

Immunsuppressive und immunmodulatorische Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen



Herausgeber

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

www.drfalkpharma.de

© 2022 Dr. Falk Pharma GmbH
Alle Rechte vorbehalten.

18. aktualisierte und
neu gestaltete Auflage 2022

Immunsuppressive und immunmodulatorische Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Prof. Dr. med. K. Herrlinger

Verfasser

Prof. Dr. med. K. Herrlinger
Innere Medizin I
Asklepios Klinik Nord
Standort Heidberg
Tangstedter Landstr. 400
22417 Hamburg

Mitverfasser der 1.–15. Auflage
Prof. Dr. med. E.F. Stange

Einleitung	4
Wirkung der Immunsuppressiva	6
Behandlungsindikationen	12
– Morbus Crohn	12
– Colitis ulcerosa	15
Nebenwirkungen	19
Schwangerschaft	24

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf eine Differenzierung der Geschlechter (z. B. der/die Patient/Patientin) verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für beide Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat nur redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Einleitung

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, sind durch eine chronisch aktivierte Immunabwehr des Darms gekennzeichnet. Maßgeblicher Grund ist eine gestörte Barrierefunktion mit nachfolgender Einwanderung von Bakterien aus dem Darm in die Darmschleimhaut. Verschiedene Auslöser, z. B. bakterielle Superinfektionen, können akute Entzündungsschübe hervorrufen. Viele Patienten berichten daher auch, dass ein banaler Magen-Darminfekt Auslöser einer Krankheitsverschlechterung war. Die Entzündungsreaktion ist dann sozusagen eine adäquate Antwort auf den Kontakt des Immunsystems mit den Darmbakterien, sie führt aber zur Zerstörung der Darmschleimhaut mit den klinischen Folgen von Durchfall, Blutungen und Schmerzen.

Bei etwa der Hälfte der Patienten verlaufen die Erkrankungen schubartig. Krankheitsphasen, in denen die Entzündung ruht (sogenannte Remissionsphasen), werden von akuten Entzündungsschüben unterbrochen, die einer intensiveren Behandlung bedürfen. Je nach Schwere des Schubs und Krankheitsverlauf kommen unterschiedliche Medikamente zum Einsatz. Leichte Schübe einer Colitis ulcerosa werden z. B. mit oralen Aminosalicylaten und/oder mit einer Lokaltherapie mit Zäpfchen oder Einläufen behandelt. Schwere Schübe werden in der Regel zunächst mit systemisch wirkenden Cortisonpräparaten therapiert.

Da Cortisonpräparate immer noch den Standard in der Schubtherapie des Morbus Crohn, insbesondere zu Beginn der Erkrankung darstellen, kann man die komplizierten Verlaufsformen anhand des Ansprechens auf das Cortison beschreiben. Bei ungefähr jedem fünften Patienten kann mithilfe von Cortison keine Remission erzielt werden. Diesen Krankheitsverlauf

bezeichnet man als **„steroidrefraktär“**, d. h. nicht durch Cortison zu beeinflussen. Manche Schübe sind so schwerwiegend, dass sie stationär behandelt werden müssen.

Hat man mithilfe des Cortisons eine Remission („Ruhephase der Erkrankung“) erzielen können, muss wegen der möglichen Cortisonnebenwirkungen („Mondgesicht“, Osteoporose, Infektanfälligkeit) das nächste Ziel eine möglichst schnelle Reduktion der Cortisondosis sein. Bei dieser Absenkung kommt es jedoch bei etwa jedem dritten Patienten mit Unterschreiten einer bestimmten Dosis zu einem erneuten Schub. Diese Patienten bezeichnet man als **„steroidabhängig“**.

Beide Patientengruppen, die steroidrefraktären und die steroidabhängigen, werden als komplizierte (manchmal auch als „chronisch aktive“) Krankheitsverläufe bezeichnet und umfassen etwa die Hälfte aller Patienten. Diese Patienten bedürfen einer Therapie mit ***immunsuppressiven oder immunmodulierenden Medikamenten***, d. h. mit Substanzen, die dauerhaft die körpereigene Immunabwehr in einem gewissen Maße bremsen.

Diese Broschüre soll über die Wirkung und Nebenwirkungen der verschiedenen immunsuppressiven Medikamente informieren, die bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zum Einsatz kommen.

Wirkung der Immunsuppressiva

Eine wichtige Aufgabe des Darms ist es, die Barriere und Abwehrfunktion gegen Bakterien aufrechtzuerhalten. Dabei kommt der Schleimhaut, der sogenannten Mucosa, als Kontaktschicht zu den Darmbakterien eine wichtige Rolle zu. Diese Mucosa ist in der Lage, durch verschiedene Mechanismen, u.a. der Bildung körpereigener Antibiotika, das Eindringen der Bakterien in die Darmwand zu verhindern. Der Darm enthält außerdem eine Vielzahl von Abwehrzellen, die ebenfalls eine Invasion von Erregern verhindern bzw. eingewanderte Bakterien abtöten. Wichtig ist jedoch auch, dass überschießende Entzündungsreaktionen dieser Abwehrzellen verhindert werden, damit die Darmschleimhaut nicht dauerhaft beschädigt wird. Hierfür ist ein Gleichgewicht von entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Faktoren notwendig.

Um dieses Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, stehen die Abwehrzellen im Darm über verschiedene Botenstoffe, zu denen unter anderem die Interleukine und der Tumornekrosefaktor gehören, in ständigem Kontakt miteinander.

Normalerweise halten sich entzündungsfördernde und entzündungshemmende Botenstoffe die Waage (Abb. 1). Erreger werden am Eindringen gehindert und gelegentlich auch beim gesunden Menschen vorkommende Magen-Darminfektionen werden rasch und effektiv bekämpft. In der Regel klingt die Entzündung schnell wieder ab, sodass die Darmschleimhaut keinen dauerhaften größeren Schaden nimmt bzw. ein Schaden schnell wieder abheilen kann.

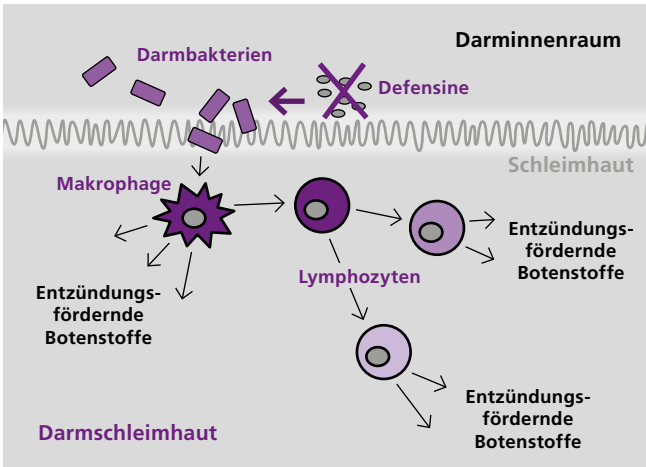


Abb. 1

Darmschleimhaut bei Morbus Crohn: Durch eine gestörte Barrierefunktion kommt es zur vermehrten Einwanderung von Darmbakterien. Das körpereigene Immunsystem wehrt sich durch die Aktivierung von Abwehrzellen (Makrophagen, Lymphozyten), die vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe produzieren und dadurch eine chronische Entzündung der Darmschleimhaut verursachen.

Dieses wichtige Gleichgewicht ist bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aus bisher nicht vollständig geklärter Ursache gestört. Ursächlich scheint ein „Barriere-defekt“ der Schleimhaut zu sein, der zu einem vermehrten Kontakt und sogar zu einer vermehrten Einwanderung der Bakterien in die oberflächige Schleimhaut führt. Eine der Ursachen dieses Defekts ist bei Morbus Crohn eine Störung der Produktion sogenannter Defensine (körpereigene Antibiotika) in der Mukosa. Auf das dadurch möglich gewordene Eindringen der Darmbakterien reagiert dann das Immunsystem. Daher überwiegen in der Darmschleimhaut von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entzündungsfördernde Botenstoffe. Schon der Kontakt zu den „normalen“ Darmbakterien kann dann eine überschießende und lang andauernde Abwehrreaktion hervorrufen, die zu den Krankheitsschüben bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen führt.

Die Schleimhaut ist voller eingewanderter und aktivierter Entzündungszellen, die dauerhafte Entzündungsreaktion kann schwere Schleimhautschäden hervorrufen, die zu den Symptomen wie Durchfall, Schmerzen und Blut im Stuhl führen.

Solange es nicht möglich ist, die Barrierefunktion voll wiederherzustellen, muss das Ziel der Therapie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sein, die Immunreaktion in der Darmschleimhaut einzudämmen und die Schleimhautschäden zu verhindern bzw. eine rasche Abheilung zu ermöglichen. Wie oben erwähnt, gelingt dies bei etwa der Hälfte der Patienten nur unter Einsatz sogenannter immunsuppressiver Medikamente, die das Abwehrsystem im Darm dauerhaft unterdrücken.

Bei den immunsuppressiven Medikamenten unterscheidet man grundsätzlich zwischen den sogenannten klassischen **immunsuppressiven** und den **biologischen**, auch **immunmodulatorisch** genannten Medikamenten. Erstere greifen in den Stoffwechsel der Abwehrzellen ein und führen einerseits zu einer verminderten Bildung dieser Zellen und andererseits zu ihrer Funktionshemmung (Abb. 2). Zu den etablierten immunsuppressiven Medikamenten gehören **Azathioprin**, **6-Mercaptopurin** und **Methotrexat**, in schweren Fällen kommen Medikamente wie **Cyclosporin**, **Tacrolimus** oder **Cyclophosphamid** zum Einsatz.

Einen anderen Ansatz in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verfolgen Medikamente, die einzelne entzündungsfördernde Botenstoffe im Zell-Zell-Kontakt der Abwehrzellen hemmen oder die Einwanderung dieser Abwehrzellen in die Darmschleimhaut verhindern (sogenannte **Immunmodulation**). Ziel dieser Medikamente ist es, möglichst nicht alle Abwehrzellen zu unterdrücken oder alle Botenstoffe zu hemmen, sondern durch gesteuerte Blockade einzelner entzündungsfördernder Bausteine das Gleichgewicht der Darmabwehr wiederherzustellen.

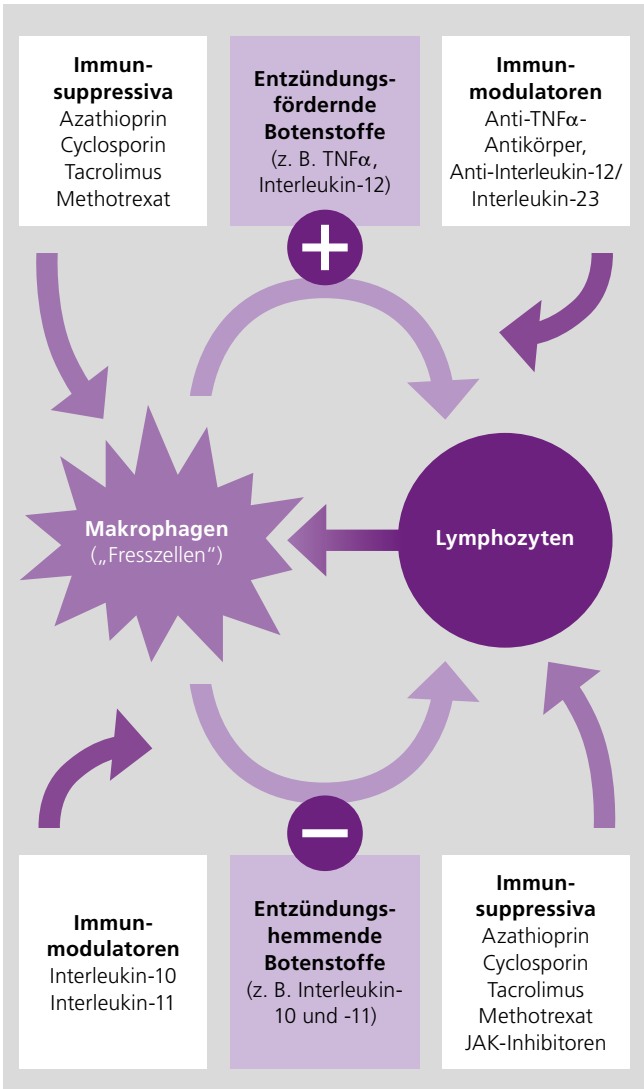


Abb. 2

Eine Vielzahl von Studien hat verschiedene Ansatzpunkte für neue Medikamente untersucht, leider sind die Ergebnisse in der Breite überwiegend enttäuschend. Die große Vielzahl der Wirkstoffe, seien sie selbst entzündungshemmend, wie z. B. Interleukin-10, Interleukin-11 oder Interferon oder aber Antikörper gegen einzelne entzündungsfördernde Botenstoffe wie Anti-Interleukin-12 und Anti-Interferon- α , war entweder nicht überzeugend wirksam oder erste positive Ergebnisse konnten dann an größeren Patientenkollektiven nicht bestätigt werden. Nichtsdestotrotz stehen inzwischen verschiedene Stoffklassen an „immunmodulatorischen“ Medikamenten zur Verfügung, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll.

Die immunmodulierenden Wirkstoffe, die sich zuerst als überzeugend wirksam erwiesen haben und für die Behandlung der chronisch entzündlichen Darmkrankungen zugelassen sind, sind die Anti-TNF-Antikörper. Für den Morbus Crohn sind dies Infliximab und Adalimumab, für die Colitis ulcerosa zudem noch Golimumab. Die Anti-TNF-Antikörper sind künstliche Gegenspieler des entzündungsfördernden Tumornekrose-Faktor- α (TNF α). Dabei scheinen aber auch die Anti-TNF-Antikörper ihre Hauptwirkung durch einen immunsuppressiven Effekt zu entfalten, nämlich durch das Verursachen eines Absterbens von Abwehrzellen. Knapp die Hälfte der behandelten Patienten kann in Remission gebracht werden, langfristig hält die Remission unter der Weiterbehandlung allerdings nur bei knapp einem Viertel der behandelten Patienten an.

Ein weiterer Wirkstoff ist das Ustekinumab, ein Antikörper, der gegen die entzündungsfördernden Botenstoffe Interleukin-12 und -23 gerichtet ist und damit (wie die Anti-TNF-Antikörper) regulierend in die aktivierte Entzündungskaskade eingreift. Ustekinumab ist sowohl beim Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa zugelassen.

Einen anderen Ansatz bieten sogenannte Anti-Integrine, Antikörper, die gezielt das Einwandern von Abwehrzellen in die Darmschleimhaut hemmen sollen. Bisher zugelassen ist Vedolizumab, sowohl für den refraktären Morbus Crohn als auch für die refraktäre Colitis ulcerosa.

Eine weitere Stoffklasse sind die sogenannten Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib. Diese Medikamente greifen wiederum in den Stoffwechsel der Immunzellen ein und zählen damit eher zu den immunsuppressiven Medikamenten.

Die biologischen Therapieformen und auch die JAK-Inhibitoren sind allesamt mit hohen Kosten verbunden und stellen daher keine Primärtherapie dar, sondern sind denjenigen Patienten vorbehalten, die entweder besonders schwere Schübe erleiden oder bei denen die klassische Standardimmunsuppression nicht ausreichend wirksam ist.

Ganz neu zugelassen ist die Stoffklasse der Sphingosin-1-Phosphat (S1P1)-Rezeptor-Modulatoren. Der bisher einzige Vertreter (Ozanimod) verhindert den Übertritt von Lymphozyten aus den Lymphknoten in die Blutbahn und führt hierdurch ebenfalls zu einer Immunsuppression.

Behandlungsindikationen

Morbus Crohn

Remissionseinleitung

Wie schon erwähnt, kann bei jedem fünften Patienten mit Morbus Crohn mit Cortison die Erkrankung nicht vollständig „ruhiggestellt“ werden, sie leiden an einem sogenannten steroidrefraktären Krankheitsverlauf. Diese Patienten sind Kandidaten für eine dauerhafte Immunsuppression bzw. -modulation. Eine langfristige Therapieoption stellen die Thiopurine **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** dar. Ein wichtiger Aspekt ist bei diesen Medikamenten allerdings, dass die Behandlung für mindestens 3 Monate durchgeführt werden muss, um einen positiven Effekt zu bewirken. Das heißt aber auch, dass die Thiopurine nicht zur akuten Schubtherapie geeignet sind. Die idealen Situationen für den Einsatz der klassischen Immunsuppressiva sind der steroidabhängige Verlauf sowie häufig rezidivierende Schübe.

Bei schweren akuten Schüben, die auf die übliche hoch dosierte Cortisontherapie nicht ansprechen und bei denen man nicht auf das Einsetzen der Azathioprinwirkung warten kann, stehen die oben erwähnten Gegenspieler des entzündungsfördernden Botenstoffs $\text{TNF}\alpha$, **Infliximab** oder **Adalimumab** zur Verfügung. Durch diese effektive Therapie kann kurzfristig knapp die Hälfte der Patienten in Remission gebracht werden. Eine Alternative bei Morbus Crohn kann Ustekinumab darstellen, dessen Effektivität vergleichbar ist. Allerdings sind die Kosten derzeit noch wesentlich höher, so dass Ustekinumab selten als primäre immunmodulatorische Therapie eingesetzt wird.

Wann soll eine immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie eingeleitet werden?

Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Remissionseinleitung, bei akutem steroidunempfindlichem Schub und chronisch aktivem Verlauf mit partieller Steroidresistenz	Remissionseinleitung, bei akutem steroidunempfindlichem Schub und chronisch aktivem Verlauf mit partieller Steroidresistenz
Remissionserhaltung, insbesondere bei Steroidabhängigkeit	Remissionserhaltung, insbesondere bei Steroidabhängigkeit
Fistelleiden	

Tab. 1

Remissionserhaltung

Über ein Drittel der Patienten mit Morbus Crohn ist steroidabhängig, d.h. die Erkrankung spricht zunächst auf Cortison an, bricht aber bei Unterschreiten einer gewissen Cortisondosis immer wieder aus, und das Cortison kann nie vollständig abgesetzt werden. Das bedeutet, dass diese Patienten besonders gefährdet sind, Nebenwirkungen der (längerfristigen) Cortisontherapie zu erleiden („Mondgesicht“, Osteoporose usw.). Insbesondere bei diesen Patienten hat sich der Einsatz der „klassischen“ Immunsuppressiva **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** bewährt. Bei zwei Dritteln der behandelten Patienten kann die Cortisondosis unter die Nebenwirkungsschwelle gesenkt werden.

Nach Erreichen der Remission („Ruhephase“) der Erkrankung erleidet etwa auch die Hälfte der nicht steroidabhängigen Patienten innerhalb eines Jahres einen Krankheitsrückfall. Eine Therapie mit Azathioprin kann bei Patienten mit häufigen Schüben diese Rückfallquote so weit senken, dass etwa zwei Drittel der behandelten Patienten in Remission bleiben. Die optimale

Dauer der Azathioprintherapie beträgt wahrscheinlich mindestens 4 Jahre, allerdings profitieren auch nach mehr als 4 Jahren Patienten noch von der Therapie und erleiden weniger Krankheitsschübe. Cortisonpräparate und Aminosalicylate sind zur Remissionserhaltung bei Morbus Crohn, auch bei steroidabhängigem Verlauf, nicht geeignet.

In Fällen, in denen **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** nicht vertragen werden oder nicht wirken, kann ein Therapieversuch mit **Methotrexat** unternommen werden. Die langfristige Remissionserhaltung wird allerdings unter Methotrexat nur bei etwa jedem vierten Patienten erreicht. Methotrexat wird daher zunehmend weniger verwendet.

Auch die Anti-TNF-Antikörper sind zur Remissionserhaltung geeignet. Allerdings kommt es hier bei einem großen Teil der Patienten zu einem Wirkungsverlust im Verlauf, so dass langfristig nur etwa jeder fünfte behandelte Patient profitiert. Deshalb sollten vor der Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern zur langfristigen Remissionserhaltung Alternativen erwogen werden. Der Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab kann hier eine (kostspielige) Alternative zu Azathioprin zu sein. Wegen der Dauer bis zum Wirkeintritt ist Vedolizumab nämlich weniger zur schnell wirksamen Schubtherapie geeignet als zum Remissionserhalt.

Wenn eine Remission mit dem IL12-/IL23-Antikörper Ustekinumab erreicht worden ist, so ist Ustekinumab auch zur langfristigen Remissionserhaltung einsetzbar.

Der oben erwähnte JAK-Inhibitor Tofacitinib hat sich als nicht wirksam bei Morbus Crohn erwiesen.

Fistelleiden

Etwa ein Drittel der Patienten mit Morbus Crohn leidet an Fisteln. Unter der Therapie mit **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** kann bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten ein Abheilen der Fisteln beobachtet werden. **Infliximab** und **Adalimumab** sind ebenfalls gut wirksam. Unter der optimalen Dosis kann kurzfristig sogar bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten ein Abheilen der Fisteln erreicht werden. Das Fistelleiden ist eine sehr komplexe Krankheitsform des Morbus Crohn und benötigt ein sehr individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmtes Therapiekonzept aus Immunsuppression, Immunmodulation und ggf. chirurgischem Vorgehen. Die Fisteltherapie bei Morbus Crohn gehört in Expertenhande mit guter Zusammenarbeit von Gastroenterologen und Chirurgen. Bisher gibt es zu den neueren immunmodulatorischen Medikamenten keine überzeugenden Daten zur Fistelbehandlung.

Colitis ulcerosa

Remissionseinleitung

Die meisten milden bis mittelschweren akuten Schübe der Colitis ulcerosa sprechen auf Mesalazin- und Cortisonpräparate gut an, sodass eine Immunsuppression nicht erforderlich ist. **Azathioprin** ist – wie beim Morbus Crohn – vor allem bei chronisch aktivem Verlauf, d. h. der chronischen Steroidresistenz oder der Steroidabhängigkeit indiziert, erfordert aber etwa 3 Monate Zeit bis zum Wirkungseintritt.

Bei den schweren akuten Schüben, bei denen trotz hoch dosierter Cortisongabe keine Krankheitsbesserung erreicht wird, spielt Azathioprin zunächst einmal keine Rolle, da wie erwähnt seine Wirkung erst verzögert eintritt. Hier haben sich vor allem die Immunsuppressiva **Cyclosporin** und **Tacrolimus** sowie der Anti-TNF-

Antikörper Infliximab als rasch und effektiv wirksam erwiesen. Bei über zwei Dritteln der Patienten kann mit diesen Therapieformen zumindest kurzfristig eine Remission erreicht werden. Langfristig kann dann bei fast der Hälfte der Patienten die Kolektomie („Dickdarmentfernung“) vermieden werden. Aufgrund der schweren Krankheitsbilder und der möglichen Nebenwirkungen der Therapie werden diese Medikamente in der Situation des schweren und steroidrefraktären Schubes meist nur unter stationären Bedingungen im Krankenhaus eingesetzt.

Auch die Anti-TNF-Antikörper Adalimumab und Golimumab sind für die Colitis ulcerosa zugelassen, ihre Wirksamkeit scheint aber im Vergleich zum Infliximab schwächer zu sein.

Remissionserhaltung

In der oben genannten Situation ist nach steroidrefraktärem Verlauf eine langfristige immunsuppressive oder immunmodulatorische remissionserhaltende Therapie erforderlich. Hier kann das Azathioprin zum Einsatz kommen. Die Therapie mit Anti-TNF-Antikörper kann nach Remissionsinduktion auch zur Remissionserhaltung fortgeführt werden.

Ähnlich wie beim Morbus Crohn sind etwa ein Drittel der Patienten mit Colitis ulcerosa steroidabhängig. Auch bei diesen Patienten kann mit dem Einsatz von **Azathioprin** sowohl eine Besserung der Krankheitsaktivität als auch eine Verringerung der Cortisondosis unter die Nebenwirkungsschwelle ohne Krankheitsverschlechterung erreicht werden. Bei nicht steroidabhängigen Patienten erfolgt die Standardtherapie zur Remissionserhaltung meist mit Aminosalicylaten. Falls diese versagen, ist zur Remissionserhaltung ebenfalls **Azathioprin** indiziert.

Auch die Anti-TNF-Antikörper können bei der Steroidabhängigkeit eingesetzt werden. Allerdings gilt auch hier, dass diese effektiven Medikamente in der Langzeittherapie einen Wirkungsverlust erleiden und daher zur Remissionserhaltung Alternativen erwogen werden sollten.

Ähnlich wie beim Morbus Crohn ist der Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab eine wirksame Alternative. Wie Azathioprin hat auch Vedolizumab einen verzögerten Wirkeintritt und ist deshalb weniger zur Schubtherapie, sondern insbesondere zur Remissionserhaltung bei Steroidabhängigkeit oder bei häufigen Schüben geeignet.

Der IL12/IL23-Antikörper Ustekinumab hat ebenfalls die Zulassung für die therapierefraktäre Colitis ulcerosa erhalten. Neben den sehr hohen Kosten macht die vor allem im Vergleich zum Anti-TNF Antikörper Infliximab geringere Effektivität das Ustekinumab bei der Colitis ulcerosa eher zu einem Medikament der 2. Wahl.

Weitere Medikamente für die therapierefraktäre (also schwer zu behandelnde) Colitis ulcerosa sind die oben erwähnten JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Filgotinib. Allerdings gibt es – vor allem aus dem Bereich der Rheumatherapie – einige schwerwiegende Nebenwirkungen (s. u.), die Tofacitinib ebenfalls zu einer Reservetherapie machen, die nicht in vorderster Linie eingesetzt werden sollte.

Neu zugelassen für die Colitis ulcerosa wurde der Wirkstoff Ozanimod. Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator und stellt damit einen völlig neuen Therapieansatz über eine selektive Hemmung der Lymphozytenpopulation dar.

Welche immunsuppressiven Medikamente kommen wann zum Einsatz?

Morbus Crohn	
Schwerer steroid-unempfindlicher Schub	Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab
Steroidabhängigkeit	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Vedolizumab, Infliximab oder Adalimumab, Ustekinumab (jeweils insbesondere nach entsprechender Remissionsinduktion), eventuell Methotrexat
Remissionserhaltung nach chronisch aktivem Verlauf	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab (jeweils insbesondere nach entsprechender Remissionsinduktion), Vedolizumab, Methotrexat
Fistelleiden	Azathioprin, Infliximab, Adalimumab
Colitis ulcerosa	
Schwerer steroid-unempfindlicher Schub	Cyclosporin, Tacrolimus, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, eventuell Ustekinumab, Tofacitinib/Filgotinib, Ozanimod
Steroidabhängigkeit	Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Vedolizumab, Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Ustekinumab (jeweils insbesondere nach entsprechender Remissionsinduktion)
Remissionserhaltung	Nach chronisch aktivem Verlauf und nach Versagen von Aminosalicylaten: Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Vedolizumab, Anti-TNF-Antikörper, Ustekinumab (jeweils insbesondere nach entsprechender Remissionsinduktion), Tofacitinib/Filgotinib

Tab. 2

Nebenwirkungen

Hemmung des Immunsystems

Insgesamt haben alle immunsuppressiven Medikamente gemeinsam, dass sie das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken. Dieser gewünschte Effekt hat allerdings den Nachteil, dass die Anfälligkeit für Infektionen gesteigert ist. Bei den „schwächeren“ Immunsuppressiva **Azathioprin**, **6-Mercaptopurin** und **Methotrexat** ist diese Nebenwirkung eher gering ausgeprägt und das Risiko für Infektionen ist nicht wesentlich erhöht. Der Einsatz von Cyclosporin und Tacrolimus erfordert, insbesondere in Kombination mit Cortison (und eventuell Azathioprin) erhöhte Aufmerksamkeit. Fieber oder andere Infektzeichen müssen besonders ernst genommen werden. Auch Tofacitinib und Filgotinib führen zu einer deutlichen Immunsuppression, hier ist besonders das Risiko schwerer Zoster-Infektionen (Herpes-Virus, Auslöser einer Gürtelrose) zu erwähnen. Im Zweifelsfall sollte bei Infektzeichen immer der betreuende Arzt informiert werden.

Unter der Behandlung mit Anti-TNF-Antikörpern sind schwere Infektionen mit teilweise tödlichem Ausgang beschrieben worden. Hier gilt ein besonderes Augenmerk der Kombination von verschiedenen immunsuppressiv wirkenden Medikamenten (Cortison, Azathioprin). Verpflichtend muss vor Behandlung mit Anti-TNF-Antikörpern eine alte Tuberkulose durch ein Röntgenbild des Brustkorbs und einen Haut- bzw. einen Bluttest ausgeschlossen werden, da es unter der Therapie mit Infliximab, Adalimumab und Golimumab zu einem Wiederaufflackern einer früheren Tuberkulose kommen kann. Bei Morbus Crohn müssen vor einer Behandlung mit Anti-TNF-Antikörpern (allerdings auch vor Cortisonpräparaten) Abszesse ausgeschlossen werden.

Das Nebenwirkungsprofil von **Vedolizumab** scheint vorteilhaft. Da Vedolizumab sehr „darmselektiv“ wirkt, d.h., seine immunsuppressive Wirkung nur im Bereich der Darmschleimhaut entfaltet, ist die Infektanfälligkeit nicht erhöht. Zu **Ustekinumab** existieren Daten von Tausenden Patienten mit Schuppenflechte (Psoriasis), aus diesen Patientenkollektiven wird kein vermehrtes Auftreten einer Infektanfälligkeit gemeldet.

Wichtige Nebenwirkungen immunsuppressiver Medikamente

Alle immun-suppressiven Medikamente	Gesteigerte Infektanfälligkeit, allergische Reaktionen, (Übelkeit, Durchfall, Hautausschlag)
Azathioprin, 6-Mercaptopurin	Übelkeit, Blutbildveränderungen, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Leberentzündung, sehr selten Lymphome, selten Hautkrebs (Nicht-Melanom-Hautkrebs), Risiko für Herpes Zoster (Gürtelrose)
Methotrexat	(Mund-)Schleimhautentzündungen, Übelkeit, Leberentzündung, Lungenveränderungen
Cyclosporin	Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsverschlechterung, Händezittern, vermehrter Haarwuchs
Tacrolimus	Leberentzündung, Diabetes mellitus, Händezittern, Nierenfunktionsverschlechterung
Infliximab	Antikörperbildung, Kopfschmerzen, Reizhusten, diverse Hauterscheinungen, schwere Infektionen, sehr selten (v. a. in Kombination mit Azathioprin): Lymphome, sehr selten Hautkrebs (malignes Melanom)
Adalimumab	Kopfschmerzen, Reizhusten, diverse Hauterscheinungen, Reaktionen an der Einstichstelle, sehr selten (v. a. in Kombination mit Azathioprin): Lymphome
JAK-Inhibitoren	thromboembolische Ereignisse (Thrombosen, Lungenembolien), Herpes-Zoster (Gürtelrose)
Ozanimod	Herzrhythmusstörungen

Tab. 3

Allergische Reaktionen

Wie viele Medikamente können fast alle immunsuppressiven Substanzen allergische Reaktionen wie Durchfall und Hautausschlag verursachen. Bei der Behandlung mit **Azathioprin** kommen allergische Reaktionen bei 2% bis 10% der Patienten vor. Nicht selten treten vor allem zu Beginn der Therapie mit **Azathioprin** Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen auf, hier ist eine (vorübergehende) Dosisreduktion oder bei Fortbestehen der Beschwerden ein Umsetzen auf **6-Mercaptopurin** oft hilfreich. Bei **Infliximab**, das direkt in die Vene infundiert wird, kann es selten auch zu einem Schock kommen, vor allem nach wiederholter Gabe. Häufig wird deshalb vor der Infusion ein Cortisonpräparat verabreicht.

Knochenmark und Blutbild

Bei etwa 2% der mit **Azathioprin** behandelten Patienten fallen die Leukozyten (weiße Blutkörperchen) zu stark ab und es besteht die Gefahr einer ausgeprägten Abwehrschwäche. Daher muss während der Behandlung (insbesondere zu Beginn der Therapie engmaschig), aber auch im weiteren Verlauf regelmäßig das Blutbild kontrolliert werden. Es besteht die Möglichkeit einer Enzymbestimmung aus einer Blutprobe, um besonders gefährdete Patienten mit einer Stoffwechselschwäche im Abbau von **Azathioprin** zu identifizieren.

Bauchspeicheldrüse und Leber

In seltenen Fällen kann sich unter der Therapie mit **Azathioprin** eine Bauchspeicheldrüsenentzündung entwickeln, die sich durch heftige Bauchschmerzen und Übelkeit zeigt. Unter der Therapie mit **Azathioprin** und **Tacrolimus** kann in seltenen Fällen auch eine Leberentzündung entstehen. Auch unter der Therapie mit

Methotrexat kann es zum Anstieg der Leberenzyme kommen, bei langjähriger Einnahme sogar zu einer Leberfibrose.

Niere

Unter der Therapie mit **Cyclosporin** und **Tacrolimus** müssen die Nierenwerte kontrolliert werden, da es zu einer zwischenzeitlichen Nierenfunktionsverschlechterung kommen kann, selten sogar zu einem dauerhaften Schaden.

Tumorbildung

Unter **Azathioprin** kommt es nach den vorliegenden Daten nicht generell zu einer vermehrten Tumorbildung, allerdings sind vereinzelt Lymphome (bösartige Veränderungen der Lymphdrüsen) unter Therapie beobachtet worden. Insbesondere die langfristige Kombination von Anti-TNF-Antikörpern und Azathioprin beeinträchtigt das Immunsystem so stark, dass hier ein erhöhtes Risiko für die Lymphomentstehung besteht. Daher sollte diese Therapiekombination, wenn möglich, nicht als Dauertherapie durchgeführt werden. Weiterhin erhöht Azathioprin insbesondere bei älteren Patientien das Risiko für einen (Nicht-Melanom) Hautkrebs. Daher wird unter der Therapie mit den Thiopurinpräparaten Azathioprin und 6-Mercaptopurin ein konsequenter Sonnenschutz und die jährliche hautärztliche Vorsorgeuntersuchung empfohlen. Unter **Anti-TNF-Antikörpern** ist das Melanomrisiko leicht erhöht. In jedem Einzelfall müssen Risiko und Nutzen der immunsuppressiven und biologischen Therapieformen abgewogen werden. In aller Regel wird der Nutzen überwiegen, da das jeweilige Risiko einer Tumorbildung als äußerst gering einzuschätzen ist.

Sonstiges

Während der Behandlung mit **Cyclosporin** kann es zur Entwicklung eines Bluthochdrucks kommen. Bei der Behandlung mit **Cyclosporin** und **Tacrolimus** müssen die Blutzuckerwerte kontrolliert werden, weil insbesondere in der Kombination mit Cortisonpräparaten eine vorübergehende Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) auftreten und unter Umständen eine zwischenzeitliche Insulintherapie notwendig machen kann. Weitere Nebenwirkungen unter der Therapie mit **Cyclosporin** ebenso wie mit **Tacrolimus** sind vermehrter Haarwuchs und ein leichtes, aber oft sehr lästiges Händezittern. Diese Erscheinungen verschwinden nach Absetzen des Medikaments wieder.

Da **Infliximab** ein künstlich hergestelltes Eiweiß mit körperfremden Mauseanteilen ist, kommt es nicht selten zu einer Antikörperbildung gegen dieses Eiweiß, die dann zu einem Wirkungsverlust führen kann. Die Anti-TNF-Antikörper können auch die Bildung anderer Antikörper auslösen, durch die es zu einer ungewollten Reaktion des Immunsystems kommt.

Unter **Tofacitinib** (und wahrscheinlich Filgotinib) wird ein vermehrtes Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, also Thrombosen und Lungenembolien sowie kardiovaskulären Komplikationen wie Herzinfarkten beschrieben. Weiterhin zeigte eine Studie ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs und Lymphome. Es ist wichtig, in diesem Zusammenhang zu betonen, dass diese Komplikationen nur bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis beschrieben worden sind, bei denen Tofacitinib in einer höheren Dosierung als bei der Colitis ulcerosa eingesetzt wurde und nicht bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Trotzdem sind diese Warnungen natürlich ernst zu nehmen und lassen derzeit den Einsatz von Tofacitinib nur als Reservetherapie nach gründlicher Abwägung von Nutzen und Risiko zu.

Unter **Ozanimod** kann es zu Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck kommen.

Schwangerschaft

Die Gabe von **Azathioprin** und **Anti-TNF-Antikörpern**, aber auch von Cyclosporin und Tacrolimus während der Schwangerschaft scheint sicher zu sein. Kommt es unter einer Therapie mit Azathioprin oder Infliximab zu einer Schwangerschaft, besteht nach der aktuellen Studienlage kein gesteigertes Risiko für Mutter und Kind und bei Wirksamkeit der Therapie sollte diese fortgeführt werden. Generell gilt, dass ein akuter Schub in der Schwangerschaft für den Verlauf der Schwangerschaft schädlicher ist als das Weiterführen der Therapie. Unter einer Therapie mit **Methotrexat** muss eine Schwangerschaft allerdings auf jeden Fall vermieden werden, hier besteht ein deutlich erhöhtes Risiko kindlicher Fehlbildungen.

Zu den neueren Medikamenten existieren derzeit noch zu wenige Daten, um eine generelle Empfehlung in der Schwangerschaft abzugeben. Hier gilt, dass in jedem Einzelfall und unter Einbeziehung des jeweiligen Rückfallrisikos und Abwägung therapeutischer Alternativen individuell entschieden werden muss.

Weitere kostenlos erhältliche Patientenbroschüren

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Eine Übersicht über die Krankheitsbilder und ihre Behandlung

Autoren: J. Schölmerich, G. Rogler, H. Herfarth
61 Seiten (S80)



Ernährung bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Wichtige Fragen – Richtige Antworten

Autoren: J. Stein, C. Bott, K. Farrag
67 Seiten (S84)



CED-Patienten-Tagebuch

für die Betreuung von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Autor: H.-K. Goischke
81 Seiten (S88)



Rektale Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Autoren: P. Frei, G. Rogler
29 Seiten (S97)



Kortikosteroid-Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Autor: T. Andus
32 Seiten (BU80)



Bitte richten Sie Ihre Bestellung an:

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: zentrale@drfalkpharma.de

www.drfalkpharma.de

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany