

Aktuelle Therapieempfehlungen bei Colitis ulcerosa

Neben Biologika behalten auch alte Substanzen ihren Stellenwert

Die therapeutischen Optionen für Colitis-ulcerosa-Patienten konnten in den vergangenen zwanzig Jahren durch die Zulassung einiger Biologika erheblich verbessert werden. Daneben sind jedoch auch mehrere zum Teil recht alte Substanzen in Verwendung, die sich bei Patienten mit leichter oder moderater Erkrankung gut bewähren und nach wie vor ihren festen Platz im Therapiealgorithmus der Colitis ulcerosa haben.

Reno Barth

Mesalazin (5-ASA) ist nach wie vor erste Wahl in der Therapie bei Colitis ulcerosa: «5-ASA wird seit Jahrzehnten erfolgreich in der Behandlung milder bis moderater entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzt und ist nach wie vor eine fundamentale Strategie, sowohl als Induktions- als auch als Erhaltungstherapie der Colitis ulcerosa», sagte Prof. Dr. Axel Dignass vom Agaplesion-Markus-Krankenhaus, Frankfurt am Main, an der United European Gastroenterology Week in Wien. Darüber hinaus hat 5-ASA den Vorteil, dass es nicht nur oral, sondern auch lokal eingesetzt werden kann. «Die rektale Applikation von Mesalazin ist nach

scher Therapie zu verhindern. Die aktuellen Guidelines der ECCO halten fest, dass der Einsatzbereich von 5-ASA bei Morbus Crohn limitiert ist (2). Dignass wies jedoch darauf hin, dass in der klinischen Praxis ein hoher Prozentsatz der Crohn-Patienten dennoch mit 5-ASA behandelt werde und die Ergebnisse im Alltag besser sein könnten, als die kontrollierten Studien erkennen lassen.

Bei der Behandlung von Colitis-ulcerosa-Patienten schneidet Mesalazin (Asacol®, Asazine®, Pentasa®, Salofalk®) in den Metaanalysen besser ab als Placebo, und Studien belegen sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie konstant seine signifikante Überlegenheit gegenüber einem Scheinmedikament (3, 4). Darum sei Mesalazin, sowohl in oraler als auch topischer Form, die erste Wahl bei leichter bis moderater Erkrankung, also bei der grossen Mehrheit der Patienten (5), erläuterte Dignass: «Wir sehen die schweren Fälle, die Biologika benötigen, in den Studien und Fallberichten, aber im Alltag sind sie glücklicherweise die Minderheit.»

Trotz des bekannten Nutzens zeigen Studiendaten auch, dass 5-ASA (vor allem in topischer Form) bei vielen Patienten entgegen der Indikation nicht verschrieben, zu niedrig dosiert oder von den Patienten nicht genommen

wird. Letzteres gilt vor allem für die Erhaltungstherapie bei weitgehend asymptomatischen Patienten. Das hat Folgen, denn ein erhöhtes Flare-Risiko infolge fehlender Adhärenz wurde in Studien nachgewiesen (6). Besonders gefährdet seien, so Dignass, junge, berufstätige Menschen, die ihr Medikament 3-mal täglich nehmen sollen. Mesalazinpräparate zur 1-mal täglichen Anwendung haben potenziell Vorteile hinsichtlich der Adhärenz. Die Überlegenheit eines 5-ASA-Präparats zur 1-mal täglichen Einnahme im Vergleich zu 2-mal täglich 5-ASA wurde bereits in Studien mit Colitis-ulcerosa-Patienten in Remission nachgewiesen (7).

Auch der Einsatz von «E-Health» hat sich für die Verbesserung der Compliance bewährt. So zeigte eine dänische Studie, dass ein internetbasiertes Training nicht nur die Adhärenz, sondern auch das Ergebnis einer Therapie mit 5-ASA substantiell verbesserte (8). Nicht zuletzt zeigte sich in mehreren retrospektiven Studien eine chemopräventive Antitumorwirkung des Mesalazins (9). Prospektive Studien gibt es dazu jedoch nicht, und diese sind künftig auch nicht zu erwarten: «Wir werden wohl nie eine prospektive, klinische Studie zu dieser Frage sehen, aber die deutliche Mehrzahl der verfügbaren retrospektiven Studien zeigt, dass unter Therapie mit 5-ASA weniger Dysplasien und Karzinome auftreten», sagte Dignass.

Schwindet der Stellenwert der Thiopurine?

Eine weitere seit Langem gegen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eingesetzte Substanzgruppe sind die immunmodulierenden Thiopurine. Für deren Einsatz bei Morbus Crohn gebe es, so Dr. Iris Dotan vom Sourasky Medical Center in Tel Aviv, reichlich Evidenz,

Mesalazin ist erste Wahl bei Colitis ulcerosa, wird aber zu selten verschrieben.

wie vor die wirksamste Strategie in der Behandlung der distalen Colitis ulcerosa», sagte Dignass.

Bei Morbus Crohn spielt 5-ASA hingegen keine so wichtige Rolle. Dignass verwies auf Daten aus Studien und Metaanalysen, die lediglich einen geringen Effekt in definierten Subgruppen der Crohn-Patienten-Population erkennen lassen (1). So kann 5-ASA verwendet werden, um Rezidive nach chirurgi-

die eine gute Wirksamkeit sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie belege. Thiopurine können in dieser Indikation zur Mukosahheilung führen, Operationen verhindern und den Steroidbedarf reduzieren.

Bei der Colitis ulcerosa ist die Datenlage deutlich schlechter, zumal hauptsächlich ältere Studien von eingeschränkter Qualität und mit kleinen Patientenzahlen verfügbar sind. Folglich wird über den Einsatz der Thiopurine bei Colitis ulcerosa noch kontrovers diskutiert (10). Im Gegensatz zu Mesalazin sind die Nebenwirkungen der Thiopurine potenziell problematisch. Nebenwirkungen führen bei 10 bis 30 Prozent der Patienten zum Therapieabbruch. Die Dosis muss an das Körpergewicht angepasst werden, wobei Dotan von einer langsamen Titration abriet, da diese die Unverträglichkeiten nicht reduziere, dafür aber den Eintritt der Wirkung verzögere.

Thiopurine sind bei Colitis ulcerosa nicht so wirksam wie bei Morbus Crohn.

Für Azathioprin, das meistverwendete Thiopurin, liegt diese Dosis bei 2 bis 3 mg pro kg Körpergewicht und Tag. Im Falle schwerer Nausea kann die Dosis auf 2-mal tägliche Einnahmen aufgeteilt werden. Ein relativ engmaschiges Monitoring ist erforderlich, das inklusive Blutbild und Leberwerten in den ersten 2 bis 3 Monaten der Therapie alle 2 Wochen erfolgen sollte, danach alle 3 bis 6 Monate über den gesamten Verlauf der Therapie hinweg. Grosse Metaanalysen zeigen, dass sich Thiopurine bei Colitis ulcerosa gut zur Erhaltungstherapie und weniger gut zur Induktionstherapie eignen (11). Eine Kombinationstherapie mit Azathioprin und 5-ASA erhöht bei Colitis ulcerosa die Wirksamkeit im Vergleich zur Azathioprinmonotherapie nicht, verstärkt aber die Nebenwirkungen (12). In aktuellen Therapiealgorithmen wird Thiopurinen ein Platz zwischen 5-ASA und dem kurzfristigen Einsatz von Steroiden auf der einen und den Biologika auf der anderen Seite zugeordnet. Gegenwärtig verliert diese Position allerdings angesichts der Erfahrungen mit Biologika und deren leichterem Verfüg-

barkeit an Bedeutung, wofür vor allem das Nebenwirkungsprofil der Thiopurine verantwortlich ist.

Problematisch in diesem Zusammenhang sind bestimmte toxische Metaboliten der Thiopurine. Gefährliche Nebenwirkungen wie Pankreatitis oder Schädigung des Knochenmarks kommen ebenso vor wie schwere Infektionen oder Lymphome. Höheres Patientenalter ist ein Risikofaktor für das Auftreten dieser Nebenwirkungen. Die Patienten sind laut einer aktuellen Umfrage über diese Gefahren informiert und wollen in die Therapieentscheidungen einbezogen werden (13). Azathioprin wird von den Patienten als besonders riskant eingestuft. Im klinischen Alltag sind rund ein Drittel der Patienten, denen Immunmodulatoren verschrieben werden, nicht adhärent (14).

Kombinationstherapie verhindert neutralisierende Antikörper

Potenziell bedeutsam ist Azathioprin, so Dotan, allerdings als Kombinationspartner für Anti-TNF-alpha-Biologika, da die zusätzliche Immunsuppression die Immunogenität des Biologikums und damit die Bildung neutralisierender Antikörper verhindert. Für die Kombination von Azathioprin und Infliximab konnte eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu beiden Monotherapien demonstriert werden (15). «Darüber hinaus vermuten wir allerdings auch, dass Thiopurine und Anti-TNF-Therapien synergistische Wirkmechanismen haben. Obwohl die Kombination von Immunmodulatoren und Biologika in den Leitlinien nicht spezifisch empfohlen wird, kann man sie dennoch in Betracht ziehen, um die Wirksamkeit der Therapie zu verbessern», sagte Dotan.

Generell haben die konventionellen Immunmodulatoren im Vergleich zu den Biologika in letzter Zeit an Bedeutung verloren, Therapiealgorithmen wurden entsprechend angepasst. Evidenz aus kontrollierten Studien besteht für Infliximab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®), Adalimumab (Humira®) und Vedolizumab (Entyvio®) als First-Line-Biologika bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Für Golimumab (Simponi®) wurde eine Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa und für Certolizumab-Pegol (Cimzia®) eine solche bei Morbus Crohn nachgewiesen (16).

Vedolizumab oder TNF-Hemmer?

Der Integrininh inhibitor Vedolizumab stellt eine eigenständige Alternative zu den Anti-TNF-Therapien dar. Vedolizumab blockiert selektiv $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, das vor allem auf der Oberfläche aktivierter Lymphozyten exprimiert wird. In der Folge sind diese nicht mehr in der Lage, an MAdCAM-Rezeptoren anzudocken und ins Gewebe zu gelangen. Die Wirkung von Vedolizumab bleibt weitgehend auf den Darm beschränkt und führt nicht zu systemischen immunsuppressiven Effekten. In der Praxis stelle sich nun die Frage, wann Vedolizumab und wann ein Anti-TNF-Biologikum zum Einsatz kommen solle, sagte Prof. Dr. Gert Van Assche von der Universität Leuven. Zu dieser Frage ist die Evidenz mangels Vergleichsdaten mehr als dünn. Van Assche wies darauf hin, dass Vedolizumab ungeachtet der intravenösen Applikation eine etwas langsamer einsetzende Wirkung haben dürfte. Er würde Vedolizumab den Vorzug geben bei Patienten mit überstandener extraintestinaler Krebserkrankung und rekurrenden Infektionen. Auch bei Patienten, die auf eine Anti-TNF-Therapie nicht adäquat angesprochen haben, wäre ein Wechsel des Wirkmechanismus eine naheliegende Option. Im Gegensatz dazu wäre eine schwere steroidrefraktäre Colitis ulcerosa eine typische Indikation für hoch dosiertes Infliximab. Auch bei komplexen perianalen Fisteln würde van Assche Infliximab vorziehen. Ebenso wäre bei Auftreten extraintestinaler Manifestationen der Erkrankung eine Anti-TNF-Therapie naheliegend. Van Assche: «Man muss allerdings betonen, dass diese Empfehlungen ausserhalb der Evidenz aus klinischen Studien gegeben werden und weitgehend auf dem besonderen Wirkmechanismus von Vedolizumab beruhen, das ausserhalb des Darms keine Wirkung entfaltet.» ❖

Reno Barth

Quelle: United European Gastroenterology Week 2016, Session: «Management of ulcerative colitis: Current and future treatment», am 16. Oktober 2016 in Wien.

Literatur online unter www.arsmedici.ch

Literatur:

1. Steinhart AH et al.: Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(12): 1389–1399.
2. Gomollón F et al.: 3. EUROPEAN Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2016; Sep 22. pii: jiw168., epub ahead of print.
3. Wang Y et al.: Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD000543.
4. Wang Y et al.: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5:CD000544.
5. Dignass A et al.: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6:991–1030.
6. Kane S et al.: Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114(1): 39–43.
7. Dignass A et al.: Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(7): 762–769.
8. Elkjaer M et al.: E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided «constant-care» approach. *Gut* 2010; 59(12): 1652–1661.
9. Velayos FS et al.: Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6): 1345–1353.
10. Goldberg R, Irving PM: Toxicity and response to thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(7): 891–900.
11. Timmer A et al.: Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5:CD000478.
12. Mantzaris GJ et al.: A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 1122–1128.
13. Thompson KD et al.: Patients with ulcerative colitis are more concerned about complications of their disease than side effects of medications. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(4): 940–947.
14. Campos S et al.: Inflammatory bowel disease: adherence to immunomodulators in a biological therapy era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(11): 1313–1319.
15. Panaccione R et al.: Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(2): 392–400.
16. Bressler B et al.: Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148(5): 1035–1058.