

Therapie der Colitis ulcerosa

Was ist neu, was bleibt?

In der Behandlung der Colitis ulcerosa wächst das Arsenal bei den Biologika stetig. Dazu gehören unbestritten die TNF-Hemmer, bei denen man über eine lange Erfahrung verfügt und die einige weitere Vorteile aufweisen. Die inzwischen verfügbaren Biologika aus den neuen Substanzklassen der Januskinasememmer, Antiintegrine und Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren haben ebenso ihren Stellenwert.



Maria Abreu

In der Therapie der Colitis ulcerosa stehen unter den Biologika einige Substanzklassen zur Verfügung. Gemäss den Leitlinien der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) sollen zur Remissionsinduktion bei einem Schub mit leichter bis mässiger Aktivität erst Mesalazin, bei fehlender Remission Budesonid (MMX) oder rektale Steroide eingesetzt werden. Zur Remissionserhaltung bei Rezidiven folgt dann der Einsatz mit Biologika. Zur Remissionsinduktion bei einem Schub mit schwerer Aktivität kommen Biologika bei einem steroidrefraktären oder bei einem steroidabhängigen Verlauf zum Einsatz (1).



Laurent Peyrin-Biroulet

Neuere und ältere Biologika

Zu den neueren Biologika zählt die Klasse der Januskinase-(JAK-)Hemmer, wozu Tofacitinib gehört, das für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen ist. Weitere, in anderen Indikationen verwendete JAK-Hemmer wie Filgotinib, Upadacitinib und Baricitinib sind für die Therapie der Colitis ulcerosa noch in klinischer Erprobung. Die einzelnen JAK-Hemmer zeichnen sich durch unterschiedliche Selektivität auf die verschiedenen JAK-Isoformen aus, was auch Einfluss auf die Dosierung habe, berichtet Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, Nancy (F), an der United European Gastroenterology Week in Wien.



Tim Raine

Von der Klasse der Antiintegrine beziehungsweise Integrin antagonistischen werden derzeit Vedolizumab in der Indikation Colitis ulcerosa verwendet, berichtete Tim Raine, Cambridge

University Hospitals (UK). In der GEMINI-1-Studie (2) konnte die Überlegenheit von Vedolizumab i.v. über Plazebo in der Induktionstherapie der Remissionserhaltung gezeigt werden, und die Phase-IV-Studie VISIBLE belegte die Remissionserhaltung mit beiden Applikationsformen i.v. und s.c. nach der Induktionsphase (3). Eine weitere Studie verglich die Remissionsraten einer Vedolizumab- versus einer Adalimumabtherapie nach 52 Wochen. Die Raten an klinischer

Remission und endoskopischer Verbesserung waren unter Vedolizumab signifikant grösser, nicht aber die kortikosteroidefreie klinische Remission (4).

Eine weitere Substanzklasse sind die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (S1PR), worunter Ozanimod für die Therapie der Colitis ulcerosa zugelassen ist. Auch damit konnte in den ersten 10 Wochen eine höhere Rate an klinischer Remission, klinischem Ansprechen, endoskopischer Verbesserung und Mukosaheilung als unter Plazebo erzielt werden (5), was in der Erhaltungsphase von 1 Jahr anhielt (5). Vor der Einleitung einer Therapie mit Ozanimod sollte allerdings bei allen Patienten ein EKG durchgeführt werden, weil es zu Beginn zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz kommen kann. Patienten mit einer geringen Ruhefrequenz sollten zusätzlich zur Dosisitration bei Erstgabe während 6 Stunden auf eine allfällige Bradykardie überwacht werden (6).

TNF-Hemmer: alt, aber ungeschlagen

TNF-Hemmer hätten nicht nur den Vorteil der langjährigen Erfahrung mit ihrem Einsatz, sie seien in allen Stadien der Colitis ulcerosa von mild bis schwer einsetzbar, und sie wirkten schnell, erklärte Prof. Maria T. Abreu, Director Crohn's & Colitis Center, University of Miami Health System (USA), zudem hätten sie aufgrund ihrer Wirkungsweise auch bei extraintestinalen Begleiterkrankungen der Colitis ulcerosa einen Einfluss.

Bei biologikanaiven Patienten empfehlen die Clinical Practice Guidelines der American Gastroenterological Association (AGA) die Verwendung von Infliximab oder Vedolizumab, alternativ Adalimumab (7). Bei Patienten, die nicht auf Infliximab angesprochen haben, kommen Ustekinumab oder Tofacitinib zum Einsatz, alternativ dazu Vedolizumab oder Adalimumab (7).

Gemäss einer Netzwerk-Metaanalyse rangierte Infliximab bei biologikanaiven Patienten in der Auswertung am höchsten bezüglich Remissionsinduktion und endoskopischer Verbesserung. Bei Patienten mit vormaliger TNF-Therapie waren hinsichtlich der klinischen Remission Ustekinumab und Tofacitinib platziert. In Bezug auf das Infektionsrisiko ist dieses unter Vedolizumab am geringsten, gefolgt von Ustekinumab. Bei Golimumab und Tofacitinib ist es erhöht (8).

Übersicht über Pharmakologika bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) (Auswahl)

	Substanz	Handelsname	IBD-Indikation	Weitere Indikationsgebiete
TNF-Hemmer	Adalimumab	Abrilada®, Amgevita, Hukyndra®, Hullo®, Humira®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®	Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	Rheumatologie, Dermatologie
	Infliximab	Inflectra®, Remicade®, Remsima®	Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	Rheumatologie, Dermatologie
	Golimumab	Simponi®	Colitis ulcerosa	Rheumatologie, Dermatologie
IL-Hemmer	Ustekinumab	Rinvoq®	Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	Dermatologie
Integrinantagonist (small molecule)	Vedolizumab	Entyvio®	Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	
Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator (Immunmodulator, small molecule)	Ozanimod	Zeposia®	Colitis ulcerosa	Multiple Sklerose
JAK-Hemmer (small molecule)	Upadacitinib	Rinvoq®		Rheumatologie, Dermatologie
	Tofacitinib	Xeljanz®	Colitis ulcerosa	Rheumatologie, Dermatologie
	Filgotinib	n.n. in CH		
Antientzündativa	Mesalazin (5-ASA)	Asacol®, Mezavant®, Pentasa®, Salofalk®, Yaldigo®	Colitis ulcerosa	
Kortikosteroide	Budesonid	Budenid®, Budenofalk®, Cortiment®, Entocort®	Colitis ulcerosa	
Immunsuppressiva	Azathioprin		Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	Rheumatologie, Dermatologie

Quelle: swissmedicinfo.ch

Ein weiterer Vorteil ist die dosisabhängige Wirkung der TNF-Hemmer. Bei einem höheren Talspiegel im Gegensatz zu einem tiefen Talspiegel kommt es zur endoskopischen und histologischen Heilung in der Erhaltungstherapie, wie eine Untersuchung mit Infliximab zeigte (9). Um von dieser Wirkung profitieren zu können, empfiehlt die Expertin die Messung der Talspiegel. Zur stabilen Erhaltung von einmal erreichten hohen Talspiegeln rät die amerikanische Gastroenterologin weiter, eher die Verabreichungsintervalle zu verkürzen als die Dosis zu erhöhen und damit einer möglichen Antikörperbildung keinen Vorschub zu leisten.

Ein weiterer Vorteil der TNF-Hemmer sei ausserdem der im Vergleich zu anderen Biologika günstige Preis. Bei all diesen Vorteilen sorgten sich die Patienten jedoch nicht um das bekanntermassen erhöhte Infektionsrisiko als Nebenwirkung, sondern vielmehr um ein mögliches Lymphomrisiko, das in den elektronischen Medien prominent behandelt ist. Dieses Lymphomrisiko unter TNF-Hemmern sei gemäss einer französischen Untersuchung jedoch nur leicht höher als ohne TNF-Therapie (0,32/1000 Patientenjahre), rückte Abreu die Relationen zurecht (10). ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Therapy update in Colitis ulcerosa». United European Gastroenterology Week (UEGW), 9. bis 11. Oktober 2022, in Wien.

Referenzen:

1. Therapie-Algorithmen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). 2022. Falk Foundation.
2. Feagan BG et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.
3. Sandborn WJ et al.: Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3):562-572.e12.
4. Sands BE et al.: Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215-1226.
5. Sandborn WJ et al.: Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280-1291.
6. Fachinformation Zeposia®. www.swissmedicinfo.ch. Letzter Abruf: 30.11.2022.
7. Feuerstein JD et al.: AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1450-1461.
8. Singh S et al.: First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2179-2191.e6.
9. Papamichael K et al.: Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):478-484.
10. Lemaître M et al.: Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with Inflammatory bowel disease. *JAMA.* 2017;318(17):1679-1686.