

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Aktuelles: Behandlungsalgorithmen
bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen**

Leitner H

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2017; 15 (1), 23-24

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

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

Aktuelles

Behandlungsalgorithmen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

H. Leitner

Mit dem darmselektiven Integrin-Antagonisten Vedolizumab (Entyvio®) steht ein First-Line-Biologikum zur Behandlung von mittelschweren bis schweren chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zur Verfügung. Im Rahmen einer „Speakers-Tour“ mit mehreren Stationen in Österreich referierte Dr. Marco Daperno, SC Gastroenterologia, AO Ordine Mauriziano, Turin (I), über das Management von CED unter besonderer Berücksichtigung von Vedolizumab.

Seit rund 20 Jahren werden TNF-Blocker in der Behandlung von CED (Morbus Crohn [MC] und Colitis ulcerosa [CU]) erfolgreich eingesetzt. Allerdings zeigt laut Daperno nur rund ein Drittel der Patienten nach einem Jahr optimales Therapieansprechen im Sinne von klinischer steroidfreier Remission, Mukosa- und Fistelheilung, Reduktion von Spitalsaufenthalten und chirurgischen Eingriffen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Eine nicht-interventionelle, multinationale, retrospektive Real-World-Studie an Anti-TNF α -naiven Patienten hat gezeigt, dass diese Substanzen bei rund 60 % der Patienten mit CED nur suboptimal wirksam sind [1]. Die Autoren identifizierten 5 Indikatoren, die in einem Follow-up von 2 Jahren auf nicht optimalen Therapieerfolg hindeuten. Diese sind: notwendige Dosiserhöhung, zusätzlich benötigte Nicht-Biologika-Medikation, CED-bezogene Chirurgie, Abbruch einer ersten Anti-TNF α -Therapie sowie der Wechsel auf einen alternativen TNF-Blocker.

Das Erreichen einer tiefen Remission, definiert als klinische Remission plus Mukosaheilung, verbessert nicht nur die Lebensqualität der Patienten, sondern birgt auch ein ökonomisches Einsparungspotenzial in sich [2].

„Thiopurine werden seit Jahren zusätzlich zur Anti-TNF α -Therapie verabreicht. Allerdings sind sie nicht so sicher, wie wir lange dachten“, so Daperno. So hat eine prospektive Kohortenstudie, in der die Daten von knapp 20.000 CED-Patienten analysiert worden waren, gezeigt, dass die Thiopurintherapie mit einem erhöhten Risiko für

lymphoproliferative Erkrankungen assoziiert ist [3].

■ Optionen bei Anti-TNF α -Versagen

Zu einem primären Therapieversagen unter Anti-TNF α -Medikation kommt es bei rund 20–25 % der CED-Patienten [4]. „Dies sind die idealen Kandidaten für einen Wechsel auf ein Präparat mit anderem Wirkmechanismus, wie etwa ein Anti-Integrin“, sagt Daperno. So ist Vedolizumab indiziert, wenn das Ansprechen auf konventionelle Therapien und/oder einen TNF-Blocker nicht oder nicht mehr ausreichend ist oder eine Unverträglichkeit gegen diese Therapien vorliegt. Ist ein solcher Wechsel nicht möglich, kann ein Therapieversuch mit einem alternativen TNF-Blocker erfolgen. Daperno macht jedoch darauf aufmerksam, dass diese Option nur zweite Wahl ist.

Bei Patienten mit Verlust des Therapieansprechens nach anfänglichem Ansprechen auf eine Anti-TNF α -Therapie ist eine Stratifizierung hinsichtlich der Entwicklung von Antikörpern gegen den TNF-Blocker (ADA, Anti-Drug-Antibody) sinnvoll [5]. Bei hohen ADA-Titern wird der Wechsel auf einen alternativen TNF-Blocker oder auf eine Therapie mit anderem Wirkmechanismus, eventuell ein Anti-Integrin, empfohlen. Auch bei Vorliegen adäquater Medikamentenspiegel und niedrigem ADA-Titer ist der Wechsel der Substanzklasse indiziert.

■ Vedolizumab in der Praxis

Vedolizumab wurde in dem aus drei Phase-III-Studien bestehenden GEMINI-

Programm an Patienten mit MC und CU und vorangegangenen Therapieversagen untersucht. In den Studien konnten unter Vedolizumab Ansprechraten von knapp 50 % erzielt werden [6–8]. Mittlerweile liegt eine Reihe von Studien zur Erfahrung mit Vedolizumab im klinischen Alltag vor, die im Rahmen von internationalen Kongressen präsentiert wurden. Daperno, der selbst über Erfahrungen mit mehr als 1.200 CED-Patienten verfügt, fasst diese Ergebnisse zusammen: „Die Erfahrungen in der ‚Real World‘ zeigen, dass Vedolizumab bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa effektiv und sicher ist.“

Mit Vedolizumab, dem darmselektiven Anti-Integrin wurden sowohl bei anti-TNF α -naiven als auch vorbehandelten Patienten Langzeitremission, steroidfreie Remission sowie Mukosaheilung erzielt, wobei das Sicherheitsprofil mit jenem von Placebo vergleichbar war. Real-World-Daten zeigen darüber hinaus, dass Anti-TNF α -naive Patienten, die etwa 30 % der Gesamtpopulation ausmachen, besonders von der Behandlung mit dem Anti-Integrin profitieren. Wie in den Zulassungsstudien tritt auch in der klinischen Praxis die Wirkung von Vedolizumab rasch ein und sowohl bei MC als auch CU können die Krankheitsaktivität, der Steroid-Verbrauch sowie die Entzündungsmarker reduziert werden.

■ Step-up oder Top-down

Konventionelle Therapieschemata für MC, wonach Kortikosteroide, Immunsuppressiva und Biologika sequenziell angewandt werden, schützen nicht vor dem Fortschreiten der Erkrankung und bergen aufgrund der häufigen Steroid-Einnahmen ein hohes Nebenwirkungsrisiko [9]. „Heute ist eine beschleunigte Step-up-Strategie gebräuchlicher, bei der bereits zu Anfang Steroide in Kombination mit Immunsuppressiva verordnet werden und bei nicht-ausreichendem Ansprechen nach spätestens sechs

Monaten ein Biologikum, entweder ein TNF α -Blocker oder Vedolizumab, gegeben wird“, berichtet Daperno. AZA und MTX helfen zwar, Steroide einzusparen, sind allerdings hinsichtlich Mukosaheilung und damit Verhinderung der Krankheitsprogression nicht sehr effektiv, während TNF-Blocker die Mukosaheilung induzieren und erhalten [9].

Für Patienten mit hohem Progressionsrisiko könnte ein Top-Down-Ansatz, bei dem der Beginn der Therapie mit einem TNF-Blocker oder Anti-Integrin mit oder ohne Immunsuppressivum erfolgt, eine effektive Therapieoption sein. Für diese Strategie mangelt es allerdings noch an prognostischen Markern und Langzeitstudien.

■ CED-Management heute

Aktuelle Behandlungsalgorithmen sehen jedoch immer noch eine Step-up-Strategie entsprechend der Schwere der Erkrankung vor. So sind sowohl für die Induktions- als auch die Erhaltungstherapie bei milder CU Aminosalicylate indiziert [4]. Ist diese Therapie nicht ausreichend, stehen für die Induktionstherapie in der nächsten Stufe Kortikosteroide zur Verfügung. Die Erhaltungstherapie wird mit Aminosalicylaten oder Immun-

suppressiva wie Thiopurin oder Methotrexat (MTX) durchgeführt. Bei schwerer CU, wenn diese Therapien nicht den gewünschten Erfolg bringen, können Biologika, insbesondere TNF-Blocker, mit Erfolg angewandt werden. Das jüngste bei CED wirksame Biologikum ist Vedolizumab, das neben TNF-Blocker auch als First-line-Biologikum eingesetzt werden kann.

Wie auch bei der CU ist beim MC ein stufenweises Vorgehen indiziert. Den Beginn stellt die Behandlung mit Kortikosteroiden dar. „Bereits innerhalb weniger Wochen können wir feststellen, ob die Erkrankung auf diese Behandlung anspricht“, so Prof. Daperno.

„Die Ziele der Therapie von MC sind das Erreichen und Erhalten von klinischer und endoskopischer – wenn möglich steroidfreier – Remission, das Verhindern von Komplikationen, gegebenenfalls die Optimierung des Zeitpunkts für chirurgisches Vorgehen und nicht zuletzt die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten“, sagt Daperno.

Quelle: Daperno M. Usual treatment algorithms in the management of ulcerative colitis and Crohn's disease. Vortrag im Rahmen der Takeda Speakers-Tour, 06.02.2017 in Wien

Literatur:

- Lindsay A. A Multinational Study to Determine Indicators of Suboptimal Therapy among Ulcerative Colitis Patients treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. UEGW 2015; P0963.
- Hommes D et al. Changing Crohn's disease management: need for new goals and indices to prevent disability and improve quality of life. J Crohns Colitis 2012; 6 (Suppl 2): S224–34.
- Beaugerie L et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet 2009; 374: 1617–25.
- Armuzzi A et al. Corrigendum to "Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease" [Dig Liver Dis 2016; 48: 360–70]. Dig Liver Dis 2016; 48: 1103.
- Yanai H et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 522–30.
- Feagan BG et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2013; 369: 699–710.
- Sandborn WJ et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2013; 369: 711–21.
- Sands B et al. Vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease and prior anti-tumour necrosis factor antagonist failure: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. J Crohns Colitis 2013; 7 (Supplement 1): S5–6.
- Ordás I et al. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. Gut 2011; 60: 1754–63.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
E-mail: hl@teamword.at

AT/EYV/1216/0035g
Stand: 03/2017

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite
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, ein humanisierter monoklonaler IgG $_1$ -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]

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](#)