

## Therapie der Colitis ulcerosa

# Welche Behandlungsoptionen bestehen?

**In der Therapie der Colitis ulcerosa stehen verschiedene Strategien zur Verfügung. Insbesondere für das schwerere Stadium stehen heute diverse Biologika zur Auswahl. Wie die Therapie einzuleiten ist und nach welchen Kriterien eine Biologikatherapie begonnen werden sollte, erklärten Prof. Ailsa Hart, St. Marks Hospital, London (UK), und Prof. Iris Dotan, Rabin Medical Center, Tel Aviv University (Israel), an der UEG-Week in Barcelona.**



Foto: ub

Prof. Ailsa Hart

In der Klassifizierung der Colitis ulcerosa kommen verschiedene Schemata zur Anwendung. In der Montreal-Klassifikation wird die Erkrankungsstärke anhand der Anzahl blutiger Stühle pro Tag und von eventuell erhöhten systemischen Parametern wie Puls, Temperatur, Hämoglobin, Blutsenkungsgeschwindigkeit definiert. Eine moderate Colitis ulcerosa tritt mit 4 oder mehr blutigen Stühlen pro Tag und ohne oder nur minimal erhöhten Zeichen einer systemischen Toxizität auf. Bei einer schweren Kolitis mit über 6 blutigen Stühlen

sind auch die systemischen Parameter erhöht (1).

In klinischen Studien kommt gemäss Hart eher der Mayo-Score zur Anwendung. Dieser setzt sich aus vier Komponenten zusammen: Stuhlfrequenz, Häufigkeit von Blut im Stuhl, endoskopischer Subscore und Gesamteindruck des Arztes. Pro Komponente können 0 bis 3 Punkte vergeben werden. Ein Score zwischen 6 und 12 Punkten bezeichnet eine mittlere bis schwere Kolitis (2).

In der Behandlung der Colitis ulcerosa gibt es mehrere Optionen. Mesalazin und Kortikosteroide bei leichter bis mittelschwerer Colitis ulcerosa, Azathioprin oder Biologika, wenn

die Erkrankung schwerer wird. Unter die Letzteren fallen die TNF- $\alpha$ -Hemmer Infliximab, Adalimumab und Golimumab, der Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab, der Januskinasehemmer Tofacitinib und der IL-12/23-Hemmer Ustekinumab.

### Therapie bei leichter Colitis

Die Therapie der leichten bis mittelschweren Colitis ulcerosa besteht aus zwei Phasen: der Induktionstherapie und der Erhaltungstherapie. Um eine möglichst frühe Remission zu erreichen, sei eine Behandlung mit 5-Aminosalicylsäure (5-ASA, syn. Mesalazin) eine gute Option, wie Dotan erklärte. Sie stützt sich bei dieser Empfehlung auch auf einen systematischen Review mit Network-Metaanalyse über 1316 Studien, davon 75 randomisiert kontrollierte, mit gesamthaft 12 215 Patienten in dieser Indikation und den dabei gebräuchlichen Therapeutika. Dabei zeigte sich, dass für die Induktionstherapie eine kombinierte orale und rektale 5-ASA-Therapie sowie eine Therapie mit hoch dosiertem Mesalazin (> 3 g/Tag) die Remission am besten einleiten. Beide Interventionen waren der Standarddosierung von Mesalazin 2 bis 3 g/Tag überlegen. Für die Erhaltungstherapie bringt dagegen die Standarddosis von Mesalazin 2–3 g/Tag ein günstigeres Resultat als die in der Induktionstherapie verwendeten Dosierungen (3).

Sollte die Response auf die Therapie mit hoch dosiertem Mesalazin in der Induktionsphase nicht ausreichen, empfiehlt sich gemäss Guideline der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) der Zusatz von Budesonid MMX 9 mg oder systemisch wirksamen Kortikosteroiden wie Prednisolon oder Beclomethason. Die beiden Letzteren müssen aufgrund ihrer systemischen Wirkungsweise jedoch rasch wieder ausgeschlichen werden. Bei einer schweren linksseitigen oder schweren extensiven Colitis muss der Patient hospitalisiert werden (4).

Hat die Erkrankung das Stadium einer schweren Colitis ulcerosa erreicht und ist die Erkrankungsaktivität steroidabhängig, sollte der Patient mit einem Thiopurin (z. B. Azathioprin), einem Anti-TNF – vorzugsweise in Kombination mit Inflixi-

## MERKSÄTZE

- ▶ Bei leichter Colitis kommen Mesalazin und Budesonid MMX zum Einsatz.
- ▶ Bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ist die Wahl des ersten Biologikums wichtig, eine frühe Responsekontrolle ratsam.
- ▶ Vor einem Wechsel auf ein anderes Biologikum ist die Ursache für Responseverlust herauszufinden.
- ▶ Nicht alle Symptome sind entzündungsbedingt.
- ▶ Fatigue, Schmerzen und Defäkationsdrang treten auch bei Patienten in Remission auf.

mab – , mit Vedolizumab oder Methotrexat behandelt werden (4).

### Remissionsraten von Biologika bei mittelschwerer bis schwerer Colitis

Infliximab zeigte in der ACT-1- und -2-Studie Remissionsraten von etwa 20 Prozent nach 8 und 30 Wochen im Vergleich zu Plazebo (5). Adalimumab erreichte in der ULTRA-2-Studie Remissionsraten von 16,5 Prozent nach 8 Wochen und 17,3 Prozent nach 52 Wochen (6). Unter Vedolizumab kam es in der GEMINI-1-Studie zu einer Remissionsrate von 16,9 Prozent nach 6 Wochen und von 41,8 Prozent nach 52 Wochen, dies bei einem Verabreichungsintervall von 8 Wochen (7). Tofacitinib zeigte in der OCTAVE-Studie nach 8 Wochen Induktion eine Remissionsrate zwischen 16,6 und 18,5 Prozent, in der Erhaltungsphase nach 52 Wochen lagen die Remissionsraten zwischen 34,3 und 40,6 Prozent (8). Die neueste Studie ist die UNIFI-Studie mit Ustekinumab. Mit dieser Substanz erreichten 19 bis 20 Prozent der Patienten eine Remission nach 8-wöchiger Induktion und 38 bis 44 Prozent nach der Erhaltungsphase von 44 Wochen (9).

### Kriterien für die Therapiewahl

Bei insgesamt ähnlichen Remissionsraten stellt sich nun die Frage, mit welchem von diesen Biologika man die Therapie beginnen soll. Als Entscheidungshilfe dienen Metaanalysen und Vergleichsstudien. Eine Vergleichsstudie zwischen Adalimumab und Vedolizumab zeigt Remissionsraten nach 52 Wochen von 22,5 beziehungsweise 31,3 Prozent bei signifikantem Unterschied an (10). Eine Metaanalyse über 16 Studien mit Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Vedolizumab und Tofacitinib bescheinigt allen Substanzen einen grösseren Nutzen im Vergleich zu Plazebo in Bezug auf Remissionsinduktion und Mukosaheilung bei biologikanaiven Patienten. Unter den Substanzen erreicht Infliximab den grössten Nutzen. Bei Patienten, die zuvor auf TNF- $\alpha$ -Hemmer nicht genügend angesprochen hatten, sind Adalimumab, Vedolizumab und Tofacitinib besser als Plazebo, wobei Tofacitinib am besten abschneidet (11). In dieser Metaanalyse fehle allerdings die jüngste Therapieoption Ustekinumab, schränkt Hart ein. Die UNIFI-Studie wurde erst nach Erscheinen der Metaanalyse publiziert.

Welche Faktoren spielen bei der Wahl des Therapeutikums ausserdem noch eine Rolle? Der Applikationsweg, oral, i.v. oder s.c., ist vor allem für die Patienten relevant. Weitere Kriterien sind die Wirkgeschwindigkeit, die potenzielle Antikörperbildung beziehungsweise der Bedarf an Kombinationstherapie wie beispielweise bei Azathioprin sowie die Nebenwirkungen. Komorbiditäten, wie Krebs oder vorgängige Infektionen oder ein hohes Risiko dafür, und allfällige extraintestinale Manifestationen müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Wirkpersistenz, Verfügbarkeit von Einrichtungen für eine Infusion sowie die Kosten beeinflussen die Wahl überdies.

Es stehen heute viele Therapieoptionen zur Verfügung, die ausprobiert, optimiert und ausgewechselt werden können. Dabei solle man jedoch den Blick auf das Patientenwohl nicht verlieren, mahnte Hart. Die Wahl des ersten Biologikums sei wichtig, eine Überprüfung des Ansprechens solle früh erfolgen. Spricht der Patient auf das gewählte Präparat nicht an, ist es für die weitere Wahl wichtig zu wissen, warum die erste Therapie fehlschlug (Intoleranz, Wirkverlust oder Antikörperbildung?). Bei der Wahl des Präparats sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis, die klinische Beurteilung sowie die Patientenpräferenz wie auch die Kosten einbezogen werden.

### Symptomkontrolle: Worauf zu achten ist

Nicht alle Symptome wie Diarrhö, Defäkationsdrang oder Blutungen sind notwendigerweise entzündungsbedingt. Um dies beurteilen zu können, ist es ratsam, vor Therapiebeginn oder -wechsel die Entzündungsparameter zu messen. Es kann auch andere Gründe für diese Symptome geben. Am besten folge man einem klaren Abklärungsalgorithmus, um die Ursache herauszufinden, riet Hart. Des Weiteren bleiben Fatigue, Schmerzen und Defäkationsdrang auch bei Patienten in Remission ein grosses Thema. Das weitere Vorgehen solle sich nach dem für den Patienten störendsten Symptom richten, so Hart abschliessend. ▲

### Valérie Herzog

Quelle: «Positioning of Drugs in inflammatory bowel diseases» und «Out-patient management of moderate to severe ulcerative colitis». United European Gastroenterology Week (UEGW) 2019, 21. bis 23. Oktober in Barcelona.

### Referenzen:

1. Satsangi J et al.: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–753.
2. Schroeder et al.: Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625–1629.
3. Nguyen NH et al.: Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 742–753.
4. Hardbord M et al.: Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769–784.
5. Rutgeerts et al.: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476.
6. Sandborn WJ et al.: Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–265.
7. Feagan BG et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
8. Sandborn WJ et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1723–1736.
9. Sands BE et al.: Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201–1214.
10. Sands BE et al.: Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1215–1226.
11. Singh S et al.: Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 162–175.