

Vedolizumab in der Behandlung der Colitis ulcerosa und des Morbus Crohn – ein Konsensus der Arbeitsgruppe „Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen“ der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

G. Novacek¹, C. Dejaco¹,
H. P. Gröchenig²,
C. Högenauer³, P. Knoflach⁴,
W. Miehsler⁵, A. Moschen⁶,
W. Petritsch³, H. Vogelsang¹,
H. Tilg⁶

Einleitung

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind die beiden Hauptformen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) [1, 2]. Sie sind durch abdominale Schmerzen, Diarrhoen, die im Falle der Colitis ulcerosa häufig blutig sind, und Müdigkeit sowie einen oft chronisch-relapsierenden Verlauf gekennzeichnet. Intestinale Komplikationen wie Stenosen, Fisteln, Abszesse und das Auftreten von kolorektalen Karzinomen können Operationen erforderlich machen.

Das Therapieziel ist die kortisonfreie Remission [3, 4]. Aufgrund ihrer prognostischen Aussagekraft erlangt auch die mukosale Heilung zunehmende Bedeutung [5, 6]. Die gängigen Therapien reichen von Mesalazin, über Glukokortikoide, Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) bis hin zu Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Antikörpern [3, 4, 7–16]. Ein Teil der Patienten spricht jedoch auch auf die Therapie mit TNF- α -Antikörpern nicht an, hat trotz primären Ansprechens einen sekundären Wirkungsverlust oder entwickelt Nebenwirkungen, die ein Absetzen der Therapie erforderlich machen [7–16]. Ein Versagen auf eine Therapie mit einem TNF- α -Antikörper verringert die Ansprechrate auf einen zweiten Vertreter dieser Medikamentengruppe, sodass nicht nur der Bedarf für weitere wirksame Medikamente im Allgemeinen, sondern auch mit einem anderen Wirkmechanismus im Speziellen gegeben ist [8, 17].

Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet und dadurch ein neues und darmselektives Wirkprinzip besitzt. Vedolizumab ist seit Mai 2014 in der Europäischen Union für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa und mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn zugelassen, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der TNF- α -Antikörper unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Therapie aufweisen [18, 19]. Die empfohlene Dosierung beträgt unabhängig vom Körpergewicht 300 mg i. v., die zu Woche 0, 2 und 6 und danach alle 8 Wochen verabreicht werden.

Zulassungstext für Colitis ulcerosa

Vedolizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-

tor-alpha (TNF- α)-Antikörper unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zulassungstext für Morbus Crohn

Vedolizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Antikörper unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt für beide Indikationen 300 mg i. v., die zu Woche 0, 2 und 6 und danach alle 8 Wochen verabreicht werden.

Der vorliegende Konsensusbericht der Arbeitsgruppe „Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen“ der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) soll ein praktischer Leitfaden für den Einsatz von Vedolizumab bei Patienten mit einer CED sein und entstand in ähnlicher Art wie frühere Konsensusstatements dieser Arbeitsgruppe [20, 21]. Die Teilnehmer des Konsensus, die auch die Autoren dieses Berichts sind, wurden von GN ausgesucht und erarbeiteten Entwürfe für Text und Empfehlungen zu den von GN vorgeschlagenen Themen (Delphi-Prozess). Alle Konsensusteilnehmer sind Mitglieder der Arbeitsgruppe „Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen“ der ÖGGH und haben langjährige Erfahrung in der Behandlung von ambulanten und stationären Patienten mit CED. Empfehlungen und Text basieren auf der verfügbaren Literatur (systematische Literatursuche mittels MedLine/PubMed und Cochrane Database sowie Abstracts der großen internationalen Kongresse) und wurden hinsichtlich Evidenzgrad (Level of Evidence, EL) und Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation, RG) entsprechend dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine bewertet (☉ **Tab. 1**). Die Statements wurden im Rahmen eines Treffens am 21.1.2015 von den Konsensusteilnehmern erarbeitet und am 18.4.2015 im Rahmen des jährlich stattfindenden Treffens der Arbeitsgruppe „Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen“ in Weyregg (Österreich) der ÖGGH vor einer größeren Teilnehmerzahl präsentiert, diskutiert und zur Abstimmung gebracht. Ein Statement galt als angenommen, wenn es eine Zustimmung von mindestens 80% erhielt. Die Kapitel des Konsensusberichts wurden von den jeweiligen Teilnehmern verfasst, von allen anderen Autoren überarbeitet, und die finale Version wurde von allen akzeptiert.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-103694>
Z Gastroenterol 2016; 54: 1–12
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Prof. Gottfried Novacek
Medizinische Universität Wien
Abt. Gastroenterologie und
Hepatologie, Univ.-Klinik
Innere Medizin III
Währinger Gürtel 18–20
1090 Vienna
Austria
Tel.: ++ 43/1/404 00 47 410
Fax: ++ 43/1/404 00 47 350
Gottfried.Novacek@
meduniwien.ac.at

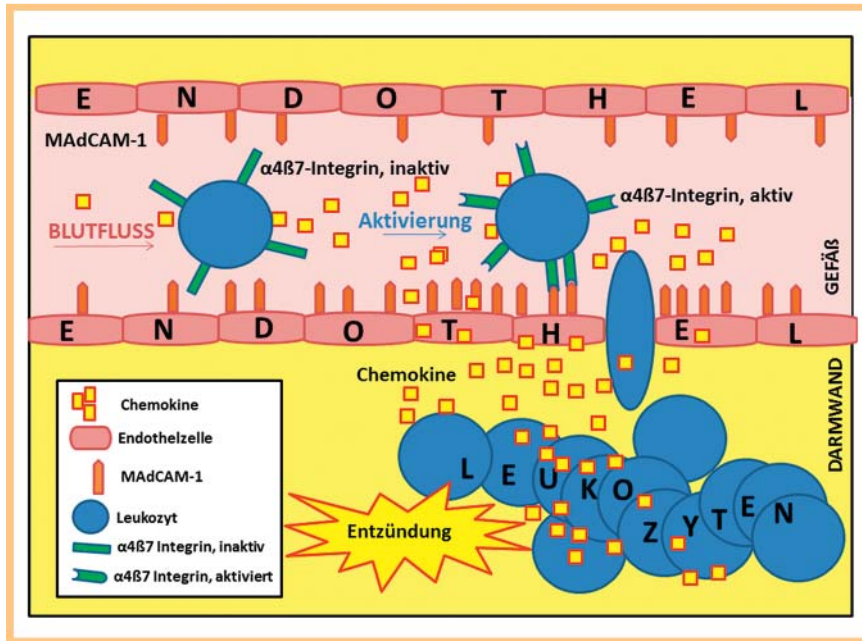


Abb. 1 Schematische Darstellung der Einwanderung der Leukozyten in das Gewebe. Zunächst besteht nur eine schwache Bindung zwischen Integrinen der Leukozyten und Liganden der Endothelzellen. Durch den Einfluss von Chemokinen werden die Integrine in einen hochaffinen Zustand gebracht, wodurch die Leukozyten fest an den Endothelzellen anhaften und dann durch Lücken zwischen den Endothelzellen in das Gewebe einwandern.

Tab. 1 Evidenz- und Empfehlungsgrade basierend auf dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine. (Quelle: „The Oxford 2011 Levels of Evidence“. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

Level of Evidence (Treatment Benefits)	
1 ¹	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials
2 ¹	Randomized trial or observational study with dramatic effect
3 ¹	Non-randomized controlled cohort/follow-up study ²
4 ¹	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies ²
5 ¹	Mechanism-based reasoning
Level of Evidence (Treatment Harms)	
1 ¹	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect
2 ¹	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect
3 ¹	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (postmarketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.) ²
4 ¹	Case-series, case-control, or historically controlled studies ²
5 ¹	Mechanism-based reasoning
Grades of Recommendation	
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies or extrapolation from level 1 studies
C	Level 4 studies or extrapolation from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

¹ Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO [Patient, Intervention, Comparison, Outcome]), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Levels may be graded up if there is a large or very large effect size.

² As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Wirkmechanismus

Lymphozyten kommt eine zentrale Rolle in der Induktion und Aufrechterhaltung des chronischen Entzündungsprozesses in der Lamina propria bei CED zu [22]. Der Extravasationsprozess

der T-Lymphozyten vom Blut in das Gewebe des Gastrointestinaltrakts erfordert die koordinierte Interaktion von verschiedenen Adhäsions- und Signalmolekülen auf der Oberfläche der T-Lymphozyten (Selektine, Integrine, Chemokinrezeptoren) mit den entsprechenden Liganden der zytokinaktivierten Endothelzellen [23]. Zu diesen Adhäsionsmolekülen zählen die Integrine, die aus transmembranösen α - und β -Untereinheiten bestehen. Sie werden durch Chemokine in einen Zustand hoher Affinität mit den Liganden der Endothelzellen gebracht, wodurch es zu einer Adhäsion der Lymphozyten kommt. Das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin bindet am endothelialen „Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1“ (MAdCAM-1), das hauptsächlich auf den Venolen der Peyerschen Plaques und des darmassoziierten lymphatischen Gewebes exprimiert wird [24, 25]. Diese Interaktion zwischen $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und MAdCAM-1 ist für die Aufrechterhaltung der intestinalen mukosalen Immunität, wie z. B. für die Einwanderung der Memory-T-Zellen, von Bedeutung. Sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei Morbus Crohn ist eine vermehrte Expression von MAdCAM-1 beschrieben und aktivierte T-Lymphozyten werden hauptsächlich über diesen Weg in die Darmwand geleitet [26]. Nach der Adhäsion dringen die Lymphozyten in einem nächsten Schritt durch Lücken („gaps“ in den „tight junctions“) zwischen den Endothelzellen ins Gewebe ein. Dieser Vorgang läuft für neutrophile Granulozyten, Monozyten und T-Lymphozyten im Wesentlichen gleich ab (Abb. 1).

Vedolizumab (VDZ) ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin der T-Lymphozyten bindet. Der höchste Bindungsgrad findet sich bei CD4⁺-Memory-T-Zellen [23]. Dadurch wird die spezifische Adhäsion dieser Zellen spezifisch an MAdCAM-1 blockiert. MAdCAM-1 wird hauptsächlich, wie oben beschrieben, von Endothelzellen der Darmvenolen exprimiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Einwanderung von T-Lymphozyten in das Gewebe des Magen-Darm-Traktes. Die Blockade der Interaktion zwischen $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und MAdCAM-1 ist somit ein wichtiger Schritt in der Regulation des intestinalen Entzündungsprozesses.

Vedolizumab bindet im Gegensatz zu Natalizumab nicht an $\alpha_4\beta_1$ -Integrine und hemmt somit nicht deren Funktion. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil aufgrund dieser darmselektiven

Wirkung von Vedolizumab die unter Natalizumab gelegentlich auftretende progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) – eine opportunistische Infektion durch das latente JC-Polyomavirus [27, 28] – nicht zu erwarten ist [23].

Statement 1 – Wirkmechanismus von Vedolizumab

Vedolizumab, ein $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antikörper, blockiert darmselektiv die Bindung des $\alpha_4\beta_7$ -Integrins der T-Lymphozyten am endothelialen Rezeptor MADCAM-1 und dadurch die Einwanderung von T-Lymphozyten ins Gewebe.

Colitis ulcerosa

Induktions- und Erhaltungstherapie, Ansprechen, Evaluierung

Die GEMINI-I-Studie war eine Induktions- und Erhaltungsstudie bei erwachsenen Patienten mit aktiver CU, die die Wirksamkeit von Vedolizumab in der Induktions- und Erhaltungstherapie untersuchte [29]. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 80 Jahren, Mayo-Score von 6–12 Punkten (höhere Punktezahl bedeutet stärkere Krankheitsaktivität) mit einem endoskopischen Mayo-Subscore von mindestens 2 Punkten und einer Krankheitsausdehnung von ≥ 15 cm vom Anus. Die Patienten hatten ein Versagen oder eine Unverträglichkeit von einem oder mehreren der folgenden Medikamente: Glukokortikoide, Immunsuppressiva (wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) oder TNF- α -Antikörper. Eine orale Therapie mit 5-ASA, Glukokortikoiden (bis zu 30 mg Prednisolon oder Äquivalent pro Tag) oder Immunsuppressiva, jeweils in stabiler Dosierung, durfte beibehalten werden. Rektale Therapien mit 5-ASA oder Glukokortikoiden wurden zwei Wochen vor Screening abgesetzt. Ausschlusskriterien waren jegliche Vorbehandlung mit Vedolizumab, Natalizumab, Efalizumab oder Rituximab. Eine Therapie mit TNF- α -Antikörpern durfte nicht innerhalb der letzten 60 Tage, mit Cyclosporin, Thalidomid oder experimentellen Substanzen nicht innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss durchgeführt werden.

In der Induktionsphase wurden 2 Kohorten unterschieden. Kohorte 1 (n=374) wurde im Verhältnis 3:2 randomisiert und entweder mit VDZ (n=225) oder Placebo (PBO; n=149) zu Woche 0 und 2 behandelt. Kohorte 2 (n=521) wurde offen ebenfalls zu Woche 0 und 2 mit VDZ therapiert. Die Evaluierung erfolgte zu Woche 6. Der primäre Endpunkt in der Induktionsphase war das Ansprechen zu Woche 6, definiert als eine Reduktion im Mayo-Clinic-Score um ≥ 3 Punkte und eine Reduktion um mindestens 30% gegenüber dem Ausgangswert. Weiter musste der Rektalblutungs-Subscore um mindestens einen Punkt gesunken sein oder den absoluten Wert 0 oder 1 aufweisen. Sekundäre Endpunkte zu Woche 6 waren eine klinische Remission, definiert als ein Mayo-Score von ≤ 2 Punkten und keinem Subscore mit einem Wert von mehr als 1, sowie mukosale Heilung, definiert als endoskopischer Subscore von 0 oder 1. Patienten unter VDZ hatten im Vergleich zu Placebo zur Woche 6 häufiger ein klinisches Ansprechen (47,1 vs. 25,5%; p<0,001), eine klinische Remission (16,9 vs. 5,4%; p=0,001) und eine mukosale Heilung (40,9 vs. 24,8%; p=0,001). Patienten, die zu Woche 6 auf VDZ klinisch angesprochen hatten (n=373), wurden 1:1:1 in 3 Arme randomisiert, die ab diesem Zeitpunkt entweder Placebo (VDZ/PBO; n=126) oder VDZ alle 4 Wochen (VDZ Q4W; n=125) oder VDZ alle 8 Wochen (VDZ

Q8W; n=122) erhielten. Zudem wurden jene 149 Patienten, die bereits in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten, als Placebogruppe weitergeführt (PBO/PBO). Von jenen Patienten, die zu Woche 6 nicht angesprochen hatten, erhielten 373 offen VDZ Q4W. Für die Erhaltungstherapie war der primäre Endpunkt die klinische Remission zu Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren dauerhaftes klinisches Ansprechen (Ansprechen zu Woche 6 und Woche 52), dauerhafte klinische Remission (Remission zu Woche 6 und Woche 52), mukosale Heilung zu Woche 52 und kortisonfreie Remission zu Woche 52 bei Patienten, die zu Studienbeginn Glukokortikoide erhalten hatten.

Alle Endpunkte wurden unter beiden VDZ-Dosierungen häufiger erreicht als unter Placebo. In klinischer Remission waren zu Woche 52 unter VDZ Q8W 41,8% der Patienten, unter VDZ Q4W 44,8% und unter PBO 15,9% (p jeweils <0,001 vs. PBO). Ein dauerhaftes klinisches Ansprechen wurde unter VDZ Q8W in 56,6%, unter VDZ Q4W in 52,0% und unter PBO in 23,8% erreicht (p jeweils <0,001). Eine dauerhafte klinische Remission wurde in 20,5% (VDZ Q8W), 24,0% (VDZ Q4W) und 8,7% (PBO) erreicht (p=0,008 bzw. p=0,001). Eine mukosale Heilung hatten 51,6% (VDZ Q8W), 56% (VDZ Q4W) und 19,8% (PBO) der Patienten (p jeweils <0,001). In kortisonfreier Remission waren 31,4% (VDZ Q8W), 45,2% (VDZ Q4W) und 13,9% (PBO) der Patienten (p=0,01 bzw. p<0,001). Kein Unterschied fand sich in der Effektivität zwischen VDZ Q8W und VDZ Q4W, wie z. B. in der Remissionsrate zu Woche 52 (Δ 3,1; 95%-Konfidenzintervall [KI] -9,1–15,2; p=0,6208). Die Nebenwirkungsraten waren in den VDZ- und den PBO-Gruppen vergleichbar.

Von jenen Patienten, die zu Woche 6 auf VDZ nicht angesprochen hatten und die daher, wie beschrieben, VDZ Q4W offen erhielten, zeigten zu Woche 10 11,8%, zu Woche 14 14,6% und zu Woche 52 16,1% eine klinische Remission. Patienten, die zu Woche 10 erstmals angesprochen hatten, zeigten zu Woche 52 in 34,0% eine klinische Remission; Patienten, die in Woche 14 erstmals angesprochen hatten, zeigten zu Woche 52 in 35,0% eine klinische Remission [30]. Patienten, die zu Woche 6 nicht angesprochen hatten, entwickelten zu Woche 52 unter VDZ in 23,6% eine mukosale Heilung. Patienten, die zu Woche 10 erstmals angesprochen hatten, hatten zu Woche 52 in 45,1% eine mukosale Heilung. Patienten, die in Woche 14 erstmals angesprochen hatten, in 43,6%. [30]. Ein spätes Ansprechen unter VDZ ist also durchaus möglich und aufgrund des Wirkmechanismus auch zu erwarten. Das sollte daher für den Zeitpunkt der Beurteilung der Wirkung von VDZ berücksichtigt werden.

Statement 2 – VDZ zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei CU

Die Induktions- bzw. Erhaltungstherapie mit VDZ erfolgt als Infusion mit 300 mg zu Woche 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen. (EL 1, RG A)

VDZ ist wirksam zur Induktion von klinischem Ansprechen, klinischer Remission und mukosaler Heilung von moderater bis schwerer CU. (EL 1, RG A)

Dies gilt auch für Patienten, die zuvor auf TNF- α -Antikörper nicht angesprochen haben. (EL 1, RG A)

Eine Evaluierung des Therapieansprechens sollte nach 10–14 Wochen erfolgen. (EL 5, RG D)

VDZ ist wirksam zur Erhaltung der klinischen Remission und mukosalen Heilung über 1 Jahr, zur Erhaltung einer dauerhaften klinischen Remission und einer steroidfreien klinischen Remission bei CU. (EL1, RG A)

Dies gilt auch für Patienten, die zuvor auf TNF- α -Antikörper nicht angesprochen haben. (EL 1, RG A)

Bei unzureichendem Ansprechen oder Wirkungsverlust kann eine Intervallverkürzung auf 4 Wochen sinnvoll sein. (EL 4, RG C)

Dosissteigerung bei Wirkungsverlust

Eine Dosissteigerung über eine Verkürzung des Infusionsintervalls von VDZ von 8 Wochen auf 4 Wochen scheint etwas höhere Talspiegel und eine bessere Wirkung zu ermöglichen, wenn gleich es darüber noch keine statistisch verlässlichen Studien gibt [19]. Allerdings deutet eine Analyse von Patienten aus den Studien GEMINI I, die einen Wirkungsverlust erlitten, jedoch später in eine Langzeitstudie (GEMINI LTS) überwechselten, auf die Nützlichkeit eines verkürzten Dosierungsintervalls hin. Es zeigte sich, dass jene Patienten, welche die Studien beendet hatten, zu Woche 52 nur etwas höhere Wirkspiegel aufwiesen als jene, die einen Wirkungsverlust erlitten hatten und dann in GEMINI LTS mit VDZ Q4W behandelt worden waren [32]. Wenn letztere Patienten auf ein 4-wöchiges Dosisintervall umgestellt wurden, verbesserten sich in dieser – allerdings unkontrollierten – Analyse der klinische Aktivitätsscore (partial Mayo-Score) [33]. Eine Verkürzung des Dosisintervalls kann bei diesen Patienten eine neuerliche Symptomkontrolle induzieren [33].

Ansprechen nach vorherigem Therapieversagen auf TNF- α -Antikörper

431 von 895 Patienten (48,2%) hatten eine frühere Therapie mit einem TNF- α -Antikörper [29]. 367 Patienten (41%) hatten ein Versagen auf diese Therapie. Auch bei diesen Patienten war Vedolizumab im Erreichen fast aller Endpunkte wirksamer als Placebo. Bei Versagen auf eine frühere Therapie mit einem TNF- α -Antikörper hatten 39% der Patienten unter VDZ und 20,6% unter Placebo ein Ansprechen zu Woche 6 (Δ 18,4; 95%-Konfidenzintervall (KI) 3,9–32,9; $p=0,01$) [29]. Die Remission zu Woche 6 wurde von 9,8% der Patienten unter VDZ und von 3,2% unter PBO erreicht (Δ 6,6; 95%-KI 9,8–22,8) [34]. Sehr deutlich fielen die Unterschiede zu Woche 52 aus. Unter VDZ Q8W hatten 37,2%, unter VDZ Q4W 35% und unter PBO 5,3% der Patienten eine klinische Remission (vs. PBO: Δ 31,9; 95%-KI 15,8–48,0; $p<0,001$ bzw. Δ 29,7; 95%-KI 13,3–46,1; $p<0,001$) [29]. Das anhaltende Ansprechen wurde unter VDZ Q8W in 46,5%, unter VDZ Q4W in 42,5% und unter PBO in 15,8% der Fälle erreicht (vs. PBO: Δ 30,7; 95%-KI 11,8–49,6; bzw. Δ 26,7; 95%-KI 7,5–45,9) [35]). Eine mukosale Heilung fand sich unter VDZ Q8W bei 41,9%, unter VDZ Q4W bei 47,5% und unter PBO bei 7,9% der Patienten (vs. PBO: Δ 34,0; 95%-KI 12,6–53,2; bzw. 39,6; 95%-KI 18,1–58,5) [36].

Doppelte Immunsuppression

332 von 895 (37,1%) Patienten hatten eine zusätzliche Therapie mit Glukokortikoiden, 159 Patienten (17,8%) mit Immunsuppressiva und 149 Patienten (16,6%) sowohl mit Glukokortikoiden als auch mit Immunsuppressiva. Diese begleitenden Therapien hatten keinen relevanten Einfluss auf die Effektivität von VDZ zum Erreichen der primären Endpunkte nach 6 bzw. 52 Wochen [29]. Daten nach dem Vorbild einer randomisierten, kontrollierten Studie, die die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von VDZ und einem Immunsuppressivum mit jener der Monotherapien vergleicht, gibt es nicht [37]. Eine Auswertung der Daten aus GEMINI I und II zeigte, dass sich die Raten von Infektionen und schweren Infektionen zwischen Patienten, die VDZ alleine erhielten, und solchen, die VDZ gleichzeitig mit Glukokortikoiden

und/oder Immunsuppressiva bekamen, nicht unterschieden [38]. Zur Kombinationstherapie von VDZ mit einem TNF- α -Antikörper liegen keine klinischen Daten vor.

Statement 3 – Kombination mit Immunsuppressiva

Für eine Kombinationstherapie von VDZ mit Immunsuppressiva ist weder eine verbesserte Effektivität oder ein verringerter Wirkungsverlust noch ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko nachgewiesen. (EL 5, RG D)

Die Beibehaltung einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie nach Beginn einer VDZ-Therapie ist im Einzelfall zu entscheiden. (EL 5, RG D)

Prädiktoren für das Therapieansprechen

Zu den möglichen Prädiktoren für ein Therapieansprechen könnten Körpergewicht, Krankheitsaktivität und Antikörperbildung gezählt werden. Bezüglich einer Korrelation zwischen Wirksamkeit von VDZ und Körpergewicht gibt es keine direkten Subgruppenanalysen. Indirekte Hinweise lassen sich aus Daten ableiten, in denen untersucht wurde, ob es eine Korrelation zwischen der verabreichten VDZ-Dosis und der Wirksamkeit des Medikaments bei CU gibt. In einer 2005 publizierten Studie fand sich bez. der klinischen Remission bei CU nach 6 Wochen kein Unterschied zwischen einer Dosis von 0,5 mg/kg und 2 mg/kg [39]. In einer anderen Studie wurde das Ansprechen auf 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg und 10 mg/kg VDZ verglichen, und auch hier fanden sich keine eindeutigen Unterschiede im klinischen Ansprechen [40]. Auch die Tatsache, dass sich bei einer fixen Dosis von 300 mg VDZ kein Unterschied im partiellen Mayo-Score zwischen einer Gabe alle 4 und alle 8 Wochen zeigte, deutet indirekt darauf hin, dass das Körpergewicht keinen großen Einfluss auf die Wirkung von VDZ ausübt [29]. Bezüglich pharmakokinetischer Eigenschaften scheint eine Änderung der Dosis hinsichtlich Basisvariablen wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Serumalbumin nicht notwendig [41].

Demgegenüber stehen jedoch mit höheren VDZ-Spiegeln einhergehende höhere klinische Ansprech- und Remissionsraten zu Woche 6 und den Remissionsraten zu Woche 52 [29]. Ein Pharmakokinetikmodell ergab, dass Patienten mit einer Colitis ulcerosa mit einem endoskopischen Mayo-Subscore von 3 eine im Durchschnitt um 25% höhere lineare VDZ-Clearance zu Woche 6 aufwiesen als Patienten mit einem Subscore von 0 [41]. Zum Thema neutralisierender Antikörper gegen VDZ s. das entsprechende Kapitel.

In die GEMINI-I-Studie wurden Patienten mit einem Mayo-Score zwischen 6 und 12 eingeschlossen, wobei der durchschnittliche Mayo-Score 8,6 betrug [29]. Eine Subanalyse zeigte sowohl zu Woche 6 als auch zu Woche 52 einen Trend für höhere Ansprech- bzw. Remissionsraten für Patienten mit einem Mayo-Score <9 im Vergleich mit einem Score ≥ 9 [29]. Diese Beobachtung wurde jedoch nicht durch höhere Ansprechraten bei Patienten mit niedrigeren fäkalen Calprotectin-Werten unterstützt. Eine Post-hoc-Analyse der GEMINI-I-Studie zeigte keine Korrelation zwischen dem Ansprechen auf VDZ und den Baseline-Calprotectin-Konzentrationen [42].

Kortisonbedarf

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war zu Studienbeginn unter einer Glukokortikoidtherapie mit einer medianen täglichen Prednisolon-Äquivalenzdosis von 20 mg (Interquartilbereich 10–25 mg). Während der Erhaltungsphase kam es gegenüber der Wo-

che 6 in allen 3 Gruppen zu einem Abfall der Glukokortikoiddosis um 50–70%. Während dieser Effekt sowohl in der VDZ Q8W- als auch in der VDZ Q4W-Gruppe bis zur Woche 52 erhalten blieb (Reduktion um etwa 70%), kam es in der PBO-Gruppe ab der Woche 22 zu einem Anstieg des Kortisonsbedarfs auf den Ausgangswert. Wie eingangs beschrieben, wurde unter VDZ signifikant häufiger der sekundäre Endpunkt der kortisonfreien Remission erzielt als unter Placebo [29]. In einer anderen Studie mit Patienten mit Colitis ulcerosa gelang bei 63% der Patienten während einer Beobachtungszeit bis zu 78 Wochen eine Dosisreduktion des Glukokortikoids [40].

Statement 4 – VDZ und Steroidbedarf

VDZ führt zu einem verminderten Steroidbedarf. (EL 1, RG A)

Lebensqualität, Hospitalisierungs- und Operationsraten

Anhand des „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ) sowie anderer Skalen, wie SF-36 und EQ-5 D VAS, findet sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch VDZ gegenüber PBO bei CU [29, 39, 43]. So verbesserte sich der IBDQ zu Woche 6 in der GEMINI-I-Studie bei Patienten, die VDZ erhielten, um fast 30 Punkte und bei jenen, die PBO erhielten, um etwa 10 Punkte ($p < 0,001$) [29]. Dieser Effekt konnte auch in der Erhaltungsphase beobachtet werden. Während sich der IBDQ zu Woche 52 sowohl in der VDZ Q8W- als auch in der VDZ Q4W-Gruppe gegenüber dem Wert zu Woche 6 leicht verbesserte bis unverändert blieb, kam es unter PBO zu einer Verschlechterung um etwa 20 Punkte ($p < 0,001$ gegenüber beiden VDZ-Gruppen). Zu Hospitalisierungs- und Operationsraten gibt es im Zusammenhang mit einer Therapie mit VDZ bisher keine Daten.

Statement 5 – VDZ und Lebensqualität

Eine Therapie mit VDZ führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, sowohl bereits nach 6 Wochen als auch nach 52 Wochen. (EL 1, RG A)

Therapiedauer

Nach Abschluss der ersten 52 Wochen der GEMINI-I-Studie wurden Patienten in einer Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe für weitere 52 Wochen, also für insgesamt 104 Wochen, mit VDZ behandelt. Die Remissions- und Ansprechraten waren nach 104 Wochen mit den Ergebnissen nach 52 Wochen vergleichbar und ergaben somit keinen Hinweis auf einen relevanten Wirkungsverlust [44, 45]. Analog zur Anwendung einer langfristiger TNF- α -Antikörper-Therapie scheint eine Erhaltungstherapie mit VDZ auch über einen Zeitraum von 104 Wochen gerechtfertigt zu sein, wenn Patienten nach Ablauf von 52 Wochen davon klinisch profitieren.

Statement 6 – Therapiedauer bei CU

Bei Patienten die auf VDZ ansprechen, ist eine Fortführung der Therapie zur Remissionserhaltung über 52 Wochen hinaus sinnvoll. (EL 4, RG D)

Indikationen

Vedolizumab ist entsprechend dem eingangs angegebenen Zulassungstext für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa zugelassen. Voraussetzung ist das unzureichende Ansprechen/Unverträglichkeit auf eine konventionelle Therapie oder zumindest einen TNF- α -Antikörper. Patienten der GEMINI-I-Studie hatten ein Versagen auf zumindest eine der folgenden Therapien: Glukokortikoide, Immunsuppressiva oder TNF- α -Antikörper. Für die Gabe von VDZ ohne entsprechende Vortherapie gibt es keine Daten. Ob es effektiver ist, bei Bedarf zuerst einen TNF- α -Antikörper oder VDZ einzusetzen, kann derzeit nicht beantwortet werden. Zur Behandlung einer leichten CU oder einer Proctitis ulcerosa mit VDZ liegen ebenfalls keine Daten vor, da in Studien nur Patienten mit mittelschwerer bis schwerer CU (Mayo Score 6–12 und endoskopischer Subscore ≥ 2) behandelt wurden [29].

Auch zur Therapie einer akut-schweren CU [46] oder zur Rescuetherapie zur Vermeidung einer Notfallskelektomie liegen keine Daten zur Anwendung von VDZ vor. Daher kann der Einsatz von VDZ in dieser Indikation derzeit nicht empfohlen werden. Auch der eher späte Wirkungsbeginn legt den Einsatz von VDZ in dieser Situation nicht nahe.

Bei fehlendem Therapieansprechen, Therapieversagen oder Unverträglichkeit auf VDZ liegen keine Daten zur anschließenden Anwendung oder Wechsel auf einen TNF- α -Antikörper vor. Die Notwendigkeit einer Therapiepause beim Wechsel einer Therapie von VDZ auf einen TNF- α -Antikörper ist abhängig von der klinischen Situation und der Dringlichkeit dieser Therapie. Wenn möglich, empfiehlt sich eine Therapiepause von zumindest 50 Tagen ($2 \times$ Halbwertszeit). Analog dazu ist auch beim Wechsel von einem TNF- α -Antikörper auf VDZ vorzugehen; bei wenig dringlicher Indikation ist analog zu den Zulassungsstudien eine Therapiepause von $2 \times$ der Halbwertszeit wünschenswert. Die Halbwertszeit von Infliximab beträgt 8–10 Tage, von Adalimumab 14 Tage und von Golimumab 12 ± 3 Tage.

Statement 7 – Akut-schwere CU

Zur Therapie einer akut-schweren CU oder zur Rescuetherapie zur Vermeidung einer Notfallskelektomie liegen keine Daten zur Anwendung von VDZ vor. Daher kann der Einsatz von VDZ für diese Indikation derzeit nicht empfohlen werden. (EL 5, RG D)

Morbus Crohn

▼ Induktions- und Erhaltungstherapie, Ansprechen, Evaluierung

Die GEMINI-II-Studie war eine Induktions- und Erhaltungstudie bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die mit VDZ 300 mg i. v. pro Infusion behandelt wurden [47]. Die wichtigsten Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 80 Jahren, eine Erkrankungsdauer von mindestens 3 Monaten (die mittlere Krankheitsdauer betrug 8–9 Jahre), einem Crohn's Disease Activity Index (CDAI; reicht von 0 bis ca. 600 Punkte, wobei höhere Punktezahlen stärkere Krankheitsaktivität bedeuten) zwischen 220 und 450, sowie eines der folgenden Kriterien: CRP $> 2,87$ mg/l, ≥ 3 große Ulzera oder ≥ 10 aphthöse Ulzera in der Kolonoskopie oder fäkales Calprotectin > 250 μ g/Gramm Stuhl plus Hinweise auf Ulzera aus CT, MRT, Dünndarmröntgen oder Kapselendoskopie. Weiter mussten die Patienten ein fehlendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit

auf eines oder mehrere der folgenden Therapeutika gezeigt haben: Glukokortikoide, Immunsuppressiva (wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat) oder TNF- α -Antikörper; in GEMINI II lag die Rate der Patienten, die mit TNF- α -Antikörpern vorbehandelt waren, insgesamt bei 61,6%. Eine Vortherapie mit VDZ, Natalizumab, Efalizumab oder Rituximab war nicht erlaubt. Eine Therapie mit Adalimumab durfte nicht innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss, eine Therapie mit Infliximab oder Certolizumab-pegol nicht innerhalb der letzten 60 Tage vor Studieneinschluss erfolgt sein.

In der Induktionsphase wurden 2 Kohorten unterschieden. Kohorte 1 (n = 368) wurde im Verhältnis 3:2 randomisiert entweder mit VDZ (n = 220) oder PBO (n = 148) zu Woche 0 und 2 behandelt. Kohorte 2 (n = 747) erhielt offen ebenfalls VDZ zu Woche 0 und 2. Der Therapieeffekt wurde zu Woche 6 beurteilt. Die primären Endpunkte waren die klinische Remission (CDAI \leq 150) und das CDAI-100-Ansprechen (Abnahme des CDAI um \geq 100). Der sekundäre Endpunkt war die mittlere Änderung des Wertes des C-reaktiven Proteins (CRP) gegenüber dem Ausgangswert. Eine klinische Remission zu Woche 6 in Kohorte 1 hatten 14,5% der Patienten unter VDZ und 6,8% unter Placebo (p = 0,02). Ein CDAI-100-Ansprechen wiesen 31,4% der Patienten unter VDZ und 25,7% unter PBO auf (p = 0,23). Die Änderung des CRP-Wertes vom Ausgangswert zu Woche 6 war in beiden Gruppen ähnlich. Auch eine Post-hoc-Analyse ergab keinen Unterschied im Anteil der Patienten, die als Ausgangswert einen erhöhten CRP-Wert hatten (> 2,87 mg/l) und deren CRP-Wert sich zu Woche 6 normalisierte (\leq 2,87 mg/l), zwischen VDZ (12%) und PBO (9,4%) (p = 0,49).

Patienten, die zu Woche 6 auf VDZ ein CDAI-70-Ansprechen (Abnahme des CDAI um \geq 70; n = 461: 96 Patienten aus Kohorte 1 und 365 Patienten aus Kohorte 2) hatten, wurden 1:1:1 in 3 Arme randomisiert, und erhielten entweder Placebo (VDZ/PBO; n = 153) oder VDZ alle 4 Wochen (VDZ Q4W; n = 154) oder VDZ alle acht Wochen (VDZ Q8W; n = 154). Zudem wurden jene 148 Patienten, die bereits in der Induktionsphase Placebo erhalten hatten, als Placebogruppe weitergeführt (PBO/PBO). Von jenen Patienten, die zu Woche 6 nicht angesprochen hatten, erhielten 412 Patienten offen VDZ Q4W. Der primäre Endpunkt der Erhaltungstherapie war die klinische Remission zu Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren das CDAI-100-Ansprechen, die kortisonfreie Remission und die anhaltende klinische Remission (klinische Remission bei \geq 80% der Studienvisiten inkl. der letzten Studienvisite) zu Woche 52.

Fast alle Endpunkte wurden in den beiden VDZ-Gruppen signifikant häufiger erreicht als in der PBO-Gruppe. Die klinische Remission zu Woche 52 erreichten unter VDZ Q8W 39%, unter VDZ Q4W 36,4% und unter PBO 21,6% der Patienten (p < 0,001 bzw. p = 0,004 jeweils vs. PBO). Das CDAI-100-Ansprechen wurde unter VDZ Q8W von 43,5%, unter VDZ Q4W von 45,5% und unter PBO von 30,1% der Patienten erreicht (p = 0,01 bzw. p = 0,005 jeweils vs. PBO). Zu Woche 52 hatten 31,7% der Patienten unter VDZ Q8W, 28,8% unter VDZ Q4W und 15,7% unter PBO eine kortisonfreie klinische Remission (p = 0,02 bzw. p = 0,04 jeweils vs. PBO). Die Rate der Patienten mit anhaltender klinischer Remission war jedoch zwischen den 3 Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (VDZ Q8W 21,4%, VDZ Q4W 16,2%, PBO 14,4%). Keinen Unterschied gab es in den klinischen Remissionsraten zwischen den beiden VDZ-Gruppen.

Von jenen Patienten, die zu Woche 6 auf VDZ nicht angesprochen hatten und die daher, wie beschrieben, VDZ Q4W offen erhielten, zeigten zu Woche 10 6,8%, zu Woche 14 10,5% und zu Woche 52

18,8% eine klinische Remission. Die Raten für das CDAI-100-Ansprechen betragen zu den selben Zeitpunkten 16, 21,7 und 25,4% [48]. Im Hinblick auf diese Daten wird in der Zulassung von VDZ für Morbus Crohn die Möglichkeit eingeräumt, bei Nichtansprechen zu Woche 6 eine zusätzliche Dosis zu Woche 10 zu verabreichen. Sofern zu Woche 14 keine Hinweise auf einen therapeutischen Nutzen vorliegen, sollte die Therapie nicht weitergeführt werden. Bei unzureichendem Ansprechen bzw. Wirkungsverlust kann das Dosisintervall von acht auf vier Wochen verkürzt werden [19].

Zu den Nebenwirkungen siehe das Kapitel Sicherheit.

Dosissteigerung bei Wirkungsverlust

Eine Dosissteigerung über eine Verkürzung des Infusionsintervalls von VDZ von acht Wochen auf vier Wochen ist bei MC analog wie bei CU zu sehen [19]. Wenn Patienten mit einem Wirkungsverlust in GEMINI II in GEMINI LTS auf ein vierwöchiges Dosisintervall umgestellt wurden, verbesserten sich der klinische Aktivitätsscore für MC („Harvey-Bradshaw-Index“ – HBI) [33]. Eine Verkürzung des Dosisintervalls kann bei diesen Patienten eine neuerliche Symptomkontrolle induzieren [33].

Patienten nach Therapieversagen auf TNF- α -Antikörper

In der GEMINI-II-Studie hatten 689 von 1115 (61,8%) Patienten eine Vortherapie mit zumindest einem TNF- α -Antikörper. Davon hatten 645 Patienten (57,8%) ein Versagen auf mindestens einen und 398 Patienten (35,7%) auf mindestens zwei TNF- α -Antikörper. Die Auswertung der Patienten mit Versagen auf eine vorangegangene TNF- α -Antikörper-Therapie ergab, dass zu Woche 6 10,5% der Patienten unter VDZ und 4,3% unter PBO in klinischer Remission waren (Δ 6,2; 95%-KI -1,4–13,7; p = 0,11) und 23,8% der Patienten unter VDZ und 22,9% unter PBO ein CDAI-100-Ansprechen erreichten (Δ 1; 95%-KI -11,8–13,7; p = 0,88) [49]. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nach 52 Wochen. Zu diesem Zeitpunkt hatten 28% unter VDZ Q8W eine klinische Remission, 27,3% unter VDZ Q4W und 12,8% unter PBO (vs. PBO: Δ 15,2; 95%-KI 3,0–27,5; p = 0,02 bzw. Δ 14,5; 95%-KI 2,0–26,9; p = 0,01). Ein CDAI-100-Ansprechen fand sich bei 37,7% unter VDZ Q4W, bei 29,3% unter VDZ Q8W und bei 20,5% unter PBO (vs. PBO: Δ 8,8; 95%-KI -4,6–22,1 bzw. Δ 17,1; 95%-KI 3,1–31,2) [50].

GEMINI III hatte als Hauptziel die Untersuchung der Effektivität von VDZ bei Patienten mit Versagen auf eine Therapie mit TNF- α -Antikörpern [51]. Die Einschlusskriterien waren sehr ähnlich jenen für GEMINI II. Es wurden ebenfalls Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn untersucht. Allerdings wurde der Fokus in dieser Studie auf die Patienten gelegt, die bereits ein Therapieversagen auf einen oder mehrere TNF- α -Antikörper aufwiesen (n = 315), obwohl auch eine Gruppe von 101 TNF- α -Antikörper-naiven Patienten in diese Studie inkludiert wurde. In der therapieerfahrenen Gruppe hatten ca. zwei Drittel der Patienten sogar auf zwei oder mehrere TNF- α -Antikörper nicht angesprochen. Primärer Endpunkt waren die Remissionsraten (CDAI \leq 150 Punkte) zu Woche 6 jener 315 Patienten, die auf TNF- α -Antikörper nicht angesprochen hatten. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Remissionsraten unter VDZ und PBO (15,2 vs. 12,1%; p = 0,433). Allerdings war bereits zu Woche 6 unter VDZ häufiger ein CDAI-100-Ansprechen zu beobachten, als unter PBO (39,2 vs. 22,3%; p = 0,001). Der Therapieeffekt von VDZ war zu Woche 10 deutlicher ausgeprägt. Dies erklärt sich durch den eher langsamen Wirkmechanismus von VDZ. So waren sowohl die Remissionsrate als auch

die Rate des CDAI-100-Ansprechens zu Woche 10 unter VDZ größer als unter PBO. Die Remissionsraten zu Woche 10 betragen für VDZ 26,6% und für PBO 12,1% ($p=0,001$). Die Rate des CDAI-100-Ansprechens betragen für VDZ 46,8% und für Placebo 24,8% ($p<0,0001$).

In der Analyse der Gesamtpopulation der GEMINI-III-Studie einschließlich der TNF- α -Antikörper-naiven Patienten fand sich bez. der klinischen Remission auch schon zu Woche 6 ein statistisch signifikanter Unterschied (19,1 vs. 12,1%; $p=0,048$), der zu Woche 10 noch deutlicher ausgeprägt war (28,7 vs. 13%; $p<0,0001$). Eine anhaltende klinische Remission erreichten in der Gesamtpopulation 15,3% unter VDZ vs. 8,2% unter Placebo ($p=0,025$). In der Gruppe der Therapieversager auf TNF- α -Antikörper war dieser Unterschied mit 12 vs. 8,3% wiederum nicht signifikant. Die Nebenwirkungsraten waren in allen Gruppen etwa gleich. Aus diesen Daten lässt sich der Schluss ziehen, dass die Beurteilung einer klinischen Remission, speziell bei Therapieversagern auf TNF- α -Antikörper, frühestens in Therapiewoche 10 erfolgen sollte und dass zu diesem Zeitpunkt eine Remission von ungefähr 25% der Behandelten erreicht wird (GEMINI III: 26,6 vs. 12,1%, NNT 7). Therapieversager auf TNF- α -Antikörper mit klinischem Ansprechen in Therapiewoche 6 befinden sich auch noch nach 52-wöchiger Erhaltungstherapie (VDZ Q8W) statistisch häufiger in klinischer Remission als Patienten ohne VDZ-Verabreichung (GEMINI II: 28% vs. 12,8% – NNT 7).

Statement 8 – VDZ zur Induktion und Erhaltung beim MC

Die Induktions- bzw. Erhaltungstherapie mit VDZ erfolgt als Infusion mit 300 mg zu Woche 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen. (EL 1, RG A)

VDZ ist zur Induktions- und Erhaltungstherapie des moderaten bis schweren MC effektiv. (EL 1, RG A)

Dies gilt auch für Patienten, die zuvor auf TNF- α -Antikörper nicht angesprochen haben. (EL 1, RG A)

Eine Evaluierung des Therapieansprechens sollte nach 10–14 Wochen erfolgen. (EL 5, RG D)

Bei unzureichendem Ansprechen oder Wirkungsverlust kann eine Intervallverkürzung auf 4 Wochen sinnvoll sein. (EL 4, RG C)

Kombination mit Glukokortikoid oder Immunsuppressivum

In GEMINI II hatten 381 von 1115 Patienten (34,2%) eine konkomitante Therapie mit Glukokortikoiden, 181 Patienten (16,2%) mit Immunsuppressiva und 189 Patienten (17%) sowohl mit Glukokortikoiden als auch mit Immunsuppressiva [47]. Diese begleitenden Therapien hatten keinen relevanten Einfluss auf die Effektivität von VDZ zum Erreichen der primären Endpunkte nach 6 bzw. 52 Wochen. Ausgenommen ist eine konkomitante Therapie mit Glukokortikoiden, die das Erzielen einer klinischen Remission und eines CDAI-100-Ansprechens zu Woche 6 begünstigen dürfte. In GEMINI III lag die Rate der Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden, in der Gruppe der Therapieversager auf TNF- α -Antikörper bei 27%, in der Gesamtpopulation zwischen 33 und 34% [51]. Ein spezifischer Vergleich der Wirkung von VDZ mit oder ohne Immunsuppressiva liegt nicht vor. Daten nach dem Vorbild einer randomisierten, kontrollierten Studie, die die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von VDZ und einem Immunsuppressivum mit jener der Monotherapien vergleicht, gibt es nicht [52].

Statement 9 – Kombination mit Immunsuppressiva

Für eine Kombinationstherapie von VDZ mit Immunsuppressiva ist weder eine verbesserte Effektivität oder ein verringerter Wirkungsverlust noch ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko nachgewiesen. (EL 5, RG D)

Die Beibehaltung einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie nach Beginn einer VDZ-Therapie ist im Einzelfall zu entscheiden. (EL 5, RG D)

Prädiktoren für das Ansprechen

So wie bei der Therapie der Colitis ulcerosa gibt es auch für das Ansprechen auf Vedolizumab bei der Behandlung des Morbus Crohn keine eindeutigen Prädiktoren zu Therapiebeginn [47]. Patienten mit einer höheren klinischen Aktivität (CDAI > 330) zu Studienbeginn hatten ein merklich schlechtes Ansprechen auf Vedolizumab (klinische Remission und CDAI-100-Ansprechen) zu Woche 6, nicht jedoch zu Woche 52 (klinische Remission). Ein entsprechender Effekt der objektiven Entzündungsparameter (CRP, fäkales Calprotectin) bestand nicht.

Ähnlich wie bei der Colitis ulcerosa waren bei höheren Vedolizumab-Talspiegeln höhere Remissions- und CDAI-100-Ansprechraten zu Woche 6 zu beobachten, nicht jedoch zu Woche 52.

Kortisonbedarf

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war zu Studienbeginn unter einer Glukokortikoidtherapie mit einer medianen täglichen Prednisolon-Äquivalenzdosis von 20 mg (Interquartilbereich 10–30 mg) [47]. Wie bei der Therapie der Colitis ulcerosa kam es während der Erhaltungsphase gegenüber der Woche 6 in allen 3 Gruppen zunächst zu einem Abfall der Glukokortikoiddosis um 50–70%. Während dieser Effekt sowohl in der VDZ Q8W- als auch in der VDZ Q4W-Gruppe bis zur Woche 52 erhalten blieb (Reduktion um etwa 70%), kam es in der PBO-Gruppe ab der Woche 16 wieder zu einem deutlichen Anstieg des Kortisonbedarfs.

Statement 10 – VDZ und Steroidbedarf

VDZ führt zu einem verminderten Steroidbedarf. (EL 1, RG A)

Lebensqualität, Hospitalisierungs- und Operationsraten

Der IBDQ wurde im Verlauf der Erhaltungstherapie bei Patienten, die ein Ansprechen zu Woche 6 hatten, zu Woche 30 und zu 52 neuerlich bestimmt [47]. Während zu Woche 30 keine relevanten Änderungen zu Woche 6 festzustellen waren, kam es in der PBO-Gruppe zu Woche 52 zu einer merklichen Verschlechterung des IBDQ um etwa 10 Punkte. Unter VDZ Q8W verringerte sich der IBDQ zu diesem Zeitpunkt um etwa 5 Punkte und unter VDZ Q4W blieb er im Wesentlichen unverändert. Die Unterschiede zwischen den beiden VDZ-Gruppen und der PBO-Gruppe zu Woche 52 waren statistisch signifikant [53].

Eine weitere Auswertung der GEMINI-II-Daten zeigte unter VDZ signifikante Verbesserungen im EQ-5D-VAS-Score gegenüber PBO. Bei Patienten ohne vorheriges Therapieversagen auf TNF- α -Antikörper waren die Unterschiede zwischen VDZ Q4W und PBO im IBDQ, EQ-5D-VAS und SF-36-PCS statistisch signifikant. Patienten, die auf VDZ remittierten bzw. ansprachen, zeigten in allen Lebensqualitätsscores signifikante Verbesserungen gegenüber Patienten ohne Remission bzw. Ansprechen [54].

Zu Hospitalisierungs- und Operationsraten gibt es im Zusammenhang mit einer Therapie mit VDZ für Morbus Crohn bisher keine Daten.

Statement 11 – VDZ und Lebensqualität

Eine Therapie mit VDZ führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität nach 52 Wochen. (EL 1, RG A)

Extraintestinale Manifestationen/Fistelverschluss

Zum Ansprechen von extraintestinalen MC-Manifestationen liegen bislang keine Berichte vor.

Die Rate an Patienten mit Fisteln in der Anamnese lag in der GEMINI-II-Studie je nach Gruppe zwischen 31 und 40% [47]. Drainierende Fisteln lagen zu Studienbeginn je nach Gruppe bei 11 – 17% der Teilnehmer vor. Zu Woche 52 waren unter VDZ Q8 W 41,2%, unter VDZ Q4 W 22,7% und unter PBO 11,1% der Fisteln abgeheilt, jedoch bei sehr geringen Fallzahlen (zwischen 17 und 22 Patienten pro Gruppe). Trotz dieser Signale für eine Wirksamkeit kann derzeit über die Effektivität von VDZ zum Verschluss von Fisteln keine klare Aussage getroffen werden.

Statement 12 – Wirksamkeit bei extraintestinalen Manifestationen

Die Abheilungsrate von perianalen Fisteln war unter der Therapie mit VDZ höher als unter Placebo. Aufgrund der geringen Patientenzahlen sind bezüglich der Wirksamkeit von VDZ bei fistulierendem MC jedoch derzeit keine verlässlichen Rückschlüsse möglich. (EL 5, RG D)

Zur Wirksamkeit bei anderen extraintestinalen Manifestationen gibt es bisher keine Berichte. (EL 1b, RG A)

Therapiedauer

Nach Abschluss der ersten 52 Wochen der GEMINI-II-Studie wurden Patienten in einer Beobachtungsstudie ohne Kontrollgruppe für weitere zwei Jahre mit VDZ behandelt. Die Remissions- und Responderaten waren nach 80 und nach 104 Wochen mit den Ergebnissen nach 52 Wochen vergleichbar und ergaben somit keinen Hinweis auf einen relevanten Wirkungsverlust [55]. Analog zur Anwendung einer langfristigen Anti-TNF- α -Therapie scheint eine Erhaltungstherapie mit VDZ auch über einen Zeitraum von 104 Wochen gerechtfertigt zu sein, wenn Patienten nach Ablauf von 52 Wochen davon klinisch profitieren. Dies gilt unabhängig davon, ob Patienten davor ein Therapieversagen auf einen TNF- α -Antikörper hatten oder nicht [55].

Statement 13 – Therapiedauer bei MC

Bei Patienten, die auf VDZ ansprechen ist eine Fortführung der Therapie zur Remissionserhaltung über 52 Wochen hinaus sinnvoll. (EL 4, RG D)

Indikationen

Analog wie beim Kapitel über die Colitis ulcerosa gilt, dass Vedolizumab entsprechend dem eingangs angegebenen Zulassungstext für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn zugelassen ist [19]. Voraussetzung ist das/die unzureichende Ansprechen/Unver-

träglichkeit auf eine konventionelle Therapie oder zumindest einen TNF- α -Antikörper. Patienten der GEMINI-II- und GEMINI-III-Studie hatten ein Versagen auf zumindest eine der folgenden Therapien [47, 51]: Glukokortikoide, Immunsuppressiva oder TNF- α -Antikörper. Für die Gabe von VDZ ohne entsprechende Vortherapie gibt es keine Daten. Ob es effektiver ist, bei Bedarf zuerst einen TNF- α -Antikörper oder VDZ einzusetzen, kann derzeit nicht beantwortet werden. Zur Behandlung eines leichten Morbus Crohn mit VDZ liegen ebenfalls keine Daten vor, da in Studien nur Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (CDAI > 220) behandelt wurden [29].

Bei fehlendem Therapieansprechen, Therapieversagen oder Unverträglichkeit auf VDZ liegen keine Daten zur anschließenden Anwendung oder Wechsel auf einen TNF- α -Antikörper vor. Die Überlegungen und Empfehlungen entsprechen jenen bei der Colitis ulcerosa.

Sonstiges

▼ Sicherheit

Vedolizumab hat ein gutes Sicherheitsprofil. Bekannt sind Infusionsreaktionen (IRR) unter VDZ, die laut einer Analyse in GEMINI I bei 5% und in GEMINI II bei 4% der Patienten auftraten [56]. Mehr als 70% aller IRR traten innerhalb der ersten 2 Stunden nach Infusion auf. Die häufigsten IRR waren Nausea (MC n=8, <1%) und Kopfschmerzen (CU n=2, <1%; MC n=4, <1%). Eine Patientin mit MC hatte eine schwere IRR, die zum Absetzen der Therapie führte. In der CU-Population wurden keine schweren IRR berichtet. Eine Prämedikation mit Antihistaminika oder Kortikosteroiden wurde in den VDZ-Gruppen bei 5% der CU-Patienten und 7% der MC-Patienten verwendet, in den PBO-Gruppen bei 5% bzw. 6% [56]. Insgesamt befindet sich das Sicherheitsprofil von VDZ in den bisherigen randomisierten, kontrollierten Studien mit Ausnahme von Nasopharyngitiden auf Plazeboniveau. Dies gilt auch für schwere Infektionen. In den offenen, kontrollierten Studienfortsetzungen wurden allerdings vereinzelt Fälle von schweren Infektionen wie Salmonellensepsis oder CMV-Colitis berichtet [39]. Infekte des oberen Respirationstrakts (typisch: Nasopharyngitis) waren unter VDZ häufiger, nicht aber gastrointestinale Infekte wie z. B. mit Clostridien [38].

In den Phase-III-Studien mit VDZ wurde bisher ein einziger Fall einer fraglichen Tuberkulose identifiziert (Röntgen negativ, Quantiferon-Test positiv). Bei diesem Patienten wurde VDZ abgesetzt. Fälle von PML wurden unter VDZ nicht beobachtet. Das Sicherheitsprofil in der Monotherapie mit VDZ scheint sich nicht von jenem in der Kombination mit Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva zu unterscheiden.

Bisher wurde unter VDZ kein erhöhtes Malignomrisiko beobachtet. In einer Subanalyse der GEMINI-Studien (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) zeigte sich – bei allerdings kleinen Fallzahlen von Patienten > 55 Jahren – eine ähnliche Wirkungs- und Nebenwirkungsrate in den Altersgruppen < 35 Jahre, 35 – 55 Jahre und > 55 Jahre [57, 58].

Statement 14 – Sicherheit von VDZ

Infusionsreaktionen auf VDZ sind selten und meist leicht bis mittelschwer. (EL 1b, RG A)

VDZ weist von einem gehäuftem Auftreten von Nasopharyngitiden abgesehen in seinem Sicherheitsprofil in den bisherigen randomi-

sierten Studien keine signifikanten Unterschiede zu Placebo auf. (EL 1b, RG A)

Im Unterschied zu Natalizumab wurden unter VDZ keine Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) beobachtet. (EL 1b, RG A)

In den bisher durchgeführten Studien und Beobachtungen lässt sich kein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen erkennen. (EL 1b, RG A)

VDZ-Konzentration und -Antikörper

Pharmakokinetische Analysen der GEMINI-I- und -II-Studien zeigen im „steady state“ durchschnittliche VDZ-Talspiegel von 11 – 13 µg/ml bei 8-wöchigem Intervall bzw. von 35 – 38 µg/ml nach 4-wöchigem Intervall. In beiden Fällen kommt es zu einer über 95 %igen $\alpha_4\beta_7$ -Sättigung. Die Halbwertszeit von VDZ beträgt 25 Tage [59].

Die Entwicklung von Anti-VDZ-Antikörpern (AVA) ist möglich und in einer Frequenz von 4% unter Therapie bzw. 10% 16 Wochen nach der letzten Applikation beschrieben [59]. In früheren Daten gab es Angaben von bis zu 44% Antikörperbildung, die jedoch aus einer Phase vor Umstellung des Produktionsprozesses stammen und daher heute nicht mehr relevant sein dürften [29, 39, 40]. Die Bildung von AVAs war bei jenen Patienten erhöht, die VDZ zur Induktion und in der Erhaltungsphase der Studien Placebo erhielten im Vergleich zu kontinuierlicher VDZ-Gabe bzw. konkomitanter Immunsuppression. Gleiches galt für neutralisierende AVAs.

Umgekehrt kann aus den genannten Daten keine klinische Konsequenz im Sinne einer durch Wirkstoffspiegel bzw. AVA-Messungen geführten Therapiesteuerung abgeleitet werden. Zusätzlich sind diese Bestimmungen derzeit nicht verfügbar und werden daher nicht empfohlen.

Statement 15 – Pharmakokinetik und Pharmakodynamik: VDZ-Konzentration und Antikörper gegen VDZ

Unter Standarddosis und einem Therapieintervall von acht Wochen stellt sich ein „steady state“ ein, der eine verlässliche $\alpha_4\beta_7$ -Sättigung gewährleistet. (EL 1, RG A)

Eine Messung von Wirkstoffspiegeln bzw. Anti-VDZ-Antikörpern zwecks Monitoring und Steuerung der Therapie wird derzeit nicht empfohlen. (EL 5, RG D)

Checkliste für den sicheren Einsatz von VDZ

Generell soll der Patient über sein Infektionsrisiko aufgeklärt werden. Grundsätzlich ist bei der Anwendung von VDZ die gleiche Vorsicht anzuwenden, wie bei der Anwendung von TNF- α -Antikörpern, für die von der ÖGGH eine Checkliste zur Verfügung steht [60]; diese sollte bis auf Weiteres auch für die Anwendung von VDZ verwendet werden. Einzelne Punkte dieser Checkliste für TNF- α -Antikörper der ÖGGH sind im Hinblick auf VDZ jedoch zu relativieren [60]:

- ▶ Für eine negative Beeinflussung einer höhergradigen Herzinsuffizienz gibt es keine Hinweise, weshalb diese nicht als Kontraindikation zu werten ist.
- ▶ Für eine negative Beeinflussung einer demyelinisierenden Erkrankung gibt es keine Hinweise.
- ▶ Aufgrund des darmselektiven Wirkungsmechanismus von VDZ ist nicht auszuschließen, dass eine entsprechende Nahrungsmittelhygiene evtl. von Bedeutung sein könnte. Auf Basis der derzeitigen Evidenz gibt es aber keinen eindeutigen Hin-

weis, dass eine entsprechende Instruktion des Patienten erforderlich ist.

Zu einer Reaktivierung einer Zytomegalie-Virus(CMV)-Infektion bzw. zu einer Infektion mit Clostridium difficile (CDI) im Hinblick auf eine exazerbierte oder refraktäre CED gibt es spezifisch für VDZ kaum Daten. Da beide Infektionen unter jedweder Immunsuppression bei CED auftreten können, wird diesbezüglich auch für VDZ ein analoges Vorgehen wie für Therapien mit TNF- α -Antikörpern empfohlen. Bisher wurde in einer kontrollierten Studie (GEMINI II) lediglich ein Fall von Tuberkulose unter VDZ beschrieben. Tuberkulose, floride CMV-Infektionen, generell floride Infekte und opportunistische Infekte sind als Kontraindikationen anzusehen [19].

Statement 16 – Checkliste

Zur sicheren Anwendung von VDZ sind – analog zur Anwendung von TNF- α -Antikörpern – Voruntersuchungen empfehlenswert; hierzu steht eine Checkliste der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) zur Verfügung. (EL 5, RG D)

Schwangerschaft

Da chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr beginnen, sind Frauen im gebärfähigen Alter häufig betroffen. Für alle immunologisch mediierten entzündlichen Erkrankungen gilt, dass eine aktive Erkrankung zum Zeitpunkt der Konzeption mit einem erhöhten Schwangerschaftsrisiko für Mutter und Kind vergesellschaftet ist. Eine remissionserhaltende Therapie vor bzw. während der Schwangerschaft ist daher anzustreben. Biologika sind in der Therapie von CED aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit von herausragender Bedeutung. TNF- α -Antikörper gelten als sicher und unbedenklich während der Schwangerschaft, insbesondere wenn sie vor dem dritten Trimenon abgesetzt werden (US-FDA-Kategorie B).

VDZ steht erst seit relativ kurzer Zeit zur Behandlung von CED zur Verfügung. Dementsprechend liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von VDZ bei Schwangeren vor. Die Verabreichung von VDZ an Cynomolgus-Affen während der Trächtigkeit ergab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung oder eine Wirkung auf die prä- oder postnatalen Entwicklung der Nachkommen bis zum Alter von 6 Monaten [19]. In den bisher durchgeführten humanen Studien mit VDZ kam es zum Auftreten von insgesamt 24 Schwangerschaften unter i. v. Gabe von VDZ. Elf davon führten zu Lebendgeburten (davon zwei Frühgeburten), vier endeten in einem Spontanabort, 5 wurden elektiv beendet und das Ergebnis der restlichen Schwangerschaften ist nicht dokumentiert. Eine zerebrale Missbildung wurde bei einer gesunden Freiwilligen registriert, die eine Anamnese von zwei Fehlgeburten und einer ektopischen Schwangerschaft aufwies [61, 62]. Zusätzlich wurden 16 Schwangerschaften von Frauen registriert, deren männliche Partner sich in einer VDZ-Studie befanden. Daraus resultierten neun Lebendgeburten, zwei Spontanaborte, zwei elektive Schwangerschaftsunterbrechungen und drei undokumentierte Outcomes [62].

Niedrige VDZ-Konzentrationen (< 300 µg/l) wurden 28 Tage post partum in der Milch von 3 von 11 Cynomolgus-Affen nachgewiesen, die 100 mg/kg VDZ alle 2 Wochen erhalten hatten. Bei Tieren, die 10 mg/kg erhielten, wurde VDZ in der Milch nicht nachgewiesen [19]. Beim Menschen ist derzeit nicht bekannt, ob VDZ in die Muttermilch übergeht. Es wird daher empfohlen, entweder

das Stillen oder die Behandlung mit VDZ zu unterbrechen bzw. davon Abstand zu nehmen.

Erste Erfahrungen bei Frauen mit Multipler Sklerose (MS), die unter Therapie mit Natalizumab schwanger wurden, ergaben keinen Hinweis für ein erhöhtes Missbildungsrisiko. Dabei wurden die Schwangerschaften und der Schwangerschafts-Outcome von 101 MS-Patientinnen unter Natalizumab-Therapie im ersten Trimenon mit nicht exponierten MS-Patientinnen (n=78) und gesunden Schwangeren (n=97) verglichen. Wenngleich eine höhere Abortrate und ein niedrigeres Geburtsgewicht bei MS-Patientinnen auffiel, ergab sich kein Hinweis für einen Unterschied zwischen Natalizumab-behandelten und nicht exponierten Patientinnen [63]. Eine kleine Studie mit 12 Frauen (13 Schwangerschaften) mit Natalizumab-Therapie im 3. Trimenon aufgrund einer hochaktiven MS ergab geringe Zeichen einer Anämie und Thrombozytopenie bei den Neugeborenen, außerdem konnte Natalizumab im Nabelschnurblut nachgewiesen werden [64]. Da es sich allerdings bei Natalizumab um einen Antikörper der Subklasse IgG4 handelt [65, 66] und bei Vedolizumab um einen Antikörper der Subklasse IgG1 mit mutierter Fc-Bindungsstelle [66], sind Unterschiede in der Exposition des Fötus zwischen beiden Antikörpertherapien vorstellbar. Daten zur Plazentagängigkeit von Vedolizumab liegen derzeit nicht vor.

Zusammenfassend wird eine Behandlung mit VDZ während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Frauen mit VDZ-Therapie sollten eine geeignete Verhütungsmethode anwenden bzw. nach Beendigung der Therapie diese für mindestens vier Monate (fünf Halbwertszeiten) fortführen [67].

Statement 17 – VDZ und Schwangerschaft

Zur Anwendung von VDZ während der Schwangerschaft bei CED-Patientinnen liegen derzeit keine Daten vor. Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine geeignete Verhütungsmethode anwenden. Im Fall einer Schwangerschaft sollte über die Fortsetzung einer VDZ-Therapie individuell nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden. (EL 5, RG D)

Ob VDZ in die Muttermilch übergeht oder nach deren Aufnahme vom Kind systemisch resorbiert wird, ist derzeit nicht bekannt, sodass unter VDZ nicht gestillt werden sollte. (EL 5, RG D)

Impfungen

In einer placebokontrollierten Studie an gesunden Probanden (n=64), die intramuskulär mit drei Dosen eines rekombinanten Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens geimpft wurden, führte eine Einzeldosis von 750 mg VDZ i. v. zu keiner abgeschwächten Immunantwort mit einem Impfansprechen bei 88,5% im Vergleich zu PBO bei 90,3% (Δ -1,8; 95%-Konfidenzintervall -12,7--9,1) [68]. Die Anti-HBV-Titer waren vergleichbar mit denen von nicht exponierten Personen. Nach Einnahme eines oralen Impfstoffs mit inaktivierten Cholerabakterien wurde jedoch bei VDZ behandelten Probanden ein geringeres Impfansprechen als bei Placebo (82,5 vs. 96,8%) (Δ -14,2; 95%-Konfidenzintervall -24,6--3,9) und niedrigere Anti-Choleratoxin-IgG-Spiegel beobachtet, was die Darmselektivität unterstreicht [68]. Die Auswirkungen auf andere orale oder nasale Impfstoffe sind unbekannt. Es wird empfohlen, allen Patienten vor Beginn einer Therapie mit VDZ alle Impfungen nach den aktuellen Impfpfehlungen zu verabreichen. Patienten, die mit VDZ behandelt werden, können weiterhin Impfungen mit inaktivierten oder abgetöteten Impfstoffen

erhalten. Es gibt keine Daten über Sekundärübertragungen von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten, die VDZ erhalten. Daher sollten grundsätzlich Lebendvakzinen – insbesondere dann, wenn sie oral verabreicht werden – unter einer Behandlung mit VDZ nicht angewendet werden, auch wenn aufgrund des darmselektiven Wirkmechanismus von VDZ das Risiko geringer sein könnte als unter einer Therapie mit TNF- α -Antikörpern.

Statement 18 – VDZ und Impfungen

Es wird empfohlen, allen Patienten vor Beginn einer Therapie mit VDZ alle Impfungen nach dem aktuellen Österreichischen Impfplan zu verabreichen. Patienten unter VDZ-Therapie können weiterhin mit inaktivierten oder abgetöteten Impfstoffen immunisiert werden. Lebendimpfstoffe – insbesondere dann, wenn sie oral appliziert werden – sollten während einer Behandlung mit VDZ nicht verabreicht werden. (EL 4, RG C)

Rauchen

In der GEMINI-I-Studie (Patienten mit Colitis ulcerosa) lag die Rate der aktuellen Raucher je nach Gruppe zwischen 6 und 7% [29]. Die Rate der aktuellen Raucher in GEMINI II (Patienten mit Morbus Crohn) war erwartungsgemäß mit 23–31% (je nach Gruppe) wesentlich höher [47]. Entsprechende Subgruppenanalysen liegen jedoch aus keiner Studie vor. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, dass bei Morbus Crohn Nikotinabusus auch in dem untersuchten Kollektiv einen negativen Effekt auf ein Therapieansprechen haben könnte.

Institute

- 1 Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien, Austria
- 2 Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzige Brüder, St. Veit an der Glan, Austria
- 3 Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz, Austria
- 4 1. Interne Abteilung, Klinikum Wels, Austria
- 5 Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Salzburg, Austria
- 6 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Austria

Danksagung

▼ Dank an Herrn Dr. med. Norbert Hasenöhrl für die Assistenz beim Verfassen des Manuskripts. Die Firma Takeda hat die Erstellung des Konsensus mit einem Educational Grant unterstützt.

Interessenskonflikte: Gottfried Novacek: Honoraria von Takeda, Abbvie und MSD für Beratertätigkeit und Vorträge.
Clemens Dejaco: Honoraria von Takeda, Abbvie, MSD und Astro-Pharma für Beratertätigkeit und Vorträge.
Hans-Peter Gröchenig: Honoraria von Takeda, Abbvie, MSD und Astro-Pharma für Beratertätigkeit und Vorträge.
Christoph Högenauer: Honoraria von Takeda, Abbvie, MSD und Astro-Pharma für Beratertätigkeit und Vorträge.
Peter Knoflach: Honoraria von Takeda, Abbvie und MSD für Beratertätigkeit und Vorträge.
Wolfgang Miehsler: Honoraria von Takeda, Abbvie und MSD für Beratertätigkeit und Vorträge.
Alexander Moschen: Honoraria von Takeda, Abbvie, MSD, und Astro-Pharma für Beratertätigkeit und Vorträge.

Wolfgang Petritsch: Honoraria von Takeda, Abbvie, MSD und Astro-Pharma für Beratertätigkeit und Vorträge.

Harald Vogelsang: Honoraria von Takeda, Abbvie und MSD für Beratertätigkeit und Vorträge.

Herbert Tilg: Honoraria von Takeda, Abbvie, MSD und Astro-Pharma für Beratertätigkeit und Vorträge.

Literatur

- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713–1725
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590–1605
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991–1030
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62
- Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 477–483
- Sandborn WJ. Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2008; 8: 271–272
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476
- Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257–265
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–1549
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644–653
- Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–1104
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617–1625
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940–987
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85–95
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96–109
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838
- EMA. Entyvio. Summary of Product Characteristics. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 accessed: 2015/07/07
- Austria Codex online. Fachinformation Entyvio® 300mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. [www.pharmazie.comhttp://www.takeda.at/~media/countries/at/files/fachinfos/fachinfo_entyvio_2014-05-22.pdf](http://www.takeda.at/~media/countries/at/files/fachinfos/fachinfo_entyvio_2014-05-22.pdf) accessed: 2015/03/21
- Novacek G, Dejaco C, Knoflach P et al. Adalimumab for the treatment of ulcerative colitis – a consensus report by the working group inflammatory bowel diseases of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 204–211
- Kump PK, Krause R, Steininger C et al. Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation "stool transplantation": consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1485–1492
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. (Hrsg) "Cellular and molecular immunology". Saunders WB; 2012
- Soler D, Chapman T, Yang LL et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 864–875
- von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 68–72
- Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997; 151: 97–110
- Arihiro S, Ohtani H, Suzuki M et al. Differential expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pathol Int* 2002; 52: 367–374
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–1880
- Yousry TA, Major EO, Ryschlewitsch C et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924–933
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699–710
- Feagan B, Sandborn WJ, Smyth M et al. Effects of continued vedolizumab therapy for ulcerative colitis in week 6 induction therapy nonresponders. *J Crohns Colitis* 2014; 8: S276–S277
- An open-label study of vedolizumab (MLN0002) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease (GEMINI LTS). NCT00790933 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790933> accessed: 2015/08/03
- Sands B, Dubinsky M, Vermeire S et al. Effects of increased vedolizumab dosing frequency on clinical remission and response in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: S67
- Sands BE, Dubinsky MC, Vermeire S et al. Effects of increased vedolizumab dosing frequency on disease activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: A67
- Sands B, Feagan B, Rutgeerts P et al. Vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease and prior anti-tumour necrosis factor antagonist failure: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *J Crohns Colitis* 2013; 7: S5–S6
- Feagan B, Rutgeerts P, Sands B et al. Vedolizumab maintenance therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (Suppl 1): S609
- Feagan B, Sands B, Sankoh S et al. Efficacy of vedolizumab in ulcerative colitis by prior treatment failure in GEMINI I, a randomised, placebo-controlled, double-blind, multi-centre trial. *J Crohns Colitis* 2013; 7: S216
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392–400
- Colombel JF, Siegel CA, Abhyankar B et al. Safety of vedolizumab alone or with concomitant corticosteroids and/or immunosuppressants with ulcerative colitis or Crohn's disease. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: A82
- Feagan BG, Greenberg GR, Wild G et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499–2507
- Parikh A, Leach T, Wyant T et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1470–1479
- Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 188–202
- Reinisch W, Lewis JD, Dassopoulos T et al. Clinical response and remission with vedolizumab across a range of baseline fecal calprotectin levels in ulcerative colitis: results from GEMINI I. *J Crohns Colitis* 2015; 9: S47
- Parikh A, Fox I, Leach T et al. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1691–1699
- Feagan B, Kaser A, Smyth M et al. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: S477–S478

- 45 Feagan B, Kaser A, Smyth M *et al.* Long-term efficacy of vedolizumab therapy for ulcerative colitis. *United European Gastroenterology J* 2014; 2: A66–A67
- 46 Dignass A, Eliakim R, Magro F *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965–990
- 47 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- 48 Sandborn WJ, Feagan B, Reinisch W *et al.* P497 Efficacy of continued vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease who did not respond to vedolizumab induction therapy at week 6. *J Crohns Colitis* 2014; 8: S274–S275
- 49 Sands BE, Colombel JF. the GEMINI II Working Group. Vedolizumab induction therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. *United European Gastroenterology Week* 2012, OP280
- 50 Colombel JF. the GEMINI II Working Group. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. *United European Gastroenterology Week* 2012, OP139
- 51 Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P *et al.* Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618–627
- 52 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395
- 53 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease – supplementary appendix. *N Engl J Med* 2013; 369: 711–721
- 54 Sandborn W, Reinisch W, Loftus EV Jr *et al.* Effect of vedolizumab on health-related quality of life (HRQoL) in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: S227
- 55 Hanauer S, Rutgeerts P, Xu J *et al.* Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. *United European Gastroenterology J* 2014; 2: A66
- 56 Sands BE, Cohen R, Isaacs K *et al.* Infusion-related reactions with vedolizumab treatment in patients with UC or CD during the GEMINI 1 and GEMINI 2 clinical trials. *J Crohns Colitis* 2015; 9: S392–S393
- 57 Yajnik V, Khan N, Dubinsky M *et al.* Efficacy and safety of vedolizumab with advancing age in patients with ulcerative colitis: results from the GEMINI 1 study. *J Crohns Colitis* 2015; 9: S363–S364
- 58 Yajnik V, Khan N, Dubinsky M *et al.* Efficacy and safety of vedolizumab with advancing age in patients with Crohn's disease: results from the GEMINI 2 study. *J Crohns Colitis* 2015: S244–S245
- 59 Rosario M, Wyant T, Milch C *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab in adults with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: S42–S43
- 60 ÖGGH. Checkliste TNF-alpha-Blocker. http://www.oeggh.at/images/stories/pdf2/checkliste_antitnfalpha_antikoerper2011.pdf accessed: 2015/07/14
- 61 FDA. Briefing document for the joint meeting of the gastrointestinal drugs advisory committee and drug safety and risk management advisory committee. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugs-AdvisoryCommittee/UCM377621> accessed: 2015/03/22
- 62 Dubinsky M, Mahadevan U, Vermeire S *et al.* Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: S361–S362
- 63 Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R *et al.* Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21: 198–205
- 64 Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G *et al.* Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014; 71: 891–895
- 65 Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 301–316
- 66 Wyant T, Yang L, Fedyk E. In vitro assessment of the effects of vedolizumab binding on peripheral blood lymphocytes. *mAbs* 2013; 5: 842–850
- 67 Takeda Pharmaceuticals America Inc. Entyvio package insert. www.entyvio.com accessed: 2015/07/14
- 68 Wyant T, Leach T, Sankoh S *et al.* Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2015; 64: 77–83