

Neue Behandlungsmöglichkeiten

Entzündliche Darmkrankheiten (Teil 2)

Für chronisch entzündliche Darmkrankheiten wurde in den letzten Jahren eine Reihe von evidenzbasierten Leitlinien entwickelt, die allgemein akzeptiert sind und die Standard-Therapie festlegen. Eine Stufentherapie («step-up») wird im Allgemeinen für richtig gehalten, während bei Patienten mit hohem Komplikationsrisiko auch eine aggressivere «top-down» Therapie anerkannt ist. Nachdem in einem ersten Teil des Artikels der richtige Einsatz von bewährten Basistherapeutika behandelt wurde, wird in diesem zweiten Teil eine Übersicht über die vielfältigen neuen Behandlungsmöglichkeiten gegeben.

Die Therapie mit anti-TNF-Antikörpern bei chronischen Darmentzündungen ist in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mittlerweile fest etabliert (13). Sie bewirken durch die Neutralisierung des pro-entzündlichen Botenstoffes Tumor Nekrose Faktor (TNF) α eine Immunsuppression. Diese betrifft weniger das T-Zell-System (adaptive immunity) als das System der angeborenen Immunität (innate immunity). Infliximab, der erste zugelassene anti-TNF Antikörper, wird normalerweise – ebenso wie die in der Zwischenzeit zugelassenen Biosimilars – in einer Dosierung von 5 mg/kg/KG als intravenöse Infusion in den Wochen 0, 2 und 6 und dann weiter alle 8 Wochen verabreicht (13). Initial ist eine Ansprechrate von ca. 60% und eine Remissionsrate von ca. 40% zu erwarten. Die dauerhaften Remissionsraten liegen bei ca. 30% (13). Der Wirkungseintritt erfolgt meist innerhalb von 2 Wochen und hält 8 - 10 Wochen an. Auch bei der fulminanten Kolitis hat sich eine anti-TNF-Therapie als wirksam erwiesen. Ob einer anti-TNF- oder einer Cyclosporin-Therapie hier primär der Vorzug zu geben ist, war Gegenstand langjähriger Diskussionen. Eine neuere randomisierte Studie legt den Schluss nahe, dass die Substanzen bezüglich Effektivität als gleichwertig zu betrachten sind (14), sodass bei der Wahl der Substanz in dieser Indikation neben der Erfahrung, insbesondere Überlegungen zur Pharmakokinetik, dem Nebenwirkungsprofil sowie Vor-Therapien des Patienten in Betracht zu ziehen sind.

Neben Infliximab wurden drei weitere subkutan zu verabreichende anti-TNF AK für die Therapie der chronischen Darmentzündungen zugelassen. Adalimumab steht für die Behandlung von MC und CU zur Verfügung, Certolizumab pegol für die Behandlung des MC und Golimumab für die CU. Adalimumab wird in einer Dosierung von 40 mg 2-wöchentlich subkutan (Beginn mit 160 mg und 80 mg) und Certolizumab pegol in einer Dosierung von 400 mg alle vier Wochen injiziert. Die Effektivität aller anti-TNF Antikörper dürfte ähnlich sein, wie indirekte Vergleiche der Zulassungsstudien nahelegen. Direkte vergleichende, sogenannte head-to-head Studien, wird es aus verschiedenen Gründen (Finanzierung, Interessenlage) auf absehbare Zeit nicht geben.



PD Dr. med. Luc Biedermann
Zürich



Prof. Dr. med. Dr. phil.
Gerhard Rogler
Zürich

Unter Therapie mit anti-TNF Antikörpern wurde eine erhöhte Inzidenz von schweren Infektionen beobachtet. Hierzu zählen die lokalisierte wie auch die disseminierte Tuberkulose, Pneumonien, Sepsis, Harnwegsinfekte, Abszesse und Peritonitis. Systemische Infektionen mit Cytomegalieviren, Coccidien, Aspergillus, sowie disseminierte Histoplasmose, Candidiasis, Listeriose, kutane Nocardiosen und Pneumocystis carinii Pneumonien wurden beschrieben.

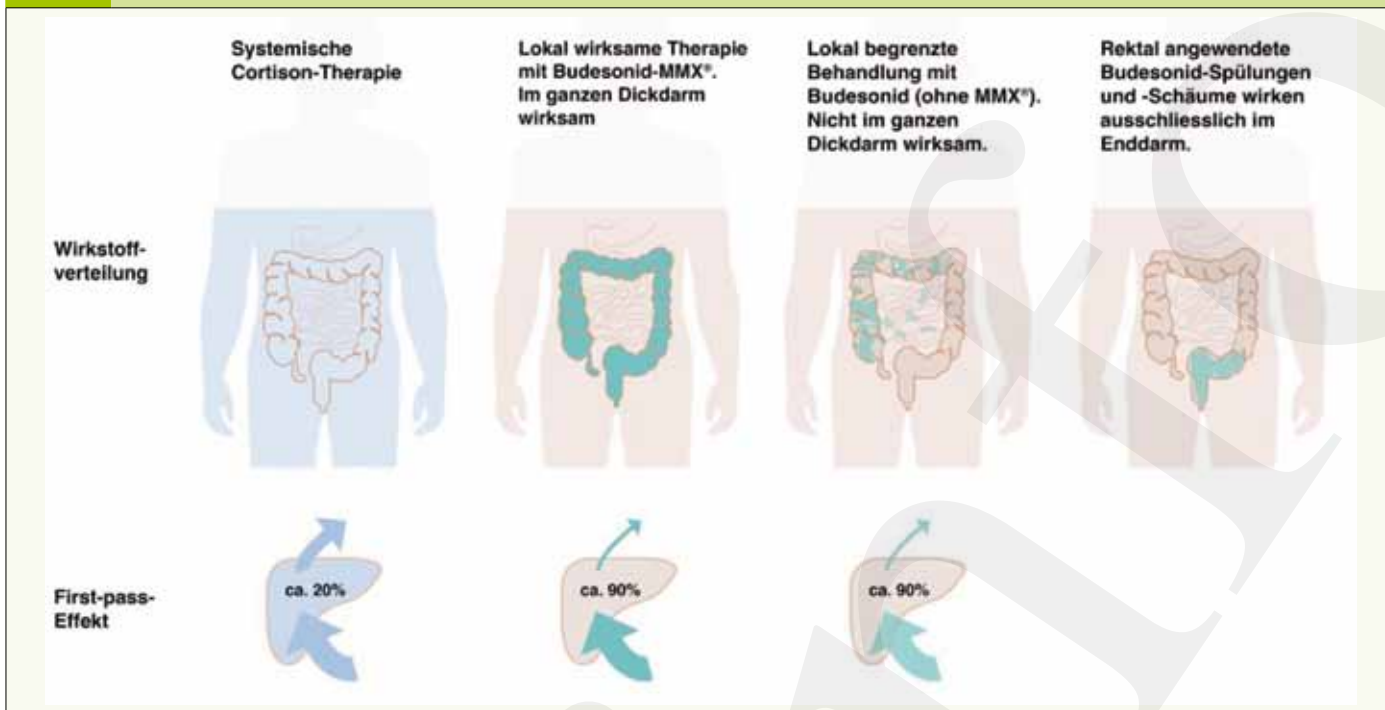
Patienten sollten vor Beginn einer anti-TNF Therapie daher unbedingt hinsichtlich einer latenten Tuberkulose mittels TIGRA (T-cell interferon-gamma release assays) getestet werden (z.B. Quantiferon-Test). Wenn dies systematisch erfolgt, ist das Risiko einer aktiven Tuberkulose extrem gering. Auch haben grosse prospektive Patienten-Register zeigen können, dass das Infektionsrisiko unter anti-TNF Antikörpern initial deutlich überschätzt wurde. So zeigte sich in einer Erhebung beim MC über mehr als 17000 Patientenjahre, dass das Infektionsrisiko unter TNF-Hemmern (Hazard Ratio, HR, 1.43) geringer erhöht war, als etwa bei mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität allein (HR 2.24), einer Behandlung mit Opiat-Analgetika (HR 1.98) oder bei systemischen Steroiden über 20 mg/Tag (HR 1.57) (16). Eine Therapie mit anti-TNF Antikörpern kann zur Ausbildung von Anti-Drug Antibodies (ADA) führen, die den Wirkstoff neutralisieren können.

Cyclosporin und Tacrolimus

Bei fulminanter Colitis ulcerosa kann nach Versagen der Steroidtherapie – dies sollte nach spätestens 5–7 Tagen evaluiert werden – und bei fehlender Operationsindikation eine Therapie mit Cyclosporin eingeleitet werden. Cyclosporin wird in einer Dosis von 2 mg/kg KG als Dauerinfusion über 24h intravenös verabreicht. Durch die kontinuierliche Infusion werden keine «toxischen» Spitzenspiegel erreicht, so dass die Nebenwirkungsrate auch bei der höheren Dosierung gering ist. Nach 7–10 Tagen und entsprechendem klinischen Ansprechen wird normalerweise auf orales Cyclo-

ABB. 1

Vergleich zwischen der Wirkstoffverteilung und First-pass Effekt bei den verschiedenen peroralen (systemische Steroide, Budesonid und Budesonid MMX®) und rektalen Anwendungsformen von Steroiden



sporin oder Tacrolimus umgesetzt, und – wenn möglich – zur Remissionserhaltung mit anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin (2,5 mg/kg/KG pro Tag) kombiniert. Kurzfristig profitieren von einer Cyclosporintherapie ca. 60–80% der Patienten, langfristig kann bei mindestens 40% der Patienten eine Kolektomie vermieden werden. Die typischen Nebenwirkungen einer längerfristigen Cyclosporin-Therapie sind aus der Transplantations-Medizin bestens bekannt. Sie umfassen Niereninsuffizienz, Infektionen, Tremor, Krampfanfälle, Hypertrichose und Gingiva-Hyperplasie. Allerdings wird gerade das Cyclosporin eigentlich nie in der Intention einer Langzeit-Therapie, sondern als Induktions-Therapeutikum begonnen.

Neuere Therapieoptionen: Budesonid MMX bei der Colitis ulcerosa

Budesonid ist ein Glukokortikoid, das einen hohen (>90%-igen) First-Pass-Effekt in der Leber aufweist. Budesonid wirkt also nach oraler Einnahme an der Darmmukosa wie ein Steroid, weist jedoch wegen des nahezu kompletten Abbaus in der Leber praktisch keine systemischen Nebenwirkungen auf. Eine Therapie mit topischem Budesonid war beim MC als Vorstufe zur systemischen Steroidtherapie schon seit vielen Jahren etabliert (Budenofalk® und Entocort®). Die entsprechenden Präparationen setzten das Budesonid vor allem im terminalen Ileum und dem Colon ascendens frei. Für die CU stand jedoch nur ein rektales Klysma bzw. Schaum-Präparat zur Verfügung. Eine orale Therapieoption bestand bisher jedoch nicht. Kürzlich wurde nun eine neue galenische Formulierung, eine Multi-Matrix (MMX) Galenik, von Budesonid mit Freisetzung im gesamten Kolon (Cortiment®) zugelassen (eine Übersicht über die Verteilung und das Ausmass des Abbaus der Wirksubstanz in der Leber, First-pass Effekt, findet sich in Abb. 1) (25,30).

Als Zwischenstufe zwischen 5-ASA und systemischen Steroiden kann nun also auch bei CU Patienten ein topisches Steroid mit deutlich weniger Nebenwirkungen als systemische Steroide eingesetzt werden. In den Zulassungsstudien wurde eine klinische und endoskopische Remission bei 2,4 bis 3,9-mal mehr Patienten im Vergleich zu Pla-

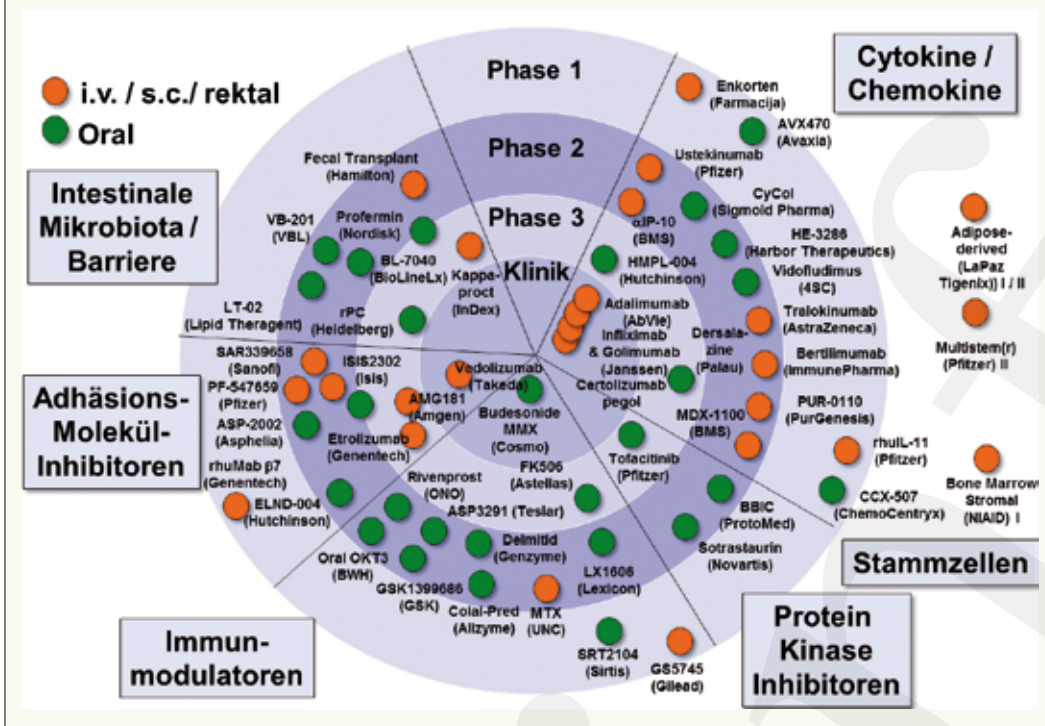
cebo in Behandlung mit Budesonid MMX festgestellt (25,30). Darüber hinaus wurden über einen Zeitraum von 8 Wochen keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Bei allen milden bis moderaten Verläufen einer CU sollte daher Budesonid MMX noch vor dem Einsatz systemischer Steroide als Therapieoption bedacht werden.

Leukozytenmigrationshemmer (Vedolizumab, Entyvio®) bei MC und UC

Eine weitere kürzlich zugelassene Behandlungsoption für chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellt Vedolizumab (Entyvio®) dar. Bei Vedolizumab handelte es sich um einen Antikörper, der ein Adhäsionsmolekül auf aktivierten Lymphozyten neutralisiert. Dieser Effekt ist dabei Darm-spezifisch, weil der spezifische Partner dieses Adhäsionsmoleküls auf dem Gefässendothel nur im Gefässsystem des Gastrointestinaltrakts exprimiert wird. Die Leukozytenmigration in andere Gewebsareale wird somit nicht behindert, was niedrige Nebenwirkungsraten und somit geringe (Infektions-)risiken bedingt (3). Die Raten zum Therapieerfolg bei CU und MC sind erfreulich, wenn auch nicht überwältigend (9,26). Das mag auch daran liegen, dass für die Zulassungsstudien ein Endpunkt für die Induktionstherapie nach 6 Wochen gewählt wurde. Dieser ist für Vedolizumab sehr früh, da ja die schon in die Darmschleimhaut ausgewanderten Entzündungszellen in ihrer Funktion nicht gehemmt werden und somit weiter pro-entzündliche Zytokine und Botenstoffe produzieren können. Wegen einer durchschnittlichen Lebenszeit von 100 Tagen muss also für das Therapieansprechen auf das «natürliche» Absterben dieser Zellen gewartet werden. Daher ist zu erklären, dass in weiteren Studien nach 10 Wochen ein deutlich verbesserter Effekt von Vedolizumab im Vergleich zum 6 Wochen Intervall zu beobachten war (7,29). Daher muss Vedolizumab ggf. mit einer Steroid Therapie zur Remissionsinduktion kombiniert werden. Die Real-Life-Erfahrungsdaten aus Deutschland und Frankreich sowie den USA sprechen dafür, dass ein positiver Effekt in über 70% der Patienten erreicht werden kann (7). In der Zukunft ist mit der Zulassung weiterer Integrin-Hemmer zu rechnen.

ABB. 2

Eine Reihe von oralen Medikamenten wird derzeit für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa entwickelt. Zu ihnen gehören JAK Inhibitoren wie Tofacitinib (Abbildung aus: (23))



Ustekinumab (Stelara®) für den Morbus Crohn

Für Ustekinumab, einem Antikörper gegen den Entzündungsbotenstoff Interleukin-12 bzw. Interleukin 23 wurden bereits vor 7 Jahren erstmalig eine Wirkung bei Patienten mit MC nachgewiesen (27). Dies konnte kürzlich in Studien mit höherer Dosierung bestätigt werden (10). Stelara® führt zu einer Remissionsinduktion bei MC, vor allem, wenn es initial intravenös angewendet wird (10). In den aktuellen Studien wurde Stelara® in einer Konzentration von 6 mg/kg Körpergewicht zunächst intravenös eingesetzt (10). Die Remissionserhaltung wurde mit 130 mg oder 90 mg subkutan alle 8 Wochen durchgeführt. Die Erhaltungstherapie mit Ustekinumab führte im Vergleich zu Placebo zu deutlich höheren klinischen Remissionsraten (41,7% vs. 27,4%, p=0,03) und klinischen Ansprechen (69,4% vs. 42,5%, p < 0,001) nach 22 Wochen (10). Schwere Infektionen traten bei 7 Patienten (6 Patienten mit Ustekinumab) während der Induktion und 11 Patienten während der Remissionserhaltung (4 Patienten mit Ustekinumab) auf (10). Stelara® scheint also keine sehr starke immunsuppressive Wirkung zu haben. In Europa ist Stelara® bereits für Patienten mit MC zugelassen, in der Schweiz wird die Zulassung im laufenden Jahr erwartet. Weitere Antikörper gegen Interleukin-23 sind in der klinischen Testung. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass Ustekinumab nicht die einzige Substanz aus der Familie der IL23 Inhibitoren bleibt, die für den Morbus Crohn und gegebenenfalls für die Colitis ulcerosa zugelassen wird.

Janus Kinase (JAK) – Inhibitoren bei Colitis ulcerosa (und ev. auch M. Crohn?)

Für den JAK-Inhibitor Tofacitinib liegen positive Daten aus einer Phase II Studie bei Colitis ulcerosa vor (28). Ein klinisches Ansprechen wurde nach 8 Wochen bei 32%, 48%, 61% und 78% der Patienten mit einer Dosis von 0,5 mg (p=0,39), 3 mg (p=0,55), 10 mg (p=0,10) und 15 mg (p < 0,001) verglichen mit Placebo (42%) beobachtet (28). Als Nebenwirkung wurde vor allem eine dosi-

sabhängige Zunahme des HDL-Cholesterins beobachtet. Auch eine Zulassungsstudie (Phase III) ist nun erfolgreich abgeschlossen und belegt eine signifikante Wirkung für Tofacitinib. Bemerkenswert an den Resultaten war zudem, dass die Effektivität bei Patienten mit TNF-Vorbehandlung ebenbürtig war, wohingegen nahezu alle neuen therapeutischen Ansätze gerade in dieser traditionell schwieriger zu behandelnden Patientengruppe eine gegenüber anti-TNF-naïven Patienten zum Teil deutlich geringere Effektivität aufweisen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass es als orales Medikament in der nahen Zukunft für die Patienten mit CU zur Verfügung stehen wird. Besonders ist, dass es als orales Medika-

ment eingenommen werden kann (Abb. 2).

Für die Rheumatoide Arthritis ist Tofacitinib (Xeljanz®) bereits zugelassen und es bestehen positive Praxiserfahrungen. Die Wirkung scheint schneller einzutreten als bei Azathioprin, die Immunsuppression ist weniger ausgeprägt und es werden weniger Infektionen beobachtet. Eine Zulassung für Tofacitinib ist möglicherweise für 2017 zu erwarten. Weitere JAK Kinase Inhibitoren befinden sich in der klinischen Entwicklung, einige von diesen auch für den MC.

PD Dr. med. Luc Biedermann

Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
gerhard.rogler@usz.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Therapie mit anti-TNF-Antikörpern ist bei chronischen entzündlichen Darmkrankheiten mittlerweile fest etabliert. Patienten sollten vor Therapiebeginn hinsichtlich einer latenten Tuberkulose mittels TIGRA getestet werden
- ◆ Die Colitis ulcerosa ist jetzt auch einer peroralen topischen Steroidtherapie zugänglich. Mit der MMX Galenik wird Budenosid im ganzen Colon freigesetzt
- ◆ Die Zulassung des Integrinhemmers Vedolizumab stellt erst den Beginn einer Fülle von medikamentösen Therapieoptionen dar, bei welchen in den nächsten Monaten bzw. Jahren mit einer Zulassung gerechnet werden darf, wie z.B. den Janus-Kinase Inhibitoren, anti Interleukin (12/23 – Antikörpern, Sphingosin-1-Rezeptor-Modulatoren und anderen small-molecules (Mongersen u.A.)

Literatur:

1. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG (2003) Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003459
2. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H et al. (2000) Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 118:1025-1030
3. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P et al. (2016) The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*
4. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP et al. (1990) 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 85:1079-1082
5. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 6:965-990
6. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. (2012) Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 6:991-1030
7. Dulai PS, Singh S, Jiang X et al. (2016) The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 111:1147-1155
8. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. (1995) Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 332:292-297
9. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369:699-710
10. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C et al. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 375:1946-1960
11. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. (1997) Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 11:1053-1057
12. Gionchetti P, Venturi A, Rizzello F et al. (1997) Retrograde colonic spread of a new mesalazine rectal enema in patients with distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 11:679-684
13. Gomollon F, Dignass A, Annese V et al. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 11:3-25
14. Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. (2012) Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 380:1909-1915
15. Lemann M, Mary JY, Colombel JF et al. (2005) A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 128:1812-1818
16. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. (2012) Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 107:1409-1422
17. Marshall JK, Irvine EJ (1995) Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 9:293-300
18. Marshall JK, Irvine EJ (1997) Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 40:775-781
19. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH et al. (2010) Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004115
20. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW et al. (1996) Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8:549-553
21. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. (1994) Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 35:360-362
22. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. (1995) Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 30:699-706
23. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2017) Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut* 66:199-209
24. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C et al. (1997) A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 92:1867-1871
25. Sandborn WJ, Danese S, D'Haens G et al. (2015) Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther* 41:409-418
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 369:711-721
27. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al. (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 367:1519-1528
28. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al. (2012) Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 367:616-624
29. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P et al. (2014) Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 147:618-627 e613
30. Travis SP, Danese S, Kupcinskis L et al. (2014) Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 63:433-441
31. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J et al. (1996) Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 10:327-332