

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Fallberichte: Vedolizumab als
First-Line-Biologikum**

Leitner H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2016; 14 (Sonderheft 1), 5-7

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

Fallberichte: Vedolizumab als First-Line-Biologikum

Vedolizumab ist gemäß Zulassungstext bei Patienten indiziert, die nicht ausreichend auf konventionelle Therapien oder einen TNF α -Blocker ansprechen. Insbesondere bei CU könnte Vedolizumab als First-Line-Biologikum von Nutzen sein – vor allem dann, wenn eine systemische Immunsuppression nicht erwünscht oder kontraindiziert ist. Aufgrund seiner Darmselektivität bietet sich Vedolizumab zur Behandlung der CU bei älteren Patienten, bei Patienten mit erhöhter Infektanfälligkeit oder mit akuten Tumorerkrankungen oder Karzinomen in der Anamnese an. Auch die kürzlich veröffentlichten Guidelines der ECCO stellen Vedolizumab als potenzielle Therapieoption nach Versagen auf konventionelle Therapien dar.

Fallbericht 1 (Univ.-Prof. Dr. Robert Koch, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, Innsbruck)

Der 66-jährige Patient mit einer im Jahr 2005 diagnostizierten linksseitigen CU wird mit 6–8mal täglich breiig-flüssigem Stuhl, meist mit Blut, sowie rezidivierenden leichten bis mäßiggradigen Bauchschmerzen vorstellig. Die Medikation besteht aus Urbason 20 mg 1/d und 3 Mesagran Btl. 1 g morgens. Mehrere Schübe seit 2005 wurden mit Mesalazin systemisch und lokal, Prednisolon und Azathioprin behandelt.

Aufgrund seiner Komorbiditäten – Z. n. Pankreatitis nach Azathioprin im Jahr 2007, Diabetes mellitus Typ II, KHK, Z. n. Myokardinfarkt, ischämische Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz, COPD, Z. n. Zentralvenenverschluss im rechten Auge mit Amaurosis und Prostatahyperplasie – besteht eine relative Kontraindikation gegen die Therapie mit einem TNF-Blocker.

Die Histologie zeigt, dass in Rektum und Sigma die Oberflächenepithelien nur teilweise intakt sind, es findet sich ein Ulkusgrundanteil. Die Lamina propria ist gemischtzellig teilweise dicht entzündungsinfiltriert mit Leukodiapedese in die Kryptenepithelien und einzelnen Kryptenabszessen. Hier zeigen sich auch – allerdings diskrete – Kryptenarchitekturstörungen. Die Calprotectin-Konzentration im Stuhl beträgt 529 $\mu\text{g/g}$.

Im November 2014 wird mit Entyvio® 300 mg i.v. zu Woche 0, 2 und 6 begonnen. Beim Kontrolltermin im Jänner 2015 hat der Patient nur noch 2mal täglich Stuhl. Dieser ist fest und ohne Blut. Das Calprotectin ist auf 40 $\mu\text{g/g}$ gesunken. Der Patient hat keine Bauchschmerzen mehr, kann wieder spazieren gehen und Langlaufen. Histologisch zeigt sich im Februar 2015 eine geringgradig ausgeprägte und im Einklang mit dem endoskopischen Bild auch histomorphologisch geringgradig aktive Proktosigmoiditis bei bekannter Colitis ulcerosa. Der Mayo-Score ging von 9 vor Beginn der Entyvio®-Behandlung auf 1 zurück.

Fallbericht 2 (OA Dr. Hans Peter Gröchenig, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder St. Veit/Glan)

Der 74-jährige Patient wird im Dezember 2015 wegen einer chronischen Blutungsanämie und Melaena an die Abteilung überwiesen. Der Patient hat zahlreiche Komorbiditäten wie multifaktoriellen Vertigo, KHK, chronisches Vorhofflimmern, Typ 2-Diabetes, pAVK IIb, einen Dauerkatheter wegen Harnentleerungsstörungen, eine hochgradige Neuroforamenstenose C2/C3 und C3/C4 sowie Z. n. Stammganglieninsult, Z. n. Prostektomie und Katarakt-OP. Die Prämedikation bestand aus Janumet, Neurontin, Candesartan, Nomexor, Pradaxa, Simvastatin und Pantoloc. Eine Gastroskopie hat keine Blutungsquelle unter der NOAK-Therapie ergeben. In der Koloskopie wurde eine diskrete Proktitis bei kontaktvulnerabler ödematöser Schleimhaut gefunden. Histologisch zeigte sich eine chronische kontinuierliche Kolitis mit hochgradiger Kryptenarchitekturstörung und plumpen Schleimhautulzerationen. Die Morphologie ist passend zum Bestehen einer CU. Eine Therapie mit Mesalazin 1 g-Supp. wird begonnen.

Im Februar 2016 wird der Patient vom niedergelassenen Internisten wegen fehlendem Therapieansprechen auf die bereits gesteigerte orale und lokale 5-ASA-Therapie erneut zugewiesen. Er leidet unter zunehmend blutiger, schleimiger Diarrhoe mit 20 Stuhlgängen täglich und starker Gewichtsabnahme. Die Calprotectin-Konzentration im Stuhl liegt bei 1.760 $\mu\text{g/g}$. Eine Kortisontherapie i.v. und Insulintherapie wegen zunehmender Blutzuckerentgleisung werden begonnen.

Die Re-Koloskopie im März 2016 zeigt eine linksseitige CU mit Ulzerationen (Mayo Subscore 3). Histologisch wird die CU mit Schleimhautulzerationen und zum Teil hochgradig entzündlicher Aktivität bestätigt.

Gerade bei älteren Patienten mit Komorbiditäten muss einerseits eine exakte Differenzialdiagnose gestellt werden und Erkrankungen wie etwa eine infektiöse Kolitis, ischämische Erkrankungen der Bauchgefäße, NSAR-Nebenwirkungen oder divertikelassoziierte Kolitiden müssen ausgeschlossen werden. Darüber hinaus spielen medikamentenassoziierte Risiken bei der Wahl der Therapie bei älteren Patienten eine besondere Rolle. So nimmt das Lymphomrisiko bei Therapie mit Azathioprin und 6-Mercaptopurin mit höherem Alter deutlich zu [1, 2]. Auch für nichtmelanotische Hauttumoren steigt das Risiko unter Thiopurinen mit zunehmendem Alter an [3].

Bei der Therapie mit TNF-Blockern ist neben dem kardialen Risiko auch ein erhöhtes Infektionsrisiko zu berücksichtigen [4], das eng mit dem Kortisonbedarf, der Schwere der Entzündung und dem Schmerzmittelgebrauch assoziiert ist. Es kann

te auch gezeigt werden, dass das Risiko für opportunistische Infektionen unter Anti-TNF-Therapie im Alter zunimmt [5].

Die GEMINI I-Studie hat gezeigt, dass Vedolizumab bei CU sowohl in der Induktionsphase als auch der Langzeittherapie gute Ansprech- und Remissionsraten bringt [6]. Darüber hinaus haben Subgruppenauswertungen der GEMINI-I-Studie ergeben, dass Vedolizumab auch bei älteren Patienten ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist [7].

Diese Überlegungen haben dazu geführt, dass der Patient seit März 2016 mit Vedolizumab behandelt wird. Nach nunmehr 2 Gaben wurde das Kortison auf 6,25 mg/d reduziert. Die Stuhlfrequenz ging auf 4/d zurück und der Stuhl enthält kein Blut.

Fallbericht 3 (Univ.-Prof. Dr. DI Harald Vogelsang, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien)

Der 50-jährige Patient mit akuter, schwerer CU mit blutigen Durchfällen, Calprotectin-Werten von über 4.000 µg/g trotz Prednisolon und 5-ASA wird an der Abteilung vorgestellt. Aufgrund der Therapieresistenz und Schwere der CU erhält er Cyclosporin-A 4 mg/kg i.v., auf das er innerhalb einer Woche gut anspricht und auf Cyclosporin-A oral umgestellt werden kann.

Nach der Akutbehandlung wird noch auf der Station die Therapie mit Vedolizumab begonnen. Bis zur 2. Vedolizumab-Gabe konnte das Calprotectin auf 150 µg/g gesenkt werden, das nach einem weiteren Monat auf 24 µg/g gesunken war. Gleichzeitig kam es zu einer massiven klinischen Verbesserung. Der Patient hat nur noch einmal täglich Stuhl, der ohne Blut ist.

Fazit dieses Falls: Da der Wirkeintritt von Vedolizumab häufig verzögert ist, kann eine Initialtherapie mit Cyclosporin-A gefolgt von Vedolizumab eine effektive Therapieoption sein.

Fallbericht 4 (Ass.-Prof. Dr. Alexander Moschen, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck)

Der Patient in seinen frühen 20er-Jahren leidet bereits seit mehreren Jahren an CU und ist an einem Astrozytom erkrankt, das chirurgisch entfernt wurde. Postoperativ wurde die Therapie mit IFX wieder aufgenommen, obwohl aufgrund der onkologischen Erkrankung eine relative Kontraindikation gegen IFX bestanden hat. In weiterer Folge kam es zu einem Rezidiv des Astrozytoms und Wiederaufflammen der CU. In dieser Situation wurde der Patient an der Innsbrucker Klinik vorgestellt. Aufgrund der floriden Tumorerkrankung und einer laufenden Chemotherapie war eine systemische Immunsuppression kontraindiziert. Bei dem Patienten wurde eine Vedolizumab-Therapie begonnen. Die CU sprach auf diese Therapie an und die Stuhlfrequenz konnte von 12 auf 5 pro Tag reduziert werden. Eine klinische Remission war allerdings nicht zu erreichen.

Aufgrund der weiteren Verschlechterung der Tumorerkrankung war eine neuerliche Operation erforderlich, die allerdings zu einem schlechten neurologischen Status führte. Die Therapie mit Vedolizumab wird seither weiter geführt und die

darmbezogene Lebensqualität des Patienten hat sich dadurch verbessert.

Fazit III: Patientenbilder für Vedolizumab als First-Line Biologikum

- Ältere Patienten
- Patienten mit erhöhter Infektanfälligkeit
- Patienten mit Karzinom-Neigung/-Anamnese
- Patienten, wo keine systemische Immunsuppression gewünscht ist

■ **Vedolizumab in der Schwangerschaft**

Fallbericht 5 (OA Dr. Patrizia K. Kump, Klin. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz)

Die 38-jährige Patientin leidet seit 2001 an einer Pankolitis und seit 2013 an einer chronischen Polyarthrit. Im Jahr 2012 hat sie unter 5-ASA-Therapie ein Kind entbunden. Die Kollitis war unter dieser Therapie in Remission, nach der Schwangerschaft zeigte sich allerdings ein chronisch aktiver Verlauf der CU mit 5 bis 10 Stuhlgängen täglich und einem Mayo-Subscore von 1–2. Von 9/2012 bis 6/2013 wurde die Patientin mit Azathioprin und Aprednisolon behandelt. Wegen weiter bestehender chronischer Aktivität wurde sie auf ADA umgestellt. Nach einer kurzfristigen Verbesserung ohne Remission stieg die Aktivität wieder an, so dass im Jänner 2014 zusätzlich zu ADA wieder Azathioprin gegeben wurde. Aufgrund fehlenden Therapieerfolgs erfolgte im Juni 2014 eine Umstellung von ADA auf IFX unter Beibehaltung von Azathioprin. Trotzdem lag die Calprotectin-Konzentration im Stuhl bei > 1.800 µg/g. Die Endoskopie ergab einen Mayo-Subscore von 3.

Im Oktober 2014 wurde die Patientin unter weiterlaufendem Azathioprin auf Vedolizumab umgestellt. Das Therapieansprechen war gut, die Stuhlfrequenz nach zwei Monaten auf 1 bis 2 Mal gesunken, die Calprotectin-Konzentration blieb allerdings hoch.

Im Jänner wurde die Patientin schwanger und die Vedolizumab-Therapie auf eigenen Wunsch für eine Gabe ausgesetzt und danach bis zum letzten Drittel der Schwangerschaft fortgesetzt. Im Oktober 2015 hat die Patientin einen gesunden Knaben entbunden und die Vedolizumab-Therapie wurde wieder aufgenommen. Die Calprotectin-Konzentration ging bis April 2015 auf 829 µg/g und nach Ende der Schwangerschaft (11/2015) auf < 30 µg/g zurück.

Zur Anwendung von Biologika bei Patientinnen mit CED in der Schwangerschaft stehen nur wenige Daten zu Verfügung. Ein Review kommt zu dem Schluss, dass es unter ADA und IFX während der Schwangerschaft und perinatal zu keinem erhöhten Komplikationsrisiko kommt und dass diese Substanzen in der Muttermilch entweder nicht nachweisbar sind oder nur unbedenkliche Konzentrationen aufweisen [8]. Derzeit verfügbare Daten sprechen dafür, dass Vedolizumab ähnlich sicher ist.

Literatur:

1. Kandiel A et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121–5.
2. Beaugerie L et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617–25.
3. Peyrin-Biroulet L et al. Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141: 1621–28 (e1–5).
4. Liechtenstein GR et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409–22.
5. Toruner M et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929–36.
6. Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
7. Yajnik V et al. Efficacy and safety of vedolizumab with advancing age in patients with ulcerative colitis: Results from the GEMINI 1 study. *ECCO* 2015; P566.
8. Damas OM et al. Treating inflammatory bowel disease in pregnancy: the issues we face today. *J Crohn's Colitis* 2015; 9: 928–36.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

AT/EYV/0616/0020

Die Teilnehmer des Takeda-Expertenmeetings

OA Dr. Thomas **Feichtenschlager**, 4. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie, Hepatologie, Onkologie, onkologisches therapeutisches Zentrum und Zentralendoskopie, KA Rudolfstiftung, Wien

OA Dr. Hans Peter **Gröchenig**, Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, St. Veit/Glan

Univ.-Prof. Dr. Robert **Koch**, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik f. Innere Medizin I, Innsbruck

OA Dr. Patrizia K. **Kump**, Klin. Abt. f. Gastroenterologie u. Hepatologie, Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Alexander **Moschen**, PhD, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Gottfried **Novacek**, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien

Univ.-Prof. Dr. DI Harald **Vogelsang**, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie, Wien

OA Dr. Friedrich **Wewalka**, 4. Interne Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

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](#)