

Medikamentöse Behandlung aktiver chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Zusammenfassung

Mehr als 150.000 Menschen leiden in Deutschland an einem Morbus Crohn oder an einer Colitis ulcerosa. Die vorliegende Arbeit gibt für den Nicht-Gastroenterologen eine Übersicht über die medikamentösen Behandlungsoptionen bei aktiver Erkrankung. Grundprinzip der Behandlung der passager oder chronisch aktiven Erkrankung ist die Unterdrückung des Immunsystems. Glukokortikoide haben den entscheidenden Fortschritt in Richtung Normalisierung der Lebenserwartung gebracht. Weitere immunmodulatorisch wirkende Substanzen kamen dazu, insbesondere in den letzten zwei Jahrzehnten die Therapie mit Antikörpern. Neben der Kontrolle von Häufigkeit und Schwere von Erkrankungsschüben sind heute mukosale Heilung und die Verminderung von Operationsindikationen bzw. der Kolektomierate Behandlungsziele. Die Therapie chronisch aktiver Verläufe bleibt aber für Arzt und Patient ein schwieriges Problem mit wiederholten Präparatewechslern. Die chronische Immunsuppression bedarf aufgrund des breiten Spektrums an Nebenwirkungen (und der hohen Kosten) der Betreuung durch den erfahrenen Arzt mit vorbereitenden Untersuchungen, prophylaktischen Maßnahmen und kontinuierlicher Überwachung.

Rosien, U.

Abstract

More than 150,000 humans in Germany suffer from Crohn's disease or ulcerative colitis. An overview of options of drug treatment in case of active illness is given for the non-gastroenterologist. Basic principle of the treatment of transient or chronically active illness is the suppression of the immune system. In the fifties of the last century glucocorticoids have brought a fundamental improvement to normalisation of life expectancy. Since then other modulators of the immune system have been developed, in particular in the last two decades with the implementation of antibodies. Apart from the control of episodes of illness mucosal healing is a new target of treatment which may decrease the need for resections in Crohn's disease and colectomy in ulcerative colitis. However, the treatment of chronically active disease remains an uphill job for doctors and patients with need for repeated changes in medication. Due to a wide spectrum of serious side effects (and high costs) treatment with immunomodulators should be conducted by experienced doctors with preparative investigations, prophylactic measures and continuous supervision.

Epidemiologie

Mehr als 150.000 Menschen sind in Deutschland an einer Colitis ulcerosa (CU) oder einem Morbus Crohn (MC) erkrankt, die unter dem Begriff chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) zusammengefasst werden. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr; eine Erstmanifestation ist aber in jedem Lebensalter möglich. Männer und Frauen sind etwa gleich betroffen. Es besteht eine familiäre Häufung. Eine wachsende Zahl genetischer Determinanten ist identifiziert (aber bislang für den klinischen Alltag ohne Bedeutung). Die Erkrankungen korrelieren mit Bildungsgrad und Lebensstandard und sind mit anderen autoimmunologischen Erkrankungen assoziiert, z. B. (autoimmuner) Pankreatitis oder primär sklerosierender Cholangitis (PSC). Manifestationen außerhalb des Intestinaltraktes betreffen u. a. Gelenke, Haut und Augen. Rauchen ist ein Risikofaktor für den MC, wer nicht geraucht hat oder mit dem Rauchen aufgehört hat, trägt ein höheres Risiko für die CU bzw. jeweils für eine Aktivitätssteigerung der Erkrankungen.

Klinik und Diagnose

Die CU ist eine Erkrankung des Dickdarms, die typischerweise unmittelbar am Analkanal beginnt und sich nach oral bis in das terminale Ileum ausdehnen kann. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Entzündungsmanifestation bei der CU ist für den MC ein segmentaler Befall charakteristisch, der den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann, und bei einem Teil der Patienten mit Fisteln und Abszessen, oft perianal, assoziiert ist. Beide Erkrankungen verlaufen schubweise mit großen Unterschieden sowohl in der Erkrankungsaktivität als auch im intraindividuellen Langzeitverlauf. Neben der Erkrankungsaktivität kann sich auch das Manifestationsmuster im Verlauf der Erkrankung ändern. Obwohl sich typische Erscheinungsformen der beiden Entitäten beschreiben lassen, ist eine sichere Unterscheidung durch Endoskopie, Histologie und Schnittbildgebung bei jedem zehnten Betroffenen nicht möglich.

Verlauf

Etwa die Hälfte der Erkrankungen verlaufen aktiv mit anhaltender Aktivität oder immer wiederkehrenden Erkrankungsschüben. Vor der Einführung der Kortisontherapie in den fünfziger Jahren hatte die CU eine Mortalität von über 50 % innerhalb der ersten Erkrankungsjahre. Unter der heutigen Therapie unterscheidet sich das gesamte Überleben nicht von der Allgemeinbevölkerung, obwohl CU-Patienten mit langjährig aktiver Erkrankung und ausgedehntem Dickdarmbefall ein signifikant erhöhtes Kolonkarzinomrisiko tragen und die immunsuppressive Therapie das Risiko bösartiger Erkrankungen steigern kann. Die Schwere der Erkrankung bis hin zum toxischen Megakolon als akute Notfallindikation und die Ausbildung höhergradiger neoplastischer Veränderungen erfordern bei einem Teil der Patienten mit CU eine Kolektomie (idealerweise verbunden mit einem Ileoanalen Pouch). Ein großer Teil der Patienten mit MC müssen im Verlauf der Erkrankung (meist mehr als einmal) aufgrund von Stenosen, Fisteln oder Abszessen operiert werden. Während die Patienten mit CU nach Kolektomie als geheilt gelten (auch hier gibt es Ausnahmen) ist der MC chirurgisch nicht sanierbar.

Therapie

Übersicht

Bei umschriebener Erkrankungsmanifestation mit geringer bis mäßiger Aktivität kann mit topischen Substanzen erfolgreich therapiert werden (s. u.). Ausgedehntere Manifestationen und/oder schwere Erkrankungsaktivität erfordern eine systemische Therapie und ggf. eine stationäre Behandlung.

Das mit Einführung der Kortisontherapie etablierte **Grundprinzip einer Immunsuppression** zur Behandlung der ausgedehnten und/oder aktiven CED ist bezogen auf das Überleben der Patienten mit aktiver Erkrankung eine Erfolgsgeschichte in der Medizin. Zudem senkt eine erfolgreiche Immunsuppression das Karzinomrisiko bei ausgedehntem Dickdarmbefall. Trotzdem ist es in den ersten 50 Jahren dieses Behandlungsprinzips nicht gelungen, die Wahrscheinlichkeit von Operationen und Krankenhausaufenthalten im langfristigen Verlauf entscheidend zu senken. Mit Einführung der Antikörper und eines neuen Behandlungszieles, nämlich der Heilung der mukosalen Oberfläche, scheint hier erstmals

eine Verbesserung möglich. Trotzdem bleibt die Behandlungssituation gerade bei Erkrankten mit häufigen Schüben bzw. refraktärer entzündlicher Aktivität unbefriedigend. **In der mehrjährigen Anwendung** (die sich bei Kortison und Cyclosporin A allein aufgrund des Nebenwirkungsspektrums verbietet) **wird in der Regel bei nur ca. einem Drittel der mit einer Substanz behandelten Patienten ein schubfreier Verlauf erreicht**. Das bedeutet für die meisten Patienten mit aktiver Erkrankung, dass sie langfristig und mit verschiedenen immunsupprimierenden Substanzen (im weiteren Immunmodulatoren genannt) behandelt werden müssen.

Eine dauerhafte immunsuppressive Behandlung erfordert eine eingehende **Aufklärung** der Patienten über das breite Spektrum der Nebenwirkungen, eine vorbereitende **Diagnostik**, **prophylaktische Maßnahmen** und eine **regelmäßige ärztliche Beobachtung** der Patienten bezüglich unerwünschter Wirkungen:

Empfohlene Diagnostik vor/bei immunmodulativer Therapie:

- Tuberkulose (Tbc) (bei Erstdiagnose und erneut vor Anti-TNF-Therapie: Anamnese, Röntgen-Thorax, Interferon- γ -Release-Assay, z. B. QuantiFERON®-TB Gold IT Test)
- Virusdiagnostik: HIV, HAV, HBV, HCV, EBV
- Lebensstilberatung (Vermeidung von rohem Fleisch und Rohmilchprodukten)

Empfohlene Prophylaxe vor/bei immunmodulativer Therapie:

- HBV-Impfung, HAV-Impfung
- HBs-Ag-Carrier sowie HBV-DNA-positive Patienten sollten eine prophylaktische Behandlung mit einem Nukleosid-/Nukleotid-Analogon erhalten
- HIV-positive Patienten entsprechend der geltenden Leitlinien behandeln
- jährliche Influenza-Impfung mit tetravalentem, inaktiviertem Impfstoff
- Pneumokokken-Impfung, mit Auffrischung alle fünf Jahre sofern Immunsuppression fortbesteht
- VZV-Impfung (bei negativer Anamnese und Serologie, jedoch spätestens drei Wochen vor der Immunmodulation, frühestens sechs Monate danach)
- HPV-Impfung bei jungen Frauen (und Männern?)
- bei einer latenten Tbc sollte eine immunsuppressive Therapie frühestens drei Wochen nach Beginn einer antituberkulösen Chemoprophylaxe begonnen werden, TNF- α -Antikörper sind kontraindiziert
- Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe bei dreifacher Immunsuppression (Trimethoprim 160 mg und Sulfamethoxazol (= Cotrimoxazol) 800 mg dreimal pro Woche)

Die o. g. Empfehlungen zur Diagnostik und Impfprophylaxe zielen weniger auf die Komplikationen der Grunderkrankung als auf die Infektion oder Exazerbation unter der Immunmodulation.

Nach Beginn der immunmodulativen Therapie sollten folgende Kontrollen nach einer, zwei, vier, acht und zwölf Wochen und danach alle zwölf Wochen durchgeführt werden:

- Anamnese
- körperliche Untersuchung, resp. Infekt- bzw. Fokussuche

- Blutbild
- GPT
- S-Kreatinin/eGFR
- bei Oberbauchschmerzen die Lipase (insbesondere unter Azathioprin/6-Mercaptopurin)

Konsequenter Sonnenschutz und regelmäßige dermatologische Untersuchungen aufgrund des erhöhten Hautkrebsrisikos sind den Patienten unter einer Immunmodulation zu empfehlen, insbesondere wenn mehr als eine Substanz eingesetzt wird. Frauen unter Immunmodulation sollten ein regelmäßiges Zervixkarzinom-Screening wahrnehmen. Die Länge des Kontrollintervalls von einem Jahr ist aus der Transplantationsmedizin abgeleitet; spezifische Daten für die Immunsuppression bei CED gibt es nicht.

Kontraindikationen einer langfristigen Immunmodulation sind zu beachten (siehe Fachinformationen der Hersteller zu den einzelnen Präparaten); hierzu zählen insbesondere eine aktive Tuberkulose und schwere Infektionen.

5-Aminosalicylsäure (5-ASA/Mesalazin)

Mesalazin hemmt lokal die Zytokinsynthese, inhibiert die Chemotaxis und die Leukotriensynthese und wirkt als Radikalfänger.

Die Substanz wirkt topisch; die Wirksamkeit ist bei CU belegt, die Daten zum MC sind widersprüchlich. Nur bei CU wirkt Mesalazin remissionserhaltend und kann eine mukosale Heilung bewirken. Die Applikation erfolgt per os, als Klysmen oder Schaum (linksseitige Kolitis) und Suppositorien (Proktitis). Orale Präparate haben unterschiedliche Galenik:

- Ummantelung mit Eudragit (z. B. Claversal®, Salofalk®): Freisetzung bei pH-Anstieg > 6 und damit zu mehr als 75 % im Kolon
- Methylcellulose-umhüllte Mikrogranula (Pentasa®): Freisetzung zeitabhängig und weit aus überwiegend im unteren Gastrointestinaltrakt
- 5-ASA-Doppelmoleküle (Olsalazin, Dipentum®): Freisetzung erst durch bakterielle Spaltung und somit ausschließlich im Kolon
- Multi-Matrix-System (MMX-Mesalazin, Mezavant®), das durch einen viskösen Gelmantel zur Mesalazin-Freisetzung im gesamten Kolon führt

Die Präparate-Auswahl richtet sich nach dem Manifestationsort der Erkrankung im Darm. Die tägliche Einmaldosierung verbessert die Compliance.

In 15 % kommt es zu **Nebenwirkungen**: Durchfall (3 %), Kopfschmerzen (2 %), Übelkeit (2 %), Hautrötung (Rash, 1 %) und Thrombozytopenie (1 %). In Metaanalysen findet sich kein Unterschied der Häufigkeit dieser Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo. Interstitielle Nephritis und nephrotisches Syndrom kommen sehr selten als idiosynkratische Reaktion vor. Statistisch sind sie eher mit der Grunderkrankung als mit der Medikation assoziiert. **Bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung oder einer zusätzlichen nephrotoxischen Medikation sollte die Nierenfunktion regelmäßig überwacht werden.**

Glukokortikoide

Systemische Glukokortikoide (z. B. Prednison p.o. oder i.v.)

Systemische Glukokortikoide sind indiziert im akuten Erkrankungsschub bei CU und MC, bewirken aber keine Remissionserhaltung; ein Potenzial zur mukosalen Heilung ist nur bei CU gegeben.

Die **Nebenwirkungen** einer langfristigen Kortisontherapie (> drei Monate) sind zahlreich: Dysphorie, Schlaflosigkeit, Akne, arterielle Hypertonie, Haarausfall, Hirsutismus, Glukoseintoleranz/Steroiddiabetes, Gewichtszunahme mit Ödemen, Katarakt, Myopathie/Atrophie der autochtonen Muskulatur, Psychosen, Nebennierenrindeninsuffizienz, Osteoporose (beim MC durch Resorptionsstörungen für Vitamin D begünstigt), aseptische Hüftkopfnekrosen. **Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist eine langfristige oder wiederholte Kortisontherapie zu vermeiden.** Eine Kortisontherapie erfordert eine Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium, Vitamin D und gegebenenfalls Bisphosphonaten.

Topische Glukokortikoide

Budesonid ist derzeit das einzige topische Steroid mit klinischer Bedeutung. Es wird nur in geringem Umfang resorbiert und zu 90 % bei der ersten Leberpassage metabolisiert. Es kann rektal oder oral appliziert werden. Orale Präparate mit Eudragit-Ummantelung (z. B. bei Budenofalk®, Entocort®) wirken in Ileum und proximalem Kolon und sind zugelassen bei MC dieser Lokalisation mit geringer Erkrankungsaktivität. Multimatrix/MMX-Präparate (z. B. Cortiment®) wirken im gesamten Colon und sind zugelassen bei aktiver CU.

Nebenwirkungen sind bei kurzfristigem Einsatz im Vergleich mit systemischen Glukokortikoiden deutlich geringer, können sich bei mehrmonatiger Einnahme aber in gleicher Weise manifestieren.

Thiopurine

Azathioprin (z. B. Imurek®, Azafalk®) und sein Metabolit **6-Mercaptopurin** (z. B. Puri-Nethol®) hemmen die Purinsynthese und somit die Zellteilung. Sie sind indiziert bei kortisonabhängiger/refraktärer CED und können zu einer mukosalen Heilung führen. Die Applikation erfolgt per os, die maximale Wirkung tritt nach Wochen, oft erst nach drei bis sechs Monaten ein. Daher ist bis zum Wirkungseintritt in der Regel Immunmodulation mit einer weiteren Substanz (meist Kortison) notwendig. Bei erfolgreicher Unterdrückung von Erkrankungsschüben wird in der Regel über mindestens vier Jahre therapiert.

Wichtige und häufige **Nebenwirkungen** sind gastrointestinale Unverträglichkeit und/oder grippeähnliche Symptome (hier ist Wechsel von Azathioprin auf 6-Mercaptopurin sinnvoll). Bei Transaminasenanstieg (> Zweifache der Norm) oder Leukopenie (< 2500/μl) ist die Medikation zunächst zu beenden. Eine erneute Behandlung mit niedrigerer Dosis kann versucht werden. Besonders in der kombinierten Immunsuppression ist auf Lymphopenie zu achten. Allopurinol oder Febuxostat behindern den Abbau von Thiopurinen und können so schwere Leukopenien verursachen. Bei Induktion einer Pankreatitis ist die Medikation auf Dauer zu beenden. Die Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Enzymaktivität bestimmt die Abbaugeschwindigkeit der Thiopurine. Eine generelle Bestimmung vor The-

rapieeinleitung ist aufgrund der Seltenheit einer homozygoten Mutation nicht gerechtfertigt. Bei langfristig kombinierter, thiopurinhaltiger Immunsuppression gibt es bei Patienten mit CED – ähnlich wie bei Transplantierten – eine **Häufung von Lymphomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut**. Die Medikamentenkosten liegen in Abhängigkeit vom Körpergewicht bei ca. 500 Euro jährlich.

Calcineurinantagonisten

Cyclosporin A (Sandimmun®) hemmt die Transkription von Interleukin-2 in T-Lymphozyten. Eingesetzt wird parenteral appliziertes Cyclosporin ausschließlich in steroidrefraktären Situationen, bei denen aufgrund der Schwere der Erkrankung eine rasche Remission notwendig ist, um eine Kolektomie zu vermeiden, was nach Studienlage in 50–80 % kurzfristig gelingt. Die Dosis wird anhand der Serum-Talspiegel angepasst. Eine mukosale Heilung ist möglich. Nach Beendigung der Therapie kommt es rasch wieder zu einer Verschlechterung.

Wichtige Nebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, opportunistische Infektionen, Nephrotoxizität, Hypertrichose und neurologische Störungen. **Tacrolimus** (z. B. Prograf®) wird in ausgewählten steroidrefraktären Fällen beim MC und bei CU angewendet. **Die Anwendung der Calcineurinantagonisten bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung ist ein Off-Label-Use.**

Methotrexat

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist und hemmt die Zellteilung. Es wird in ausgewählten, steroidrefraktären Fällen von MC (in Einzelfällen auch CU) zur Remissionsinduktion und -erhaltung eingesetzt. Die Erfahrung bezüglich der Induktion einer mukosalen Heilung ist eingeschränkt. Zur Nebenwirkungsreduktion sollte auf die wöchentliche Methotrexatgabe die Einnahme von Folsäure (5 mg) erfolgen (nicht simultan, sondern mehrere Tage Abstand).

Wichtige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhö, Stomatitis, Haarausfall, Leukopenie, hepatische Fibrose, interstitielle Pneumonie sowie teratogene Wirkung. Chronische Leber- oder Lungenerkrankung stellen eine absolute und ein Diabetes mellitus, eine Adipositas oder eine Hypalbuminämie eine relative Kontraindikation dar. **Bei Niereninsuffizienz besteht eine deutliche Verstärkung der Toxizität! Die Anwendung von oralem Methotrexat bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung ist ein Off-Label-Use** (Hinweis: 50 mg/ml Methotrexat Injektionslösung hat eine Zulassung bei Morbus Crohn bei Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen.).

TNF-alpha-Blocker (TNF-alpha-Antikörper)

Antikörper gegen den Tumor-Nekrose-Faktor alpha hemmen die davon abhängigen Entzündungsprozesse und induzieren die Apoptose von Monozyten mit verminderter zellvermittelter Zytotoxizität aktivierter Immunzellen. Sie sind wirksam bei akutem Schub und zur Remissionserhaltung. Eine mukosale Heilung ist möglich. Anti-Drug-Antikörper können die Serumspiegel senken und zum sekundären Therapieversagen führen (beide Parameter können im Serum bestimmt werden).

Infliximab (Remicade[®], zugelassen bei MC und CU) ist ein chimärer Mensch-Maus-TNF-alpha-Blocker und der erste Antikörper, der zur Behandlung der CED eingeführt wurde. Es kann zur Bildung humaner antichimärer Antikörper führen mit Wirkungsverlust, anaphylaktischer Reaktion sowie zu serumkrankheitsähnlichen Reaktionen bei wiederholter Anwendung in größeren Abständen (mit pektanginösen Beschwerden, Luftnot, Hypotonie, Myalgie, Polyarthralgie, Ödemen, Urtikaria). Die Applikation erfolgt als Infusion. **Die Patienten sind während/nach der Applikation adäquat zu überwachen.** Eine entsprechende Notfallausstattung ist vorzuhalten. Die Jahrestherapiekosten liegen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Applikationsfrequenz bei 21.000 Euro.

Adalimumab (Humira[®], zugelassen bei MC und CU) und **Golimumab** (Simponi[®], zugelassen nur bei CU) sind humane, rekombinante monoklonale TNF-alpha-Blocker zur subkutanen Applikation (auch durch den Patienten). Antikörperbildung mit Wirkverlust ist möglich, aber keine anaphylaktische Reaktion durch antichimäre Antikörper. Die Jahrestherapiekosten liegen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Applikationsfrequenz bei 21.000 Euro.

Certolizumab Pegol (Cimzia[®]) ist ein pegyliertes Fab-Fragment eines rekombinanten, humanisierten, monoklonalen TNF-alpha-Blockers. Es ist von der EMA für Europa nicht zugelassen (Zulassung des Medikamentes in USA und Schweiz) und wird off-label gelegentlich als Reservetherapeutikum eingesetzt.

Seit 2015 sind die ersten **Biosimilars von TNF-alpha-Blockern** auf den Markt. Die Substanzen sind nicht strukturidentisch, scheinen aber die gleiche Wirksamkeit wie die Originalpräparate zu besitzen. Die Medikamentenkosten liegen bei Infliximab-Biosimilars in Abhängigkeit von Körpergewicht und Applikationsfrequenz bei ca. 13.000 Euro jährlich.

Die Beschreibung potenzieller **Nebenwirkungen** umfasst in den Fachinformationen der verschiedenen TNF-alpha-Blocker fünf bis zehn Seiten. **Sie können an dieser Stelle nur cursorisch dargestellt werden:** Häufig sind lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle. Relevant ist die Begünstigung von Autoimmunphänomenen (z. B. Lupus-ähnliche Hauterscheinungen) und das Auftreten opportunistischer Infektionen. Die manifeste Tuberkulose ist eine Kontraindikation, die latente eine Indikation für den Beginn einer Isoniazid (INH)-Prophylaxe vor Einleitung einer Therapie. An eine Tuberkulose sollte nach Therapiebeginn bei Zeichen eines pulmonalen Infektes gedacht werden, auch wenn Voruntersuchungen keinen Hinweis auf eine latente Infektion erbrachten. Die Kombination mit anderen Immunmodulatoren (Glukokortikoide, Thiopurinantagonisten, Calcineurinantagonisten, Methotrexat) steigert das Risiko schwerer bzw. opportunistischer Infektionen erheblich. Eine Häufung von Malignomen wird insbesondere bei der Kombination mit Thiopurinen beobachtet. Eine manifeste Herzinsuffizienz ist eine Kontraindikation.

Integrinantagonisten

Vedolizumab (Entyvio[®]) ist ein darmselektiver Integrinantagonist, der die Leukozytenmigration in die Entzündungsherde hemmt. Die Applikation erfolgt als Infusion und ist indiziert bei Patienten, die entweder auf konventionelle Therapie oder TNF-alpha-Blocker nicht (mehr) ansprechen oder bei Patienten mit Infektionsanamnese, die eine Therapie mit TNF-alpha-Blockern ausschließt. Die Wirkung setzt meist verzögert ein, sodass im akuten Schub oft ein zweiter Immunmodulator notwendig ist. Eine mukosale Heilung ist

möglich. Die Patienten sind während/nach der Applikation adäquat zu überwachen.

Die potenziellen Nebenwirkungen und die Kontraindikationen entsprechen im Wesentlichen denen der TNF-alpha-Blocker. Wichtig ist eine erhöhte Aufmerksamkeit für neurologische Auffälligkeiten, auch wenn unter Vedolizumab bislang keine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) beobachtet wurde, wie sie unter nicht darmselektiven Integrinantagonisten beschrieben ist. Die Medikamentenkosten liegen bei etwas unter 35.000 Euro pro Jahr.

Ergänzende Informationen unter:
[http://www.akdae.de/
Arzneimitteltherapie/
WA/Archiv/Vedolizumab.pdf](http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Vedolizumab.pdf)

Interleukin-12/23-Antikörper

Ustekinumab (Stelara®) ist ein humaner, rekombinanter Antikörper gegen Interleukin 12 und Interleukin 23 und hat einen pharmakotherapeutischen Ansatz ähnlich wie die TNF-alpha-Blocker. Es ist seit 2016 zur Therapie bei CU zugelassen als Reservetherapeutikum bei Versagen/Unverträglichkeit anderer Immunmodulatoren.

Neue Wirkstoffe in der klinischen Prüfung

Für die Therapie der CED befinden sich einige Substanzen in der präklinischen Testung. Der orale Januskinase-Inhibitor **Tofacitinib** mit immunmodulierender Wirkung ist bereits zur Therapie der rheumatoiden Arthritis in den USA zugelassen und wird zur Zeit für die Therapie der CED getestet (aktuell gibt es allerdings Hinweise auf eine erhöhte spontane Darmperforationsrate bei Patienten mit rheumatoider Arthritis). **Mongersen**, ein orales Smad7-Antisense-Oligonukleotid, führt auf m-RNA-Ebene zu einem erhöhten Spiegel von TGF-β, einem immunsuppressiv wirkenden Zytokin. In einer Phase-II-Studie zeigte es vielversprechende Ergebnisse in der Therapie des MC. Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator und wird derzeit für MC und CU getestet. Die Substanz begrenzt die Migration von Leukozyten, die in den Lymphknoten zurückgehalten werden.

Antibiotika

Einzig gesicherte Indikation für Antibiotika bei CED sind infektiöse Komplikationen. Die Fistelsekretion beim MU wird durch Metronidazol und Ciprofloxacin zwar günstig beeinflusst, jedoch kommt es nur selten zur Fistelausheilung.

Naturheilmittel, Probiotika und Mikrobiomtransfer

Naturheilmittel und Probiotika sind zur Behandlung eines akuten Schubes bei CED im Allgemeinen ungeeignet.

Weihrauch und Curcumin erreichen in klinischen Studien zum Teil die Wirksamkeit von Mesalazin. E. coli Nissle 1917 Präparate (Mutaflor®) können bei linksseitiger CU mit geringer Erkrankungsaktivität bei Mesalazin-Unverträglichkeit eingesetzt werden.

Die Ergebnisse zum Mikrobiomtransfer zur Behandlung einer CU sind widersprüchlich und die Parameter für ein mögliches Ansprechen unklar (Spenderselektion, kurze Laufzeit der Erkrankung?). Für Patienten mit MC stellt dies zurzeit kein Behandlungskonzept da. Mikrobiomtransfer ist bei rezidivierenden Infektionen mit Clostridium difficile wirksam. Der Nutzen bei Infektionen durch das Cytomegalievirus (unter Immunsuppression) ist nicht belegt.

Fazit für die Praxis

Grundprinzip der Behandlung der aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Suppression des Immunsystems. Hierdurch wird eine Normalisierung der Lebenserwartung der Betroffenen erreicht. Neuere Therapeutika können die Häufigkeit von operativen Eingriffen und stationären Behandlungen senken.

Die Behandlung gehört aufgrund potenzieller Nebenwirkung (und der hohen Kosten) in die Hand des Spezialisten. Bei Patienten mit aktivem Erkrankungsverlauf ist die langfristige Ansprechrate auf die Einzelsubstanzen unbefriedigend.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Humira® (Adalimumab): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201305-Humira.pdf>. Neue Arzneimittel 2013-05 vom 19. März 2013.
- 2 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Entyvio® (Vedolizumab): <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201412-Entyvio.pdf>. Neue Arzneimittel 2014-12 vom 17. Oktober 2014.
- 3 Gionchetti P, Dignass A, Danese S et al.: 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 135-149.
- 4 Gomollón F, Dignass A, Annese V et al.: 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3-25.
- 5 Gross V. Immunsuppression bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2013; 40: 138-139.
- 6 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al.: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis* 2017: Epub ahead of print.
- 7 Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al.: The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239-254.
- 8 Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al.: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017: Epub ahead of print.
- 9 Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1431-1484.

Interessenkonflikte

Der Autor erhielt Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und Vorträge von Falk Foundation, AbbVie/Abbott und Olympus.

Dr. med. Ulrich Rosien, Hamburg
u.rosien@ik-h.de

Dieser Artikel basiert auf einem Beitrag zu dem Buch „Facharzt Gastroenterologie“ im Elsevier Verlag; Erscheinungstermin: Herbst 2017.