

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Vedolizumab aktuell und in Zukunft

Zusammenfassung des Takeda-Experten-
meetings 2016

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

www.kup.at/gastroenterologie

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase and
Scopus

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-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 darmselektive 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

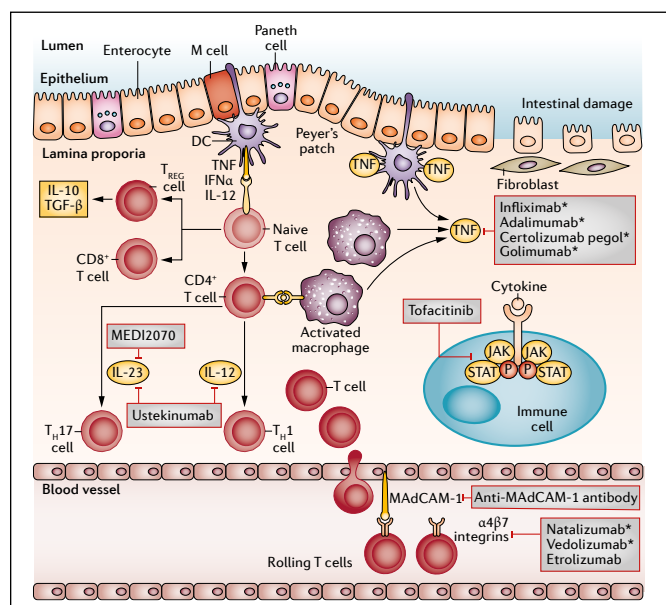


Abbildung 1: Derzeitige und zukünftige CED-Therapien und ihre Targets (Reprinted by permission from Macmillan Publishing Ltd., Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2015; 12 (9); Danese S et al. Biological agents for IBD – practical insights. © 2015)

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 demyelinisierenden 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

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. Prostataktomie 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 vorstellig. 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 vorstellig. 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 Kolitis 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

Fachkurzinformation

Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. Vedolizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, produziert in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), bindet an das humane $\alpha 4 \beta 7$ -Integrin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Colitis ulcerosa: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Morbus Crohn: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose, Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA33. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dänemark. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig.

Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0414]

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735, E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: www.kup.at/gastroenterologie, **Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz, **Druck:** Ueberreuter Print u. Packaging GmbH, A-2100 Korneuburg, Industriest. 1, **Verlagsort:** A-3003 Gablitz, **Erscheinungsweise:** 4x im Jahr, **Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland zzgl. Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

