

# Neuzulassungen der Swissmedic

## Vedolizumab (Entyvio®) bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

**Wirkstoff:**

Vedolizumab (Entyvio®)

**Indikation:**

a) Colitis ulcerosa

Entyvio® ist indiziert bei Erwachsenen mit mittel- bis hochgradig aktiver Colitis ulcerosa, die auf die Standardtherapie oder einen Antagonisten des Tumornekrose-Faktors alpha (TNF- $\alpha$ ) nicht ausreichend oder nicht mehr anspricht oder Unverträglichkeit zeigt.

b) Morbus Crohn

Entyvio® ist indiziert bei Erwachsenen mit mittel- bis hochgradig aktivem Morbus Crohn, der auf die Standardtherapie oder einen Antagonisten des Tumornekrose-Faktors alpha (TNF- $\alpha$ ) nicht ausreichend oder nicht mehr anspricht oder Unverträglichkeit zeigt.

**Kontraindikationen:**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den Hilfsstoffen. Aktive schwere Infektionen.

**Nebenwirkungen:**

Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Arthralgie, Infektionen der oberen Atemwege, Husten, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Influenza.

**Darreichungsform:**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

**Dosierung:**

300 mg Pulver, als intravenöse Infusion

Zulassung (Swissmedic): Februar 2015

Hersteller: Takeda

**Grundlagen**

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist immer noch nicht eindeutig geklärt. Seit einiger Zeit zeichnet sich jedoch ab, dass die Annahme, es handle sich dabei um reine Autoimmunerkrankungen, die durch ein hyperaktives Immunsystem ausgelöst werden, der Vergangenheit angehören könnte. Gemäss neueren Erkenntnissen wird ein Barrieredefekt des Darms diskutiert, der möglicherweise durch eine gestörte Expression körpereigener antimikrobieller Peptide (AMP) ausgelöst wird, durch deren Aktivität die Darmbakterien normalerweise in Schach gehalten werden. Ist dies nicht mehr der Fall, können sich die Bakterien in der Darmschleimhaut festsetzen und das Darmepithel infizieren, was zur Einwanderung von Leukozyten und zu chronischen Entzündungsreaktionen führt (1, 2).

**Wie wirkt Vedolizumab?**

Vedolizumab erweitert die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten durch ein neues Wirkprinzip. Der Antikörper blockiert selektiv das zelluläre Adhäsionsmolekül  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf spezifischen pathogenen Memory-T-Lymphozyten, die vor allem in den Magen-Darm-Trakt einwandern und dort chronische Entzündungen auslösen. Vedolizumab verhindert, dass  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin das mukosale Adhäsionsmolekül-1 (MAD-CAM-1) aktiviert. Dadurch wird die Einwanderung der T-Lymphozyten in das Lymphgewebe des Darms verhindert und die chronische Entzündung aufgehalten. Der Antikörper wirkt selektiv im Magen-Darm-Trakt.

**Studien**

Wirkung und Verträglichkeit von Vedolizumab wurden in drei klinischen Studien (GEMINI I–III) untersucht. An der GEMINI-I-Studie nahmen 374 Patienten mit Colitis ulcerosa teil, die auf eine konventionelle Therapie beziehungsweise auf einen TNF- $\alpha$ -Antagonisten unzureichend angesprochen hatten. Zu einem klinischen Ansprechen kam es bei 47 Prozent (Plazebo 26%) der mit Vedolizumab behandelten Patienten; eine klinische Remission erreichten 17 Prozent (5%) und eine Abheilung der Darmschleimhaut 41 Prozent (25%). Es zeigte sich zudem, dass Patienten nach erfolgloser Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie schlechter auf die Vedolizumab-Behandlung ansprachen als jene, bei denen eine konventionelle Therapie versagt hatte.

An den Studien GEMINI II und III nahmen Morbus-Crohn-Patienten teil, bei denen mindestens eine der herkömmlichen Therapien versagt hatte. In GEMINI II (n = 368) erreichten 15 Prozent (Plazebo 7%) der Patienten unter Vedolizumab in Woche 6 eine klinische Remission; im gleichen Zeitraum zeigte sich ein verbessertes klinisches Ansprechen bei 31 Prozent der mit Verum behandelten Patienten versus 26 Prozent unter Plazebo. Nach 52 Behandlungswochen der vierwöchentlich mit

Vedolizumab behandelten Patienten waren 36 Prozent in klinischer Remission, bei 45 Prozent besserte sich das klinische Ansprechen.

In der Studie GEMINI III (n = 416) wurden die Patienten in den Wochen 0, 2 und 6 doppelblind mit Vedolizumab oder Plazebo behandelt. Primärer Endpunkt war hier der Anteil Patienten in klinischer Remission in Woche 6 in der Untergruppe jener Patienten, die nicht auf eine Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie ansprachen. Auch bei den Morbus-Crohn-Patienten zeigte sich, dass bei einer erfolglosen Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie mit einem schlechteren Ansprechen auf Vedolizumab gerechnet werden muss.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Arthralgie.

**Stellenwert**

Vedolizumab ist ein neuer Antikörper, der sich durch einen speziellen Wirkmechanismus auszeichnet. Die Substanz ist für die Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen indiziert, wenn keine der bisherigen Therapiemöglichkeiten erfolgreich war. Seine antientzündliche Wirkung entfaltet Vedolizumab ausschliesslich im Darm. Hier bindet es das für die Entzündungsreaktion notwendige  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und blockiert damit die Einwanderung der entzündungsfördernden Lymphozyten in die Darmmukosa. Aufgrund seines besonderen, innovativen Wirkprinzips gilt Vedolizumab als Springinnovation.

**Claudia Reinke**

**Literatur:**

1. Kim JM: Antimicrobial proteins in intestine and inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 2014; 12 (1): 20–33.
2. Ho S, Pothoulakis C, Koon HW: Antimicrobial peptides and colitis. *Curr Pharm Des* 2013; 19 (1): 40–47.

**Quellen:**

- Arzneimittelfachinformation Entyvio®, Swissmedicinfo.ch
- Pharmazeutische Zeitung online