

Schweiz. Gastroenterol. 2023 · 4:19–26  
<https://doi.org/10.1007/s43472-023-00092-8>  
 Angenommen: 20. Februar 2023  
 Online publiziert: 29. März 2023  
 © Der/die Autor(en) 2023



Jasmina El Hadad<sup>1</sup> · Philipp Schreiner<sup>2</sup> · Thomas Greuter<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin, Stadtspital Triemli, Zürich, Schweiz

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, AKH Universitätsspital Wien, Wien, Österreich

<sup>3</sup> Service de Gastro-entérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne, Schweiz

<sup>4</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, GZO Spital, Wetzikon, Schweiz

<sup>5</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

## Update zur medikamentösen Therapie der Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa (CU) gehört zusammen mit dem Morbus Crohn zu den sogenannten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Gekennzeichnet ist sie durch eine Entzündung der Dickdarmschleimhaut, die von distal beginnend das gesamte Kolon betreffen kann (per continuitatem; [1]). Patienten leiden gewöhnlicherweise an einem schubförmig-remittierenden Verlauf mit blutig-schleimigen Durchfällen als Leitsymptom. Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz der Erkrankung sind in den westlichen Ländern am Steigen [2]. Bis heute gilt die Pathogenese der CED als unzureichend geklärt. Es ist von einem komplexen Zusammenspiel von internen und externen Faktoren in genetisch prädisponierten Individuen auszugehen [3]. Zentral scheint hierbei eine Dysregulation des Immunsystems, insbesondere der T-Zellen, als Antwort auf eine veränderte Darmflora (das sogenannte Mikrobiom).

Grundsätzlich soll sich die Therapiestrategie der CU nach Erkrankungsausbreitung, -verlauf (Häufigkeit und Schweregrad der Krankheitsschübe) und Therapieansprechen richten. Man unterscheidet zwischen milder, moderater und schwerer Krankheitsaktivität, wobei je nach angewendetem Scoring-System die Definitionen variieren. Für den Kliniker kann hinsichtlich der Aktivität grob gesagt werden, dass ein milder Verlauf  $\leq 4$  Stuhlgängen/Tag mit/ohne wenig Blutbeimengung, eine fehlende systemische Reaktion auf die Entzündung mit normalem C-reaktiven Protein

(CRP) umfasst. Moderat entspricht 4–6 blutigen Stuhlgängen mit milder, nicht-transfusionsbedürftiger Anämie, nur minimalen Zeichen der Systemreaktion und Schmerzkompensation unter Basisanalgesie. Bei Auftreten von  $\geq 6$  Stuhlgängen, Fieber und Anämie  $< 10$  g/l muss von einer schweren Krankheitsaktivität ausgegangen werden. Die Einteilung der Krankheitsausbreitung erfolgt mittels Koloskopie in ulcerative Proktitis bzw. Proktosigmoiditis, linksseitige CU (über das Sigmoid bis zur Milzflexur) und CU mit ausgedehntem Befall (über die Milzflexur hinaus; [4]).

Das Behandlungsziel liegt im schnellen Erreichen und Erhalt einer steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission. Die Therapie besteht dabei aus Medikamenten zur Induktion einer Remission sowie zur Remissionserhaltung. Kortikosteroide sind sehr effizient in der Remissionsinduktion, sollten aber aufgrund der Nebenwirkungen in der Langzeittherapie vermieden werden. Ebenfalls findet man die Calcineurin-Inhibitoren in der Remissionsinduktion. Aufgrund fehlender Daten kann nichts hinsichtlich ihrer Rolle in der Remissionserhaltung ausgesagt werden. Aminosalicylate haben ihren Stellenwert vor allem in der Therapie einer leichten bis mittelschweren CU. Bei der mittelschweren/moderaten bis schweren CU oder Versagen der Remissionserhaltung mittels Aminosalicylaten sollte eine Therapieeskalation erfolgen. Antimetabolite wie Azathioprin/Mercaptopurin

finden hier weiterhin und unverändert ihre Bedeutung. Die Markteinführung der Biologika, insbesondere der Anti-TNF-Substanzen, haben die Therapie der CU jedoch schlagartig verändert. Das Therapie-Outcome konnte in Bezug auf klinische Remission, Einsparung von Steroiden, Schleimhautheilung („mucosal healing“) und Verhinderung von krankheitsassoziierten Komplikationen (Kolektomie) verbessert werden, insbesondere auch bei früher schwierig zu behandelnden Formen. In den letzten Jahren ist das Armamentarium der Biologika mit der Einführung weiterer Anti-TNF-Substanzen, der Anti-Integrine und der Anti-IL12/23 nochmals deutlich gewachsen (Tab. 1). Seit einigen Jahren sind mittlerweile auch sogenannte „small molecules“ als orale Alternativen verfügbar. Viele neue Substanzen, sowohl Biologika als auch weitere „small molecules“, werden in den nächsten Jahren zur Therapie der CU zugelassen werden. Trotz dieser Fortschritte persistieren zwei Probleme: 1) das Nichtansprechen auf die Therapie in einem doch erheblichen Teil der Patienten (30–50%) und 2) der sekundäre Wirkungsverlust nach initial gutem Ansprechen. Zudem kann die Verfügbarkeit von vielen verschiedenen Substanzen verwirren, da der genaue Ablauf (Therapiealgorithmus) nicht oder noch nicht klar ist, respektive der sequenzielle Einsatz der Medikamente individualisiert werden muss. Prädiktive Tests, um das Therapieansprechen

**Tab. 1** Übersichtstabelle der neueren Therapeutika zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU)

Wirkstoffname	Notwendigkeit einer Induktion	Therapiedosis, -intervall	Möglichkeit einer Wirkungsoptimierung	Applikation
<b>Anti-TNF</b>				
Infliximab	In jedem Fall mind. 2 Dosen i.v. Empfehlung: 5 mg/kg i.v. jeweils in Woche 0, 2, 6	i.v.: 5 mg/kg alle 8 Wochen s.c.: 120 mg alle 2 Wochen	Dosisadaptation gemäss Talspiegel und Vorliegen von AK Ggf. Kombination mit Azathioprin	i.v./s.c.
Adalimumab	160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2, 40 mg in Woche 4	40 mg alle 2 Wochen	Dosisadaptation gemäss Talspiegel und Vorliegen von AK	s.c.
Golimumab	200 mg in Woche 0, 100 mg in Woche 2	50–100 mg bei < 80 kg und 100 mg bei ≥ 80 kg alle 4 Wochen	Dosisadaptation gemäss Talspiegel und Vorliegen von AK	s.c.
<b>Anti-Integrine</b>				
Vedolizumab	In jedem Fall mind. 2 Dosen i.v. Empfehlung: 300 mg i.v. in Woche 0, 2, 6	300 mg i.v. alle 8 Wochen oder 108 mg alle 2 Wochen s.c.	Bei i.v.-Therapie Dosisintervallverkürzung auf alle 4 Wochen	i.v./s.c.
Etolizumab	Nicht zugelassen			
<b>Anti-IL12/23</b>				
Ustekinumab	1. Gabe i.v.: 260 mg bei ≤ 55 kg 390 mg bei 55–85 kg 520 mg bei > 85 kg 2. Gabe s.c. 90 mg Woche 8	90 mg alle 8–12 Wochen	Dosisintervallverkürzung auf alle 4 Wochen	s.c.
<b>Selektive Anti-IL23-AK</b>				
Guselkumab	Nicht zugelassen			
Risankizumab	Nicht zugelassen			
Mirikizumab	Nicht zugelassen			
Brazikumab	Nicht zugelassen			
<b>JAK-Inhibitoren</b>				
Tofacitinib	2 × 10 mg/Tag für 8 Wochen	2 × 5 mg/Tag	Erhöhung auf 2 × 10 mg/Tag nach sekundärem Wirkungsverlust	p.o.
Filgotinib	Nicht zugelassen			
Upadacitinib	Nicht zugelassen			
<b>S1P-Modulatoren</b>				
Ozanimod	Tag 1–4: 0,23 mg pro Tag; Tag 5–7: 0,46 mg pro Tag; ab Tag 8: 0,92 mg pro Tag	0,92 mg täglich	–	p.o.
Etrasimod	Nicht zugelassen			

*TNF* tumor necrosis factor, *IL* Interleukin, *JAK* Janus Kinase, *S1P* Sphingosin-1 Phosphat, *iv* intravenös, *sc* subkutan

vorauszusagen, sind leider immer noch Wunschdenken.

Auf den folgenden Seiten sollen vor allem die jüngsten Fortschritte in der Behandlung der CU beleuchtet werden.

## Mesalazin

Mesalazin (5-ASA) zur Behandlung der unkomplizierten CU gibt es in verschiedenen Anwendungsformen zur Therapie per os sowie rektal. Die Applikationsform sollte sich nach dem Befallsmuster richten. Zur lokalen (rektalen) Applikation stehen Suppositorien, Schaum

sowie Einläufe zur Verfügung. Ein Suppositorium zeigt seine Wirksamkeit vor allem bei der aufs Rektum beschränkten CU. Der Schaum erreicht meist das mittlere Sigmoid [5]. Einläufe reichen bis ans proximale Sigmoid sowie bis zur linken Flexur [6]. Die Tagesdosis (rektal) ist mit mindestens ≥ 1 g/Tag beschrieben, wobei eine generelle Dosiserhöhung > 1 g/Tag nicht zu einem schnelleren Therapieansprechen oder höheren Remissionsraten geführt hat [7]. Ist die alleinige Gabe von topischem (rektalem) Mesalazin nicht ausreichend, sollte die Therapie um die perorale Mesalazin-Gabe erwei-

tert werden (≥ 3 g/Tag). 5-ASA ist gegenüber Sulfasalazin mit weniger Nebenwirkungen assoziiert [8, 9]. In jedem Fall ist die kombiniert peroral-rektale Anwendung von 5-ASA der alleinigen oralen Therapie überlegen [10, 11].

## Thiopurine

Zu den bei der CU-Therapie verwendeten Thiopurinen gehören Mercaptopurin und sein Prodrug Azathioprin. Die Wirksamkeit in der Remissionserhaltung konnte in mehreren Studien belegt werden [12–15]. Die Dosierung für Aza-

Hier steht eine Anzeige.



Schweiz. Gastroenterol. 2023 · 4:19–26 <https://doi.org/10.1007/s43472-023-00092-8>  
© Der/die Autor(en) 2023

J. El Hadad · P. Schreiner · T. Greuter

## Update zur medikamentösen Therapie der Colitis ulcerosa

### Zusammenfassung

Das Armamentarium an Therapeutika zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) wird laufend erweitert. Die Biologika-Klasse dürfte in Kürze um die selektiven Anti-IL23 anwachsen. Selektive JAK-1-Inhibitoren stehen ebenfalls kurz vor der Zulassung. Zudem ist mit dem S1P-Agonisten Ozanimod seit Herbst 2022 das zweite orale „small molecule“ auf dem Markt. Für die etablierten Biologika sind zahlreiche günstigere Biosimilars verfügbar, und die subkutanen Formen von Infliximab und Vedolizumab werden die intravenöse Therapie über kurz oder lang wohl ganz verdrängen.

Der/die klinisch tätige Gastroenterologe/-in, zusammen mit dem/der Patienten/-in, steht vor der schwierigen Herausforderung, wo und wie die neuen Präparate, die einander bislang in der Indikationsstellung nicht überlegen sind, im Therapiealgorithmus zu positionieren sind. Publierte und laufende *Head-to-head*-Vergleiche werden in diesem Entscheidungsprozess helfen. Nutzen und Nebenwirkungen einer Therapie sowie patientenspezifische Präferenzen (Applikationsform) sind gegeneinander abzuwägen, dies insbesondere, solange noch

keine spezifischen Tests vorliegen, welche das Therapieansprechen voraussagen. Schliesslich könnten Kombinationsformen verschiedener Biologika in Zukunft zu höheren Ansprechraten führen (wie die Kombinationstherapie des Anti-TNF Golimumab und des selektiven Anti-IL23 Guselkumab in der Phase-2a-VEGA-Studie), wobei dies in laufenden und geplanten Studien zu zeigen ist.

### Schlüsselwörter

Colitis ulcerosa · Therapie · Biologika · Small molecules

## Mise à jour sur le traitement médicamenteux de la colite ulcéreuse

### Résumé

L'arsenal médicamenteux contre la colite ulcéreuse (CU) augmente constamment. La classe des biomédicaments devrait prochainement inclure aussi les anti-IL23 sélectifs. Les inhibiteurs sélectifs de JAK-1 sont également sur le point d'être approuvés. À part cela, l'ozanimod, agoniste des S1P commercialisé depuis l'automne 2022, est la deuxième *small molecule* disponible. Pour les médicaments biologiques établis, on dispose de nombreux biosimilaires moins coûteux et les formes sous-cutanées d'infliximab et de vedolizumab remplaceront tôt ou tard les

traitements intraveineux. Les gastro-entérologues et leurs patients seront confrontés au défi considérable de devoir évaluer où et comment les nouveaux médicaments, qui, jusqu' à présent, ne sont pas supérieures les unes aux autres en termes d'indications, devront être positionnés dans l'algorithme thérapeutique. Des comparaisons *head-to-head* publiées et en cours contribueront à ce processus de décision. Les bénéfices et effets indésirables d'un traitement ainsi que les préférences individuelles des patients (mode d'administration) doivent être soupesés, surtout tant qu'on ne dispose pas de tests

spécifiques pour prédire la réponse au traitement. Finalement, des associations de différents biomédicaments pourraient conduire à des taux accrus de réponse au traitement (comme pour la bithérapie par l'anti-TNF golimumab et l'anti-IL23 sélectif guselkumab dans l'étude de phase 2 VEGA), ce qui reste à démontrer par des études en cours et des études prévues.

### Mots clés

Colite ulcéreuse · Traitement · Biomédicaments · Small molecules

## Update sulla terapia farmacologica della colite ulcerosa

### Riassunto

L'armamentario terapeutico per la colite ulcerosa (CU) è in continua espansione. La classe dei biofarmaci dovrebbe presto includere gli inibitori selettivi dell'interleuchina 23 (IL23). Stanno per essere approvati anche gli inibitori selettivi della Janus chinasi 1 (JAK-1). Inoltre, dall'autunno 2022 è in commercio l'agonista della sfingosina-1-fosfato (S1P) Ozanimod, la seconda „small molecule“ orale. Per i biologici ormai affermati sono disponibili numerosi biosimilari più economici e, prima o poi, le forme sottocutanee di Infliximab e Vedolizumab sostituiranno del tutto le

terapie endovenose. Il gastroenterologo clinico deve affrontare insieme al paziente la difficile sfida di dove e come posizionare i nuovi farmaci nell'algoritmo terapeutico. I confronti *head-to-head* pubblicati e in corso saranno di grande aiuto in questo processo decisionale. I benefici, gli effetti collaterali di una terapia e le preferenze specifiche del paziente (modalità di somministrazione) devono essere soppesati attentamente, soprattutto finché non sono disponibili test specifici in grado di prevedere la risposta alla terapia. Infine, le terapie di combinazione

con biofarmaci diversi potrebbero portare a tassi di risposta più elevati in futuro (come la terapia di combinazione con l'antagonista del fattore di necrosi tumorale Golimumab e l'antagonista selettivo dell'IL23 Guselkumab nello studio VEGA di fase 2a), ma questo deve essere dimostrato negli studi in corso e in quelli programmati.

### Parole chiave

Colite ulcerosa · Terapia · Biofarmaci · Small molecules

thioprin bei der Behandlung der CU ist üblicherweise gleich der in der Therapie des Morbus Crohn mit 1,5–2,0 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Dosishalbierung für Mercaptopurin; [16]). Zur Induktionstherapie sind Thiopurine nicht geeignet. Als wichtige Nebenwirkungen sind die Knochenmarkssuppression, Hepatopathien sowie Pankreatitisepisoden zu erwähnen [17].

## Anti-TNF

Die in der Schweiz zur Therapie der CU zugelassenen Anti-TNF sind Infliximab, Adalimumab und Golimumab. Biosimilars sind seit 2016 auf dem Markt und stellen bei gleicher Wirksamkeit eine günstigere Alternative dar. Die verschiedenen Anti-TNF-Substanzen zeigen alle eine ähnliche Wirkung und die Möglichkeit der Entwicklung von Antikörpern, was zu einem sekundären Wirkungsverlust führen kann. Die Kombinationstherapie mit einem Immunsuppressivum (i. d. R. Azathioprin) kann die Immunogenität verhindern (SONIC trial; [18]). Bei Eintritt eines sekundären Wirkungsverlust hat sich die Dosisadaptation gemäss Talspiegel und Vorliegen von Antikörpern etabliert. Akzeptierte Talspiegel sind: > 5 ug/ml (Infliximab), > 8 ug/ml (Adalimumab) und > 3 ug/ml (Golimumab). Falls keine Antikörper vorliegen, der Talspiegel jedoch unter dem Zielbereich ist, dann kann die Dosis intensiviert werden (Erhöhung der Dosis bei gleichem Intervall versus gleiche Dosis bei verkürztem Intervall; [19]). Bei Vorliegen von Antikörpern und subtherapeutischen Spiegeln kann a) ein „switch-in class“ durchgeführt (mit zusätzlich Azathioprin) oder b) ein „switch-out-of class“. Falls der Talspiegel bereits im Zielbereich ist, wird meistens ein „switch-out-of class“ durchgeführt, weil das Ansprechen auf einen zweiten Anti-TNF unter 30% liegt [19]. Im Gegensatz zu diesem reaktiven Einsatz von Spiegel- und Antikörpermessungen gibt es heutzutage mehrere Studien, die einen proaktiven Ansatz (Dosisanpassung, ohne dass ein sekundärer Wirkungsverlust vorliegt) untersuchen (z. B. Nor-DRUM B Study; [20]), wobei bisher noch kein durchschlagender

Erfolg erzielt werden konnte. Die wichtigste Neuerung in Sachen Anti-TNF ist die Einführung eines subkutanen Infliximab-Präparates: Nach erfolgter intravenöser Einleitung (Induktionsschema, mind. 2 Gaben) kann auf das Subkutanpräparat (120 mg alle 2 Wochen) gewechselt werden (zum Zeitpunkt der geplanten nächsten intravenösen Gabe). Zudem können Patienten, welche bis anhin unter intravenöser Applikation standen, auf die subkutane Form umgestellt werden, ohne hierdurch eine klinische oder biologische Verschlechterung zu provozieren [21].

## Anti-Integrine

Für Vedolizumab [22, 23] gibt es seit Kurzem ebenfalls eine subkutane Alternative [24]. Die Induktion sollte weiterhin intravenös erfolgen (mind. 2 Dosen). Der Wechsel auf eine subkutane Applikation eröffnet jedoch neue Optionen, v. a. bei jungen, unabhängigen Patienten. Die Dosis beträgt 108 mg alle 2 Wochen (zum Zeitpunkt der geplanten nächsten intravenösen Gabe). Im Gegensatz zu den Anti-TNF scheint bei Vedolizumab die Spiegelbestimmung keinen relevanten Vorteil zu bringen. Trotzdem kann bei sekundärem Wirkungsverlust eine Dosisoptimierung erfolgen. Im Falle der intravenösen Therapie profitieren mehr als die Hälfte der Patienten von einer Dosisintervallverkürzung auf alle 4 Wochen (anstelle von alle 8 Wochen; [25]). Ein Meilenstein betreffend Vedolizumab war 2019 die VARSITY-Studie, bei der es sich um den ersten *Head-to-head*-Vergleich zwischen zwei Biologika handelte (Vedolizumab vs. Adalimumab). Eine Remission wurde unter Vedolizumab signifikant häufiger erreicht als unter Adalimumab (31,3% vs. 22,5%;  $p = 0,0061$ ; [26]). Weiter liegen mittlerweile vielversprechende Daten vor, dass Vedolizumab zu einem relativ schnellen klinischen Effekt führt (innerhalb von 2 Wochen) und auch bei Arthralgien einen gewissen Nutzen haben kann, was aufgrund der darmselektiven Aktivität initial für nicht plausibel gehalten worden war [27, 28].

Etolizumab ist ein zweiter darmselektiver monoklonaler Antikörper und richtet sich selektiv auf die  $\beta 7$ -Untereinheit

der  $\alpha 4\beta 7$ - und  $\alpha 4E 7$ -Integrine [29]. Die Daten für Etolizumab in der Behandlung der CU sind aktuell nicht konsistent. Die gegenüber Placebo höheren Remissionsraten bei Anti-TNF vorbehandelten Patienten nach 14 Wochen Therapie konnten in der Langzeittherapie (62 Wochen) nicht mehr gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnte in der GARDENIA-Studie kein Unterschied zwischen Etolizumab und Infliximab festgestellt werden. Hieraus kann jedoch keine „non-inferiority“ abgeleitet werden, da die Studie hierfür nicht gepowert war [30–32].

## Anti-IL12/23 und selektive Anti-IL23-AK

Die Zytokine IL-12 und IL-23 mit ihrer gemeinsamen Untereinheit p40 sind ein attraktives Ziel von neutralisierenden Antikörpern bei der Behandlung der CED geworden. Die Hauptwirkung der Entzündungshemmung scheint jedoch durch die Blockade von IL-23 erzielt zu werden. Mehrere Pharmaunternehmen haben daher selektivere Antikörper entwickelt, welche direkt gegen IL-23 (respektive dessen p19 Untereinheit) gerichtet sind. Hierzu gehören Guselkumab, Risankizumab, Mirikizumab und Brazikumab, die derzeit in Phase-2- oder Phase-3-Studien evaluiert werden. In der Dermatologie deuten die Ergebnisse auf eine Überlegenheit von Anti-IL23 gegenüber Anti-IL12/23; dies jedoch bei einer anderen Dosierung und vor allem einem anderen Pathomechanismus. Bei bislang fehlenden *Head-to-head*-Studien bleibt ihre Rolle und Wirksamkeit bei den CED vorerst unbestimmt [33]. In der Europäischen Union (EU) wurde Risankizumab durch die European Commission (EC) für den moderaten bis schweren Morbus Crohn Ende November 2022 zugelassen. Die Zulassung der selektiven Anti-IL23-Antikörper für die Behandlung der CU ist für die nächsten Jahre zu erwarten. Interessant werden auch die Ergebnisse der VEGA-Studie, in welcher eine Kombinationstherapie von Guselkumab und Golimumab mit einer Monotherapie Golimumab verglichen wird. Erste Daten sind vielversprechend. Bis zum heutigen Zeitpunkt ist Ustekinumab

in der Schweiz weiterhin die einzig zugelassene Substanz aus der Anti-IL12/23-Klasse [34]. Die Spiegelbestimmung hat heutzutage keinen wirklichen Nutzen. Die Daten, ob eine Dosisintensivierung bei einem sekundären Wirkverlust auf ein 4-Wochen-Intervall wirklich sinnvoll ist oder nicht, sind inkonklusiv. Es sollte jedoch unbedingt eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse eingeholt werden, bevor das Dosisintervall auf 4 Wochen verkürzt wird.

## JAK-Inhibitoren

Der JAK-Inhibitor Tofacitinib war bis vor Kurzem das einzige orale „small molecule“ zur Therapie einer CU. Tofacitinib blockiert relativ unspezifisch die Januskinasen JAK 1/2/3. Dessen Effektivität wurde in den drei randomisierten OCTAVE-Studien gezeigt [35]. Gemäss Zulassungsstudien ist die orale Gabe von  $2 \times 10 \text{ mg/Tag}$  für 8 Wochen vorgesehen. Nachdem eine Remission eingesetzt hat, soll die Therapie anschliessend auf  $2 \times 5 \text{ mg/Tag}$  reduziert werden. Ein anfänglicher Optimismus gegenüber Tofacitinib wurde durch seine möglichen Nebenwirkungen (Thrombosen, kardiale Ereignisse und erhöhtes Krebsrisiko) gedämpft, obwohl festzuhalten ist, dass die erwähnten Nebenwirkungen bei CED-Patienten nicht gezeigt werden konnten. Eine weitere, nicht zu vernachlässigende Nebenwirkung ist das vermehrte Auftreten eines Herpes Zoster. Eine Impfung vor Therapiebeginn ist daher empfohlen. Bei alten Patienten und Patienten mit signifikanten kardialen Komorbiditäten ist Tofacitinib nur mit grosser Vorsicht einzusetzen. Bei einem schweren Schub einer CU sind JAK-Inhibitoren wegen ihres schnellen Wirkmechanismus jedoch eine interessante Alternative zu Infliximab oder Ciclosporin. In einer kürzlich publizierten kleinen Fallstudie wurde eine hochdosierte Gabe mit Tofacitinib ( $3 \times 10 \text{ mg}$  täglich) gewählt, was zu einem Ansprechen in den meisten Patienten führte [36].

Selektivere JAK-Inhibitoren könnten den Optimismus um die JAK-Inhibition wiederbeleben, da durch die selektive Hemmung das Thromboserisiko verringert sein könnte – obwohl dies in

Langzeitstudien noch zu zeigen ist. Ein Beispiel hierfür ist Upadacitinib, welches JAK 1 selektiv hemmt und in den USA bereits für die Behandlung der CU zugelassen ist. Seine Wirksamkeit wurde in den U-ACHIEVE- und U-ACCOMPLISH-Studien nachgewiesen [37]. Die Zulassung von Upadacitinib darf in Bälde erwartet werden. Ein weiterer selektiver JAK-Inhibitor mit JAK1-Affinität ist Filgotinib, dessen Wirksamkeit bei CU in der SELECTION-Studie gezeigt werden konnte [38]. Filgotinib ist in der EU schon zugelassen und wird in mehreren Ländern schon angewendet. Interessanterweise scheint das Herpes-Zoster-Risiko vor allem bei Filgotinib weniger hoch zu sein als bei den anderen JAK-Inhibitoren.

## S1P-Agonisten

Der Sphingosin-1-phosphat(S1P)-Agonist Ozanimod ist das jüngste Mitglied der CU-Therapie und das zweite orale „small molecule“. S1P ist ein Sphingolipid-Ligand von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (S1P1 bis S1P5), welche die Freisetzung der Lymphozyten aus den Lymphknoten in die Blutbahn bewirken. S1P-Agonisten binden an Subtypen dieser Rezeptoren, was zu einer Rezeptorinternalisierung und somit zu einem Pooling der Lymphozyten in den Lymphknoten führt. Eine Migration ins Entzündungsgewebe wird somit verhindert [39]. Der erste S1P-Agonist Fingolimod ist seit 2010 zur Therapie der multiplen Sklerose im Einsatz. Ozanimod ist ein selektiver S1P-Agonist mit erhöhter Affinität für die Rezeptoren 1 und 5. Bei der CU wurde seine Wirksamkeit und Sicherheit in den True-North-Studien nachgewiesen [40], was 2022 zur Zulassung durch die Swissmedic geführt hat. Es ist abzuwarten, wo im Therapiealgorithmus der CU sich dieses Medikament platzieren wird. Vor allem ist das Risiko für kardiale Nebenwirkungen zu erwähnen, weshalb eine Dosis titrierung erfolgen muss (Tag 1–4:  $0,23 \text{ mg pro Tag}$ ; Tag 5–7:  $0,46 \text{ mg pro Tag}$ ; ab Tag 8:  $0,92 \text{ mg pro Tag}$ ) und vor Therapie immer ein EKG durchgeführt werden muss. Ein Monitoring während der ersten Gabe ist jedoch bei herzgesunden Patienten nicht notwendig.

Ebenfalls der Gruppe der S1P-Agonisten zugehörig ist Etrasimod, welches eine Selektivität für die Rezeptoren 1, 4 und 5 aufweist (aktuell untersucht in Phase 3-Studien). Ergebnisse der Phase 2-Studien scheinen vielversprechend mit signifikant höheren Raten an klinischer (33% gegenüber 8,1% von Placebo;  $p < 0,001$ ) sowie endoskopischer Remission (41,8% gegenüber 17,8% von Placebo;  $p < 0,003$ ; [41]).

## Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. Thomas Greuter**  
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie,  
GZO Spital  
Spitalstr. 66, 8620 Wetzikon, Schweiz  
thomas.greuter@gzo.ch

**Funding.** Open access funding provided by University of Zurich

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Schreiner macht folgende Angaben: Consulting Verträge mit Pfizer, Takeda, Janssen, Abbvie, Galapagos, Sanofi-Regeneron und Falk Pharma. T. Greuter macht folgende Angaben: Consulting Verträge mit Sanofi-Regeneron, Pfizer, Janssen, Bristol Myers Squibb, Takeda, Abbvie und Falk Pharma, Reisespesen von Falk Pharma, Abbvie und Vifor, Vortragshonorar von Norgine und Amgen sowie Forschungsgrant von Novartis. J. El Hadad gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäss nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.



## Literatur

- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Arizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M et al (2017) Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 11(6):649–670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142(1):46–54.e42 (quiz e30)
- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS (2010) Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 28:573–621
- Al Hashash J, Regueiro M (2023) Medical management of low-risk adult patients with mild to moderate ulcerative colitis: UpToDate. UpToDate Inc, Waltham, MA
- Farthing MJ, Rutland MD, Clark ML (1979) Retrograde spread of hydrocortisone containing foam given intrarectally in ulcerative colitis. *Br Med J* 2(6194):822–824
- Chapman NJ, Brown ML, Phillips SF, Tremaine WJ, Schroeder KW, Dewanjee MK et al (1992) Distribution of mesalamine enemas in patients with active distal ulcerative colitis. *Mayo Clin Proc* 67(3):245–248
- Römkens TE, Kampschreur MT, Drenth JP, van Oijen MG, de Jong DJ (2012) High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 18(11):2190–2198
- Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK (2016) Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4(4):CD543
- Feagan BG, Chande N, MacDonald JK (2013) Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis* 19(9):2031–2040
- d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, Messori A, Trallori G, Bonanomi AG et al (1997) Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 92(7):1143–1147
- Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, Takahashi S, Takahashi H, Iwabuchi M et al (2007) Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 13(9):1115–1120
- Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK (2016) Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD478
- Jewell DP, Truelove SC (1974) Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 4(5945):627–630
- Sood A, Kaushal V, Midha V, Bhatia KL, Sood N, Malhotra V (2002) The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 37(4):270–274
- Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E et al (2009) Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 104(11):2760–2767
- Lamet M (2011) A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 56(2):513–522
- Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K et al (2022) DGVS Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 4.0). [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/07/Leitlinienaktualisierung-2022-Konsultationsfassung\\_Leitlinie-LL-CU\\_05.07.22.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/07/Leitlinienaktualisierung-2022-Konsultationsfassung_Leitlinie-LL-CU_05.07.22.pdf). Zugegriffen: 31. Jan. 2023 (AWMF-Registrierungsnummer: 021-009)
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al (2010) Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 362(15):1383–1395
- Greuter T, Maillard MH, Juillerat P, Michetti P, Seibold F, Mottet C et al (2020) Therapeutic drug monitoring to guide clinical decision making in inflammatory bowel disease patients with loss of response to anti-TNF: a Delphi technique-based consensus. *Digestion* 101(6):683–691
- Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, Olsen IC, Sandanger Ø, Gehin JE et al (2020) Therapeutic drug monitoring of infliximab compared to standard clinical treatment with infliximab: study protocol for a randomised, controlled, open, parallel-group, phase IV study (the NOR-DRUM study). *Trials* 21(1):13
- Smith PJ, Critchley L, Storey D, Gregg B, Stenson J, Kneebone A et al (2022) Efficacy and safety of elective switching from intravenous to subcutaneous infliximab [CT-P13]: a multicentre cohort study. *J Crohns Colitis* 16(9):1436–1446
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ et al (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369(8):699–710
- Lau MS, Tsai HH (2016) Review of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 7(1):107–111
- Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznarić Ž, Kobayashi T, Yao X et al (2020) Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 158(3):562–72.e12
- Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M et al (2019) Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17(5):838–846.e2
- Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Törüner M et al (2019) Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 381(13):1215–1226
- Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, Byrne SO, Khalid JM, Kempf C et al (2019) Incidence of arthritis/arthralgia in inflammatory bowel disease with long-term vedolizumab treatment: post hoc analyses of the GEMINI trials. *J Crohns Colitis* 13(1):50–57
- Feagan BG, Lasch K, Lissos T, Cao C, Wojtowicz AM, Khalid JM et al (2019) Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17(1):130–138.e7
- Toskas A, Akbar A (2022) IBD therapeutics: what is in the pipeline? *Frontline Gastroenterol* 13(e1):e35–e43
- Peyrin-Biroulet L, Hart A, Bossuyt P, Long M, Allez M, Juillerat P et al (2022) Etrolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis in patients previously treated with tumour necrosis factor inhibitors (HICKORY): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7(2):128–140
- Vermeire S, Lakatos PL, Ritter T, Hanauer S, Bressler B, Khanna R et al (2022) Etrolizumab for maintenance therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis (LAUREL): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7(1):28–37
- Danese S, Colombel JF, Lukas M, Gisbert JP, D'Haens G, Hayee B et al (2022) Etrolizumab versus infliximab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (GARDENIA): a randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7(2):118–127
- Kashani A, Schwartz DA (2019) The expanding role of anti-IL-12 and/or anti-IL-23 antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 15(5):255–265
- Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H et al (2022) Efficacy and safety of maintenance ustekinumab for ulcerative colitis through 3 years: UNIFI long-term extension. *J Crohns Colitis* 16(8):1222–1234
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S et al (2017) Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 376(18):1723–1736
- Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, Berinstein EM, Steiner CA, Johnson LA et al (2021) Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 19(10):2112–2120.e1
- Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenboom S et al (2022) Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet* 399(10341):2113–2128
- Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T et al (2021) Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 397(10292):2372–2384
- Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD (2021) Novel and emerging therapies for inflammatory bowel disease. *Front Pharmacol* 12:651415
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB et al (2021) Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 385(14):1280–1291
- Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chioorean M, Vermeire S, Lee SD et al (2020) Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 158(3):550–561

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

