

Journal für

Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Chronisch entzündliche
Darmerkrankungen – Vedolizumab
aktuell und in Zukunft**

Leitner H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2016; 14 (Sonderheft 1), 3-4

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

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

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

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Vedolizumab aktuell und in Zukunft

Zusammengefasst von Mag. H. Leitner

Vedolizumab (Entyvio®) ist das jüngst zugelassene Biologikum zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Im Gegensatz zu den Anti-TNF-Präparaten handelt es sich bei Vedolizumab um eine darmspezifische Anti-Integrin-Therapie. Im Rahmen eines Meetings diskutierten Expertinnen und Experten über den Stellenwert von Vedolizumab in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und den Einsatz als Firstline-Biologikum.

Seit Mai 2014 steht mit Vedolizumab eine Substanz mit – im Vergleich zu Immunsuppressiva und Anti-TNF-Präparaten – völlig neuem Wirkmechanismus zur Behandlung von Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) zur Verfügung. Der humanisierte monoklonale Antikörper Vedolizumab ist selektiv im Gastrointestinal- (GI-) Trakt wirksam. Er bindet spezifisch an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, das bevorzugt auf in die Darmwand eindringenden Lymphozyten exprimiert wird. Dadurch hemmt Vedolizumab die Interaktion des $\alpha 4\beta 7$ -Integrins, insbesondere von Memory-T-Lymphozyten mit „Mucosal addressin cellular adhesion molecule-1“ (MAdCAM-1). MAdCAM-1 wird hauptsächlich von den Darm-Endothelzellen exprimiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung von T-Lymphozyten in Gewebe des Magen-Darm-Traktes. Vedolizumab blockiert somit die Migration dieser Entzündungszellen aus der Blutbahn in den GI-Trakt und reduziert auf diese Weise die charakteristische Entzündung bei MC und CU [1].

Vedolizumab ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU und mittelschwerem bis schwerem MC zugelassen, wenn das Therapieansprechen auf eine konventionelle Therapie oder einen TNF- α -Antikörper unzureichend bzw. nicht mehr gegeben ist oder eine Unverträglichkeit gegen eine dieser Behandlungsformen besteht.

■ Biologika im Vergleich

Nach Versagen einer konventionellen Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) stehen somit vier Optionen – Vedolizumab sowie die drei Anti-TNF-Präparate Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA) und Golimumab (GOL) – zur Verfügung. „Entscheidungsgrundlage für eine bestimmte Therapie sind einerseits eine medizinische Nutzen-Risiko-Abwägung und andererseits die Kosten“, so **Ass.-Prof. Dr. Alexander Moschen**, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck.

Direkte Vergleichsstudien zwischen den einzelnen Biologika bei MC und UC sind nicht verfügbar. 2014 publizierte die Gruppe um Danese et al. jedoch den Versuch eines systematischen Reviews mittels einer sog. Netzwerk-Metaanalyse, in

der Effektivität und Risiko der vier Biologika bei CU miteinander verglichen wurden [2]. Die Analyse der sieben verfügbaren Studien hat ergeben, dass in Bezug auf die Induktionstherapie bei CU kein signifikanter Unterschied besteht. „In der Erhaltungstherapie über 26 oder 52 Wochen liegen Vedolizumab und Infliximab ziemlich gleich auf, während die anderen Substanzen diesbezüglich etwas abgeschlagen sind“, berichtet Moschen, schränkt jedoch ein, dass solche Vergleiche nur sehr bedingt valide sind, und nur direkte Vergleichsstudien, die momentan durchgeführt werden, diese Frage beantworten können.

Eine ähnliche Analyse der Effektivitätsdaten von Vedolizumab, ADA und IFX wurde für die Indikation MC durchgeführt. Wie auch aus der GEMINI-II-Studie [3] bereits bekannt ist, sprachen in der sechswöchigen Induktionsphase weniger Patienten auf die Therapie mit Vedolizumab an als auf Behandlung mit ADA oder IFX. GEMINI III zeigte allerdings, dass die Ansprech- und Remissionsraten unter Vedolizumab von Woche 6 bis Woche 10 deutlich anstiegen [4]. „Das bestätigt auch unsere klinische Erfahrung, die zeigt, dass dieser Integrin-Antagonist häufig etwas länger braucht, bis er wirkt“, so Moschen.

■ Anti-TNF-vorbehandelte Patienten

Die Erfahrung zeigt, dass frühere IFX-Exposition die Effektivität einer nachfolgenden subkutanen Anti-TNF-Therapie beeinflussen kann. Allerdings stammen diese Erkenntnisse nicht aus randomisierten kontrollierten Studien, sondern im

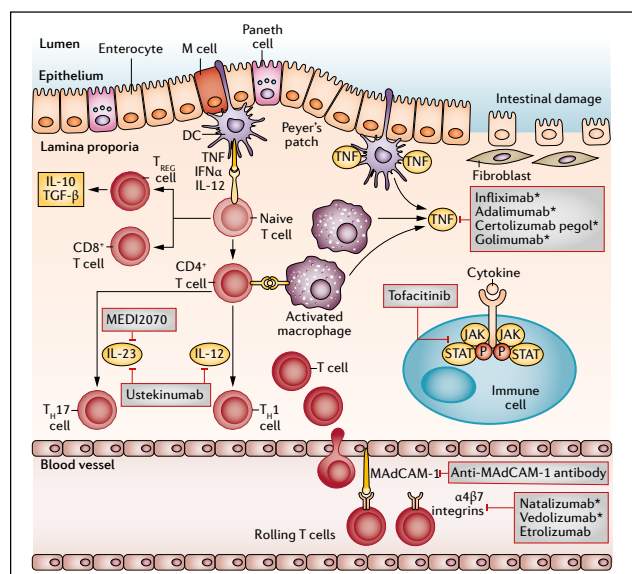


Abbildung 1: Derzeitige und zukünftige CED-Therapien und ihre Targets (Reprinted by permission from Macmillan Publishing Ltd., Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2015; 12 (9); Danese S et al. Biological agents for IBD – practical insights. © 2015)

Quelle: Takeda-Expertenmeeting, 20.04.2016, Wien

Wesentlichen aus klinischer Alltagserfahrung bzw. aus retrospektiven Untersuchungen [5]. Die Ausnahme bildet hier Vedolizumab, bei dem in den großen Zulassungsstudien zwischen Anti-TNF-naiven und -vorbehandelten Patienten unterschieden wurde. So hat die GEMINI-I-Studie für CU zwar gezeigt, dass die Remissionsraten und das klinische Ansprechen bei Anti-TNF-naiven Patienten höher ist als bei Patienten mit Anti-TNF-Versagen (45,8 % bzw. 65,3 % vs. 37,2 % bzw. 46,5 %) [6], diese Unterschiede sind laut Moschen jedoch als relativ gering einzuschätzen. Bei Morbus Crohn zeigt sich diesbezüglich ein etwas größerer Unterschied (51,5 % bzw. 60,6 % vs. 28,0 % bzw. 29,3 %) [3].

Bezüglich der Dauerhaftigkeit der Effektivität von Vedolizumab zeigen die Langzeitdaten der GEMINI-Studien, dass bei Patienten, die in Woche 52 in Remission waren, diese auch nach einem weiteren Jahr noch anhielt – unabhängig davon, ob sie Anti-TNF-vorbehandelt waren oder nicht [7, 8].

Viele weitere durchaus interessante Aspekte bleiben bis dato allerdings ungeklärt, wie zum Beispiel der mögliche Einfluss einer vorangegangenen Vedolizumab-Therapie auf eine nachfolgende Anti-TNF-Strategie oder auch das Potenzial von Kombinationstherapien aus Anti-Integrin plus Anti-TNF, so Moschen.

Fazit I

„Vedolizumab ist bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wirksam. Der Einfluss einer vorausgegangenen Anti-TNF-Therapie scheint geringer auf Vedolizumab als auf alternative Anti-TNF-Therapie zu sein. Studien suggerieren, dass die Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa etwa höher ist als bei Morbus Crohn. Real-Life-Daten zeigen jedoch ähnliche Wirksamkeit“, fasst Moschen die Daten zum Nutzen einer Therapie mit Vedolizumab zusammen.

■ Sicherheitsaspekte

Die Darmselektivität von Vedolizumab basiert auf dessen exklusiver Bindung an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, wodurch die Interaktion von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin mit MAdCAM-1 gehemmt wird. Diese Exklusivität ist dafür verantwortlich, dass Vedolizumab ausschließlich die Inflammation im GI-Trakt moduliert, ohne eine systemische Immunsuppression zu induzieren [9]. Den Beleg für die darmselektive Immunsuppression brachte eine Vakzin-Studie, in der gezeigt werden konnte, dass unter Vedolizumab die Immunantwort auf eine parenterale Impfung unverändert bleibt, während sie bei oraler Verabreichung eines Antigens reduziert ist [10].

Rezent wurden die Sicherheitsdaten des GEMINI-Programms, das bislang 2830 Patienten und 4811 Patientenjahre (PY) umfasst, publiziert [11]. Eine der wichtigsten erfassten Nebenwirkungen war dabei die Krankheitsexazerbation. „Unter einer Therapie mit Vedolizumab ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Grunderkrankung ‚aus dem Ruder läuft‘, wesentlich geringer als unter Placebo“, berichtet Moschen.

Die Erfahrung mit Anti-TNF-Therapien zeigt, dass TNF α ein wichtiger Faktor zur Kontrolle einer latenten Tuberkulo-

se (TB) ist. Für die Behandlung mit Vedolizumab zeigen die Sicherheitsdaten ein extrem niedriges TB-Risiko. So sind im Rahmen der 4811 PY vier TB-Fälle aufgetreten, von denen es sich bei drei um neue aufgetretene und bei einem um eine latente TB handelte.

„Die maximale Therapiedauer mit Vedolizumab liegt bei zirka 5 Jahren. Bisher haben wir keine Anzeichen für ein erhöhtes Malignitätsrisiko“, sagt Moschen. Insgesamt sind während der Phase-III-Studien 18 Malignitäten aufgetreten, davon 6 während der placebokontrollierten Studien und 12 in den offenen Erweiterungsphasen [11]. Am häufigsten traten Karzinome im GI-Trakt auf, gefolgt von dermatologischen Malignomen und Fällen von Nieren-, Lungen- und Brustkrebs sowie einem B-Zell-Lymphom. „Die Anzahl an Krebserkrankungen unter Vedolizumab-Therapie ist damit nicht höher, als wir sie in einer Hintergrund- oder Vergleichspopulation erwarten würden“, so Moschen.

Autoimmun-Komplikationen, wie sie unter Anti-TNF-Therapie auftreten können, wurden unter Vedolizumab bislang nicht beobachtet.

■ Immunogenität

In GEMINI I und GEMINI II wurden bei 4 % der Patienten unter Vedolizumab-Therapie bis zu 52 Wochen Anti-Vedolizumab-Antikörper (AVA) entdeckt, von denen 1 % anhaltend positiv waren. 2 % entwickelten neutralisierende Antikörper. Auf Basis der Langzeit-Daten von GEMINI LTS kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die Immunogenitätsrate im Laufe der Zeit nicht ansteigt [11].

Infusionsreaktionen traten in den GEMINI-Studien unter Vedolizumab bei 2–4 % der Patienten auf. Diese waren jedoch meist mild bis moderat und führten in den seltensten Fällen zu Studienabbrüchen [11].

Darüber hinaus wurde keine Risikoerhöhung für schwere Infektionen, opportunistische Infektionen oder demyelinisierende Erkrankungen beobachtet [11].

Fazit II

Bislang wurde unter Vedolizumab kein erhöhtes Risiko für Malignitäten wie Kolorektalkarzinome, Lymphome etc. beobachtet. Es gibt darüber hinaus auch keine Hinweise auf systemische Toxizität von Vedolizumab und die Immunogenität scheint gering bis vernachlässigbar.

Literatur:

1. Briskin M et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and association lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151: 97–110.
2. Danese S et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 704–13.
3. Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–21.
4. Sands BE et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumour necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618–27.
5. Chaparro M et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5219–24.
6. Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
7. Feagan BG et al. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for ulcerative colitis. *UE*

Gastroenterol J 2014; 2 (suppl 1): A66-7, abstr OP206.

8. Hanauer S et al. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. UE

Gastroenterol J 2014; 2 (suppl 1): A66-7, abstr OP205.

9. Soler D et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic anti-

body in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther 2009; 330: 864–75.

10. Wyant T et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in

the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. Gut 2015; 64: 77–83.

11. Colombel JF et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 2016; doi:10.1136/gutjnl-2015-311079

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](#)