo [18].

■ Kombinationstherapie

Die Rate der Patienten, welche eine klinische Remission oder sogar Mukosaheilung erreichen, ist bei Kombination von Anti-TNF-Blockern mit Azathioprin (AZA) höher als bei Azathioprin- oder Anti-TNF-Monotherapie. Wie bereits bei der SONIC-Studie im direkten Vergleich von Azathioprin, Infliximab und Azathioprin + Infliximab gezeigt werden konnte, erreichen 30 % der Patienten mit Azathioprin- und 44 % mit Infliximab-Monotherapie, verglichen mit 57 % der Patienten mit Azathioprin + Infliximab-Kombinationstherapie, eine klinische Remission. Eine Mukosaheilung wurde bei 17 %, 30 % und 44 % bei Azathioprin, Infliximab und Azathioprin + Infliximab erreicht [19] (Abb. 2). Diese Daten heben eindeutig den Vorteil einer Kombinationstherapie hervor, jedoch muss kritisch bemerkt werden, dass von 8 mit einer Azathioprin + Infliximab-Kombinationstherapie behandelten Patienten nur ein einziger von der Kombinationstherapie profitierte und bei 4 Patienten eine Infliximab-Monotherapie ausreichend gewesen wäre, sodass sie unnötigerweise dem Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie ausgesetzt waren. Bei 3 Patienten brachte die Kombinationstherapie bis auf das erhöhte Nebenwirkungsrisiko keinen Erfolg. Die von Joner auf der *United European Gastroenterology Week 2013* präsentierte Metaanalyse, welche sich mit der Frage beschäftigte, ob bei Beginn einer Anti-TNF-Blocker-Therapie die vorbestehende immunsuppressive Therapie weiterlaufen sollte, zeigte keinen positiven Effekt für die Fortführung dieser Therapie. Insbesondere bei der Kombination mit Adalimumab gibt es keine überzeugenden Daten, welche für eine Fortführung der Thiopurin-Therapie sprechen.

■ Früher Therapiebeginn

Ein weiterer Faktor, welcher den progressiven Krankheitsverlauf positiv beeinflussen könnte, ist der frühe Beginn einer immunsuppressiven Therapie. Zwar konnte Markowitz in seiner 2000 in *Gastroenterology* veröffentlichten Arbeit bei Kindern bei frühem Beginn einer Thiopurin-Therapie eine signifikante Verminderung der Rezidivrate nachweisen [20], die beiden rezent in derselben Zeitschrift veröffentlichten Arbeiten bei Erwachsenen konnten jedoch zumindest bei Patienten mit geringer Krankheitsaktivität keinen signifikanten Vorteil nachweisen [21, 22]. Die Hypothese, dass eine frühzeitige Kombinationstherapie einen Vorteil für Patienten bringt, versuchte D'Haens in seinem *Step-up-* versus *Top-down-*Vergleich zu belegen. Zwar zeigte die Gruppe der Crohn-Patienten, welche in Sinne der *Top-down-*Therapie frühzeitig bereits maximal therapiert wurde, im ersten Jahr einen signifikanten Vorteil in Bezug auf die klinische Remission, nach spätestens 2 Jahren war dieser Vorteil jedoch nicht mehr nachweisbar [23]. Das entscheidende Problem eines frühzeitigen Beginns mit ei-

ner immunsuppressiven Therapie ist die fehlende Möglichkeit, Patienten mit einem benignen Verlauf sicher von denjenigen mit einem ungünstigen Verlauf unterscheiden zu können. So konnte Hendricksen anhand der IBSEN Study Group bei M. Crohn über einen 5-jährigen Zeitraum zeigen, dass etwa 44 % lediglich 1× einen Schub und in weiterer Folge keine wesentlichen Beschwerden mehr hatten [24]. Bei Patienten der IBSEN-Studiengruppe mit Colitis ulcerosa waren es sogar 55 % [25]. Diese Patienten wären vermutlich bei einer frühen, intensivierten immunsuppressiven Behandlung übertherapiert und unnötigerweise mit deren erhöhtem Nebenwirkungsprofil konfrontiert.

Primäres Versagen auf Anti-TNF-Blocker beträgt in klinischen Studien bis zu 40 % und in klinischen Serien etwa 10–20 % [6, 7, 9, 14]. Ein langer Krankheitsverlauf, Rauchen sowie mehrere genetische Mutationen prädisponieren ein primäres Versagen. Ein Wirkungsverlust tritt bei 23–46 % der Patienten mit initialem Ansprechen nach 12 Monaten auf. Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Symptomverschlechterung, wie eine Clostridium-difficile- oder Zytomegalievirus- (CMV-) Infektion, kommt die Überlegung zur Therapieintensivierung oder zum Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker. Diese Entscheidung kann aufgrund der klinischen Einschätzung oder mithilfe von Talspiegeln und Antikörperbestimmung erfolgen. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass, wie die Arbeitsgruppe um Rutgeerts gezeigt hat, in 28 % der Fälle die ATI (*antibodies to infliximab*) nur transient und in weiteren Kontrollen nicht mehr nachweisbar waren. Bei Patienten mit transienten ATI war nur in 13 % der Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker notwendig [26]. Prinzipiell ist die Intensivierung des Anti-TNF-Blockers zwar die kostenintensivere Maßnahme, aber dem Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker aufgrund des besseren Ansprechens vorzuziehen. So konnte in der retrospektiven Analyse von Katz durch Dosisintensivierung sowie Intervallverkürzung bei Wirkungsverlust unter der Standard-IFX-Therapie bei 77 % sowie 66 % der Patienten eine klinische Remission erreicht werden [27–29].

■ Integrin-Antikörper

Auf der Suche nach neuen Therapieoptionen präsentierte sich die selektive Blockade der Adhäsionsmoleküle als erfolgversprechender neuer Ansatz in der Therapie der CED. Die Adhäsion der Leukozyten im Gefäßsystem ist ein Prozess, der mehrere Stufen durchläuft. So werden die Immunzellen im Blut zuerst durch die Interaktion mit Selektinen abgebremst. Vom Ort der Entzündung sezernierte Chemokine aktivieren in weiterer Folge Integrin an der Oberfläche der Leukozyten. Durch die Bindung von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin an MadCAM-1 (*mucosal addressin cellular adhesion molecule-1*) entsteht eine enge Bindung der Immunzelle an die Endothelzelle, welche letztendlich die Diapedese der Immunzelle durch die endothelialen Poren erlaubt (Abb. 3). Einer der ersten zugelassenen Antikörper, der diese Interaktion blockierte, war Natalizumab. Die unselektive Hemmung gegen $\alpha 4$ -Integrin erlaubte es diesem Antikörper, auch die Interaktion von $\alpha 4\beta 1$ -Integrin an VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) zu hemmen, was seinen Einsatz neben CED auch bei Multipler Sklerose ermöglichte. Natalizumab stellte sich in mehreren klinischen

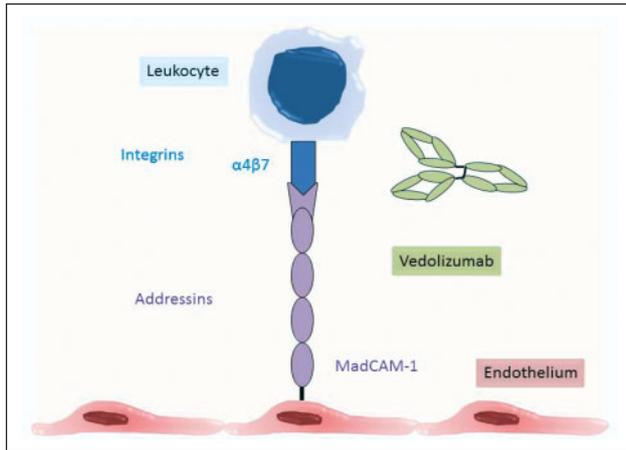


Abbildung 3: Wirkmechanismus von Vedolizumab auf die α4β7-Integrin-MadCAM-1-Bindung.

Phase-III-Studien wie ENACT und ENCORE unter Beweis [30, 31]. Die Sicherheitsdaten der klinischen Studien präsentierten Natalizumab anfänglich als gut verträgliche Substanz, jedoch zeigten sich schon bald die ersten schweren, teils letal verlaufenden Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML). Aus diesem Grund wurde der Einsatz dieser Substanz streng reglementiert, wobei sie in Europa für CED keine Zulassung erhielt.

Der humanisierte Antikörper Vedolizumab hemmt ausschließlich die darmspezifische Bindung von α4β7-Integrin an MadCAM-1. Aus diesem Grund scheint dieser Antikörper für die Therapie von CED besonders geeignet zu sein. Die von Feagan rezent im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie GEMINI1 [32] beschreibt die Wirkung von Vedolizumab in der Induktion sowie der Erhaltung bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Diese Studie beinhaltet 2 Kohorten: Die erste Kohorte umfasste 374 Patienten mit moderatem bis schwerem Schub einer Colitis ulcerosa, definiert durch einen MAYO-Score (0 bis maximal 12 Punkte) von > 6 Punkten. Diese Kohorte erhielt an Tag 1 und 15 jeweils 300 mg Vedolizumab oder Placebo intravenös. Als primärer Endpunkt wurde das klinische Ansprechen (*response*) zu Woche 6 bestimmt. Um für die Erhaltungsstudie die geforderte Patienten-

anzahl zu erreichen, wurde eine zweite ähnliche Kohorte hinzugezogen, bei welcher Vedolizumab jedoch unverblindet verabreicht wurde. Die Patienten erhielten im ersten Arm Vedolizumab alle 4 Wochen und im zweiten Arm alle 8 Wochen, im dritten Placebo für 52 Wochen. Der primäre Endpunkt für die Erhaltungstherapie wurde als klinische Remission zu Woche 52 definiert [32].

Die Ansprechrate zu Woche 6 betrug 47,1 % in der Vedolizumab-Gruppe und 25,5 % in der Placebogruppe ($p < 0,001$), wobei eine klinische Remission nur bei 16,9 % und 5,4 % in der Vedolizumab- und Placebogruppe erreicht wurde ($p = 0,001$). Zu Woche 52 waren von den Patienten beider Kohorten, welche zu Woche 6 ein klinisches Ansprechen zeigten und somit Vedolizumab als Erhaltungstherapie erhielten, > 40 % in klinischer Remission. So waren 41,8 % der Patienten mit Vedolizumab in 8-wöchigem Abstand sowie 44,8 % der Patienten mit Vedolizumab in 4-wöchigem Abstand verglichen mit 15,9 % der Patienten mit Placebo in klinischer Remission (Abb. 4a und b).

Die Wirkung von Vedolizumab in der Induktion sowie der Erhaltung bei Patienten mit einem moderaten bis schweren Schub bei M. Crohn (GEMINI2) wurde ebenfalls im *New England Journal of Medicine* publiziert. Der Studienaufbau mit den beiden Kohorten war ähnlich zu GEMINI1. Die Ansprechrate zu Woche 6 betrug 31,4 % in der Vedolizumab-Gruppe und 25,7 % in der Placebogruppe ($p = 0,23$), wobei eine klinische Remission nur bei 14,5 % und 6,8 % in der Vedolizumab- und Placebogruppe erreicht wurde ($p = 0,02$). Zu Woche 52 konnte bei 39,0 % in der Gruppe der Patienten mit Vedolizumab in 8-wöchigem Abstand sowie bei 36,4 % in der Gruppe der Patienten mit Vedolizumab in 4-wöchigem Abstand verglichen mit 21,6 % bei Placebo eine Remission erreicht werden [33].

Das mit Spannung erwartete Profil unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) unterschied sich erfreulicherweise nicht wesentlich von der Placebogruppe. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum dieser Studie sicherlich noch zu kurz, um verlässliche Daten über das UAW-Profil treffen zu können. Bemerkenswert ist jedoch, dass bis Februar 2013 ungefähr 3000 Patienten Vedolizumab für median 18,8 Monate erhielten

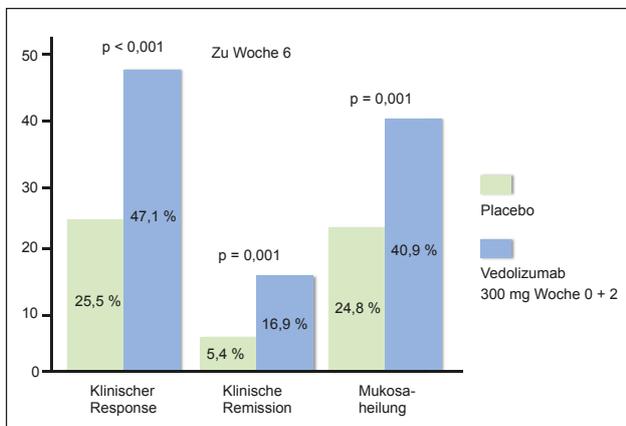


Abbildung 4a: Ergebnis bezogen auf klinisches Ansprechen, klinische Remission und Mukosaheilung zu Woche 6 nach einer Induktionstherapie mit Vedolizumab 300 mg zu Woche 0 und 2 bei Colitis ulcerosa. Erstellt nach Daten aus [32].

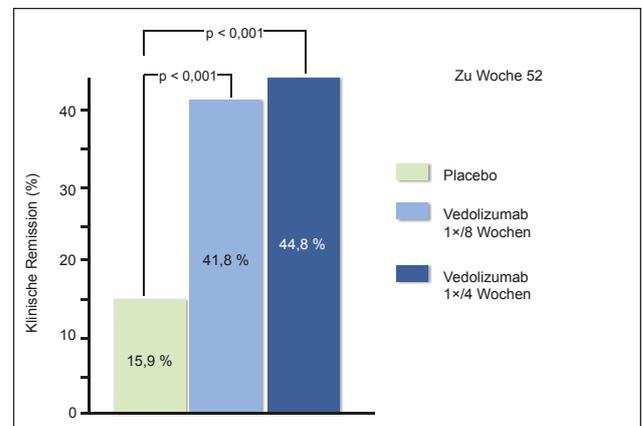


Abbildung 4b: Klinische Remission bei Colitis ulcerosa zu Woche 52 unter Vedolizumab-Erhaltungstherapie. Placebo verglichen mit Vedolizumab alle 8 Wochen verglichen mit Vedolizumab alle 4 Wochen. Erstellt nach Daten aus [32].

ten, von denen bisher bei keinem die Symptome einer PML nachgewiesen werden konnten. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass mit Natalizumab therapierte Patienten für PML eine Inzidenz von 1 Fall pro 500 Patienten bei < 24-monatiger Therapie ohne weitere immunsuppressive Therapie sowie 1 Fall pro 150 Patienten bei > 24-monatiger Therapie mit weiterer immunsuppressiver Therapie zeigten. Somit scheint durch die selektive Blockade der darmspezifischen Bindung von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin an MadCAM-1 das neurologische Problem der PML, welches schließlich Natalizumab zumindest in Europa in der Therapie der CED zu Fall brachte, erfolgreich vermeidbar zu sein [32, 33].

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich vermerken, dass sich mittels einer Kombinationstherapie mit Anti-TNF-Blockern und Thiopurinen wohl bei den meisten Patienten eine klinische Remission sowie eine Mukosaheilung erreichen lassen. Bei vielen Patienten dürfte jedoch eine Monotherapie mit Thiopurinen oder Anti-TNF-Blockern ausreichen. Ein frühzeitiger Beginn mit einer immunsuppressiven Therapie besitzt sicherlich das Potenzial, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Wir können jedoch bis heute nicht mit Sicherheit zwischen Patienten unterscheiden, die einen komplizierten oder einen benignen Verlauf entwickeln. Bei Wirkungsverlust einer Therapie mit einem Anti-TNF-Blocker alleine sollte in Abhängigkeit von der klinischen Einschätzung einer Dosisintensivierung oder einer Intervallverkürzung gegenüber dem Wechsel auf einen anderen Anti-TNF-Blocker der Vorzug gegeben werden. Ein Umstieg auf eine Kombinationstherapie mit einem Thiopurin ist hier ebenfalls eine Option. Als Entscheidungshilfe könnte die Bestimmung von Talspiegeln von Anti-TNF-Antikörpern hilfreich sein. Vedolizumab scheint aufgrund seines neuen Wirkungsmechanismus unser Armamentarium bei CED zu erweitern.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Eine Kombinationstherapie mit Anti-TNF und Thiopurinen stellt derzeit eine der potentesten Therapieformen dar, ist jedoch nur bei wenigen Patienten notwendig. Oft reicht eine Monotherapie bereits aus. Bei Adalimumab ist dieser Nutzen einer Kombinationstherapie nicht in diesem Umfang beschrieben wie für Infliximab.

Ein früher Beginn mit einer immunsuppressiven und/oder Biologikatherapie ist wichtig für einen günstigen Krankheitsverlauf, jedoch stehen uns bis heute keine verlässlichen Prognosemarker zur Verfügung, die uns vorab zwischen günstiger und ungünstiger Prognose unterscheiden lassen.

Bei Wirkungsverlust einer Anti-TNF-Therapie können Wirkungsspiegel und ATI bestimmt werden. Eine sich rein an der Symptomatik orientierende Modifikation des Therapieregimes ist jedoch auch zulässig.

1. Welche Aussage zu Vedolizumab trifft zu?
 - a) Vedolizumab hemmt unselektiv $\alpha 4$ -Integrin
 - b) Vedolizumab hemmt $\alpha 4\beta 1$ -Integrin
 - c) Vedolizumab hemmt $\alpha 4\beta 7$ -Integrin
 - d) Vedolizumab hemmt Anti-TNF
2. Wie viele Patienten mit M. Crohn zeigen über einen 5-jährigen Zeitraum lediglich 1× einen Schub und haben in weiterer Folge keine wesentlichen Beschwerden mehr?
 - a) 22 %
 - b) 33 %
 - c) 44 %
 - d) 55 %
3. Was ist kein vollhumanisierter Anti-TNF-Antikörper?
 - a) Infliximab
 - b) Adalimumab
 - c) Golimumab

Lösung

■ Interessenkonflikt

Es besteht keinerlei Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.
2. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268–73.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338: 771–4.
4. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262–7.
5. Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2155–65.
6. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62.
7. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 24–62.
8. Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF-alpha. *Gastroenterology* 2005; 128: 376–92.
9. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
10. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, et al. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 237–43.
11. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876–85.
12. Kaser A, Mairinger T, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 930–3.
13. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
15. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 110–8.
16. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–65.
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85–95.
18. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-se-

- vere ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109.
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–95.
20. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895–902.
21. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 766–74.
22. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013; 145: 758–65.
23. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660–7.
24. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 602–10.
25. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 431–40.
26. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 962–71.
27. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2026–33.
28. Cohen RD, Lewis JR, Turner H, et al. Predictors of adalimumab dose escalation in patients with Crohn's disease at a tertiary referral center. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 10–6.
29. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012; 61: 229–34.
30. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672–83.
31. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–25.
32. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
33. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Robert O. Koch

Geboren 1968. Medizinstudium in Innsbruck, Assistenzarzt am Institut für Biochemische Pharmakologie; PostDoc in MSD Research Laboratories in Rahway, New Jersey; Landeskrankenhaus Feldkirch. Seit 1997 als Assistenzarzt, seit 2003 als Oberarzt an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Innsbruck tätig. Facharzt für Innere Medizin, Additivfach Gastroenterologie und Hepatologie sowie klinische Pharmakologie. Verantwortungsbereich: CED-Ambulanz, klinische Studien und Endoskopie.



Richtige Lösungen: 1abcd; 2b; 3abd

[← Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)