

Therapieoptionen bei Colitis ulcerosa

Remissionen sind schon früh erreichbar

Seit der Einführung der Biologika können in der Behandlung der Colitis ulcerosa anhaltende Remissionen erreicht werden. Doch ist mit den noch immer hohen Kolektomieraten das Potenzial nicht ausgeschöpft. Einen Überblick über die Therapiemöglichkeiten gab es an der UEG-Week in Barcelona.



Foto:vh

Christoph Högenauer

Aus einer Analyse über die Zeit vor der Einführung von Biologika wird deutlich, wie dramatisch der Krankheitsverlauf einer Colitis ulcerosa eigentlich ist. Nur etwa 50 Prozent der Patienten erreichen eine Remission, Rückfälle sind häufig und die Krankheitsaktivität ist fortschreitend. 10 Jahre nach der Diagnosestellung lag die Kolektomierate bei 24 Prozent (1). Seit der Einführung der Biologika sinkt diese Rate jedoch kontinuierlich um 7 Prozent pro Jahr (2). Sie ist mit 10 Prozent nach 10 Jahren und 18 Prozent nach 20 Jahren aber immer noch viel zu hoch (3), beklagt Prof. Christoph Högenauer, Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität, Graz (A), in seinem State-of-the-Art-Vortrag zur Colitis ulcerosa. Heute sei das Behandlungsziel, die zerstörerische Entzündungsaktivität ab Diagnosestellung durch engmaschige Betreuung unter Kontrolle zu halten.



Foto:vh

Brian Feagan

Dafür stehen Salicylate wie Mesalazin und Sulfasalazin, Kortikosteroide wie Prednisolon und

Budesonid, Immunsuppressiva aus den Klassen der Thiopurine und der Kalzineurininhibitoren sowie Biologika wie Vedolizumab und die TNF- α -Hemmer Infliximab, Adalimumab und Golimumab (4) zur Verfügung (Tabelle). Eine Remission zu erreichen ist das oberste Ziel, denn Analysen zeigen, dass etwa ein Fünftel der Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach 10 Jahren nicht mehr arbeiten kann und eine Invalidenrente bezieht. Das zeigte eine Analyse der

Daten aus der populationsbasierten skandinavischen IBSEN-Studie. Dafür am meisten gefährdet sind Patienten unter 40 Jahren (5).

Noch immer sei die Step-up-Therapie sehr verbreitet und erreichten viele Patienten keine Remission und riskierten, eine Kolektomie durchführen zu müssen, so Högenauer. Momentan erhalten die Patienten nach 10 Jahren zu 11 Prozent Kalzineurininhibitoren, zu 35 Prozent TNF- α -Hemmer, zu 59 Prozent Immunsuppressiva, zu 72 Prozent Kortikosteroide, zu 97 Prozent Mesalazin oder rektale Kortikosteroide, wie aus der Swiss IBD-Kohortenstudie hervorgeht (6).

Therapieoptionen

Mit Kortikosteroiden kann eine Remission erreicht werden. Wie in einer bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie ersichtlich wurde, waren nach 1 Monat Steroidtherapie 54 Prozent in Remission und 30 Prozent in Teilremission. Nach 1 Jahr zeigten immer noch 49 Prozent eine anhaltende Therapieresponse, 22 Prozent brauchten weiterhin Steroide und 29 Prozent mussten operiert werden (7).

Will man Steroide sparen, gibt es die Möglichkeit, die Colitis ulcerosa mit einer Kombination von Azathioprin und Infliximab zu therapieren. In der SUCCESS-Studie erreichten mit der Kombination 40 Prozent der Patienten eine Remission nach 16 Wochen, unter den Einzelsubstanzen alleine waren dies jeweils 24 und 22 Prozent (8).

Mit dem monoklonalen Antikörper Vedolizumab ist die Größenordnung ähnlich: Dieser blockiert gezielt das Adhäsionsmolekül $\alpha 4\beta 7$ -Integrin und verhindert so, dass sich Entzündungszellen an der Darmwand anheften. In der GEMINI-Studie war nach 6 Wochen bei 47 Prozent der Patienten ein Therapieansprechen zu beobachten, nach 1 Jahr waren 42 bis 45 Prozent in Remission (9). Am Kongress präsentierte Prof. Brian Feagan, University of Western Ontario, London (Kanada), zusätzliche Daten einer Post-hoc-Analyse zur Symptomlinderung. Der Rückgang von Rektalblutung und Stuhlfrequenz sind wichtige Parameter für den Patienten und ein Zeichen für ein klinisches Ansprechen sowie Remission. Gemäss der neuen Analyse profitierten die Patienten vom schnellen Wirkungseintritt von Vedolizumab bereits in der zweiten Woche der Induktionstherapie. Unter diesen Patienten gaben die TNF- α -Hemmer-naiven eine grössere

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die Kolektomierate bei Colitis-ulcerosa-Patienten ist noch immer hoch.
- ▶ Unter Biologika kann schon früh eine lang anhaltende Remission erreicht werden.
- ▶ Nach Absetzen der Therapie kann es zu einem Rezidiv der Colitis ulcerosa kommen.

Tabelle:

Therapeutika bei Colitis ulcerosa (2)

Salicylate	Mesalazin Sulfasalazin
Kortikosteroide	Prednisolon Budesonid
Immunsuppressiva Thiopurine Kalzineurinhibitoren	Azathioprin (Imurek® und Generika) 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol®, Xaluprin®)
Biologika TNF- α -Hemmer	Infliximab (Remicade®, Inflectra®) Adalimumab (Humira®) Golimumab (Simponi®)
Monoklonale Antikörper	Vedolizumab

Linderung an als jene, die zuvor erfolglos mit TNF- α -Hemmer behandelt worden waren (10).

Therapie nach Erreichen der Remission absetzen?

Eine einmal erreichte Remission lässt sich gemäss der PURSUIT-SC-Langzeitstudie mit dem TNF- α -Hemmer Golimumab aufrechterhalten. Patienten, die nach 1 Jahr eine gute Response zeigten, wurden bis zum Erreichen von 4 Jahren weiterbehandelt. Während dieser Zeit verzeichneten die Patienten, die bis zum Schluss in der Studie blieben, eine sehr niedrige Krankheitsaktivität (11). Wird die Therapie nach Erreichen der Remission jedoch abgesetzt, muss mit einem Wiederaufflackern der Krankheit gerechnet werden. Prof. Chris Probert, University of Liverpool (UK) präsentierte Daten der Phase-IV-GO-COLITIS-Studie, wonach die Patienten nach 54 Wochen weiterverfolgt wurden. Von den Patienten, die die Therapie aufrechterhielten, waren 12 Wochen später noch alle in Remission, während unter jenen, die die Therapie abgesetzt hatten, bereits 13 Prozent einen Rückfall erlitten (12).

In einer weiteren retrospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie, in der bei Patienten die Therapie mit TNF- α -Hemmern nach Erreichen der Remission abgesetzt wurde, kam es in der Folge zu 17 Prozent Rezidiven pro Patientennachjahr. Nach 4 Jahren lag die Rückfallquote bei etwa der Hälfte der Patienten. Nach einer Pause wieder mit dem gleichen TNF- α -Hemmer fortzufahren, ist aber möglich. Eine Wiederaufnahme derselben Therapie war mit einer 80-prozentigen Therapieresponse sicher und wirksam (13).

Was gibt es Neues?

Demnächst zugelassen wird Tofacitinib, ein Januskinasehemmer. Im Phase-III-Studienprogramm OCTAVE erhielten knapp 1200 Patienten mit Colitis ulcerosa Tofacitinib während 52 Wochen. Dabei erreichten nach der 8-wöchigen Induktionsphase bis 18 Prozent eine Remission (Plazebo bis 8%). Nach 52 Wochen waren 34 Prozent mit einer 5-mg-Dosis und 40 Prozent mit 10 mg in Remission im Vergleich zu 11 Prozent in der Plazebogruppe (14).

Die an der UEG-Week von Prof. Stuart Bloom, University College London Hospitals, London (UK), präsentierten vor-

läufigen 2-Jahres-Ergebnisse der noch laufenden offenen Studierenerweiterung zeigten, dass die meisten Patienten, die zum Zeitpunkt des Übertritts in die offene Verlängerung in Remission waren, dies auch blieben (15). ▲

Valérie Herzog

Referenzen:

- Langholz E et al.: Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3–11.
- Kaplan GG et al.: Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1879–1887.
- Solberg IC et al.: Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastro* 2015; 50: 1456–1462.
- Harbord M et al.: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis* 2017; 11: 769–784.
- Holvik ML et al.: Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut* 2013; 62: 368–375.
- Safroneeva E et al.: Prevalence and Risk Factors for Therapy Escalation in Ulcerative Colitis in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1348–1358.
- Faubion WA et al.: The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255–260.
- Panaccione R et al.: Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392–400.
- Feagan BG et al.: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710.
- Feagan BG et al.: Vedolizumab demonstrates early symptomatic improvement in ulcerative colitis: a GEMINI 1 post hoc analysis. *UEGW 2017, Barcelona, OP097*.
- Reinisch W et al.: Safety, efficacy, and pharmacokinetics of golimumab in patients with moderately to severely Active ulcerative colitis: PURSUIT-SC long-term extension. Poster presented at ECCO 2016; P307.
- Hamlin PJ et al.: Early relapse of ulcerative colitis after discontinuation of treatment in patients responding to golimumab. *UEGW 2017, Barcelona, OP100*.
- Casanova MJ et al.: Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112–131.
- Sandborn WJ et al.: Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1723–1736.
- Bloom S: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: an interim analysis of an open-label, longterm extension study. *UEGW 2017, Barcelona, OP095*.

Quelle: «Clinical trials in Ulcerative Colitis». Präsentiert an der 25. UEG-Week, 29.10. bis 1.11.2017 in Barcelona.