

Immunsuppressive und immunmodulatorische Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen



Herausgeber

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de
www.falkfoundation.de

© 2018 Falk Foundation e.V.
Alle Rechte vorbehalten.

17. aktualisierte Auflage 2018

Immunsuppressive und immunmodulatorische Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Verfasser:

Prof. Dr. med. K. Herrlinger
Innere Medizin I
Asklepios Klinik Heidberg
Tangstedter Landstr. 400
22347 Hamburg

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

Inhalt

Einleitung	4
Wirkung der Immunsuppressiva	7
Behandlungsindikationen	
• Morbus Crohn	14
• Colitis ulcerosa	18
Nebenwirkungen	22

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, sind gekennzeichnet durch eine chronisch aktivierte Immunabwehr des Darms auf dem Boden einer gestörten Barrierefunktion mit nachfolgender Einwanderung von Bakterien aus dem Darm in die Darmschleimhaut. Verschiedene Auslöser, z. B. bakterielle Superinfektionen, können akute Entzündungsschübe hervorrufen. Viele Patienten berichten daher auch, dass ein banaler Magen-Darm-Infekt Auslöser einer Krankheitsverschlechterung war.

Bei etwa der Hälfte der Patienten verlaufen diese Erkrankungen schubartig. Krankheitsphasen, in denen die Entzündung ruht (sogenannte Remissionsphasen), werden von akuten Entzündungsschüben unterbrochen, die einer intensiveren Behandlung bedürfen. Je nach Schwere des Schubs und Krankheitsverlauf kommen unterschiedliche Medikamente zum Einsatz. Milde bis moderate Schübe werden z. B. mit Aminosalicylaten und/oder mit einer Lokalthherapie behandelt, schwere Schübe werden in der Regel zunächst mit systemisch wirksamen Cortisonpräparaten therapiert.

Da Cortisonpräparate nach wie vor den Standard der Schubtherapie schwerer Verläufe, insbesondere zu Beginn der Erkrankung, darstellen, kann man die komplizierten Verlaufsformen anhand des Ansprechens auf das Cortison beschreiben.

Bei ungefähr jedem fünften Patienten kann mithilfe von Cortison keine Remission erzielt werden. Diesen Krankheitsverlauf bezeichnet man als „**steroid-refraktär**“, d. h. nicht ausreichend durch Cortison zu beeinflussen. Manche Schübe können so schwerwiegend sein, dass diese stationär behandelt werden müssen.

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

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

Einleitung

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

Wirkung der Immunsuppressiva

Eine wichtige Aufgabe des Darms ist es, die Barriere und Abwehrfunktion gegen Bakterien aufrechtzuerhalten. Dabei kommt der Schleimhaut, der sogenannten Mucosa, als Kontaktschicht zu den Darmbakterien eine wichtige Rolle zu. Die Mucosa ist in der Lage, durch verschiedene Mechanismen, unter anderem die Bildung körpereigener Antibiotika (den sogenannten Defensinen), einen Schutz vor dem Eindringen der Bakterien in die Darmwand zu bilden. Der Darm enthält außerdem eine Vielzahl von Abwehrzellen, die ebenfalls eine Invasion von Erregern verhindern bzw. eingewanderte Bakterien abtöten. Wichtig ist jedoch auch, dass überschießende Entzündungsreaktionen dieser Abwehrzellen verhindert werden, da diese die Darmschleimhaut dauerhaft beschädigen können. Hierfür ist ein Gleichgewicht von entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Faktoren notwendig.

Um dieses Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, stehen die Abwehrzellen im Darm über verschiedene Botenstoffe, zu denen unter anderem Interleukine und der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) gehören, in Kontakt miteinander.

Normalerweise halten sich entzündungsfördernde und entzündungshemmende

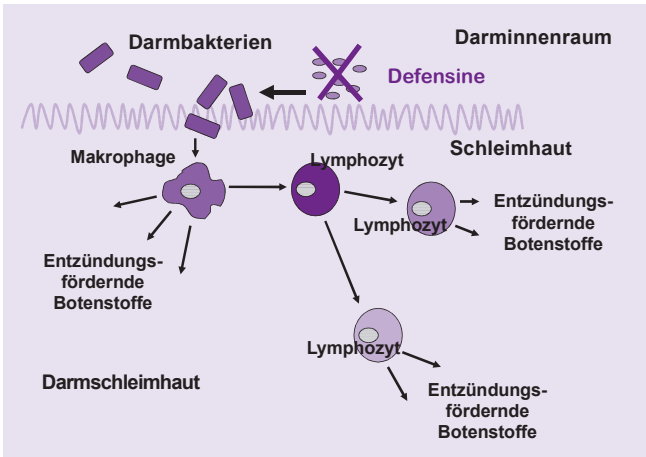


Abb. 1

Darmschleimhaut bei Morbus Crohn:

Durch eine gestörte Barrierefunktion (hier spielt die fehlende Bildung von Defensinen, körpereigenen Antibiotika, eine wesentliche Rolle) kommt es zur vermehrten Einwanderung von Darmbakterien.

Das körpereigene Immunsystem wehrt sich durch die Aktivierung von Abwehrzellen (Makrophagen, Lymphozyten), die vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe produzieren und dadurch eine chronische Entzündung der Darmschleimhaut verursachen.

Botenstoffe die Waage. Erreger werden am Eindringen gehindert und gelegentlich auch beim gesunden Menschen vorkommende Magen-Darm-Infektionen werden rasch und effektiv bekämpft. In der Regel klingt die Entzündung schnell wieder ab, sodass die Darmschleimhaut keinen größeren Schaden nimmt.

Dieses wichtige Gleichgewicht ist bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aus bisher nicht vollständig geklärter Ursache gestört. Ursächlich scheint ein „Barriere-defekt“ der Schleimhaut zu sein, der zu einem vermehrten Kontakt und sogar

zu einer vermehrten Einwanderung der Bakterien in die oberflächige Schleimhaut führt (Abb. 1). Eine der Ursachen dieses Defekts ist bei Morbus Crohn eine Störung der Produktion sogenannter Defensine (körpereigene Antibiotika) in der Mucosa. Dadurch können Bakterien eindringen, auf die das Immunsystem reagiert. Daher überwiegen in der Darmschleimhaut von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entzündungsfördernde Botenstoffe. Schon der Kontakt zu den „normalen“ Darmbakterien kann eine überschießende und lang andauernde Abwehrreaktion hervorrufen, die dann zu den Krankheitsschüben bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen führt. Die Schleimhaut ist voller eingewandelter und aktivierter Entzündungszellen und die dauerhafte Entzündungsreaktion kann schwere Schleimhautschäden hervorrufen, die zu den Symptomen wie Durchfall, Schmerzen und Blut im Stuhl führen.

Solange es nicht möglich ist, die Barrierefunktion voll wiederherzustellen, ist das Ziel der Therapie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die Immunreaktion in der Darmschleimhaut einzudämmen und dadurch Schleimhautschäden zu verhindern. Wie schon erwähnt, gelingt dies bei etwa der Hälfte der Patienten nur mit Einsatz sogenannter immunsuppressiver Medikamente, die das Abwehrsystem im Darm dauerhaft unterdrücken.

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

Einen anderen Ansatz in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen verfolgen Medikamente, die einzelne entzündungsfördernde Botenstoffe hemmen oder die Einwanderung von Abwehrzellen in die Darmschleimhaut verhindern (**sogenannte Immunmodulation**). Ziel dieser Medikamente ist es, möglichst nicht alle Abwehrzellen zu unterdrücken oder alle Botenstoffe zu hemmen, sondern durch gesteuerte Blockade einzelner entzündungsfördernder Bausteine das Gleichgewicht der Darmabwehr wiederherzustellen. Eine Vielzahl von Studien ist in den letzten Jahren zu vielen neuen Medikamenten durchgeführt worden, leider sind die Ergebnisse in der Breite überwiegend enttäuschend. Die große Vielzahl der

Wirkungsweise von Immunsuppressiva und Immunmodulatoren

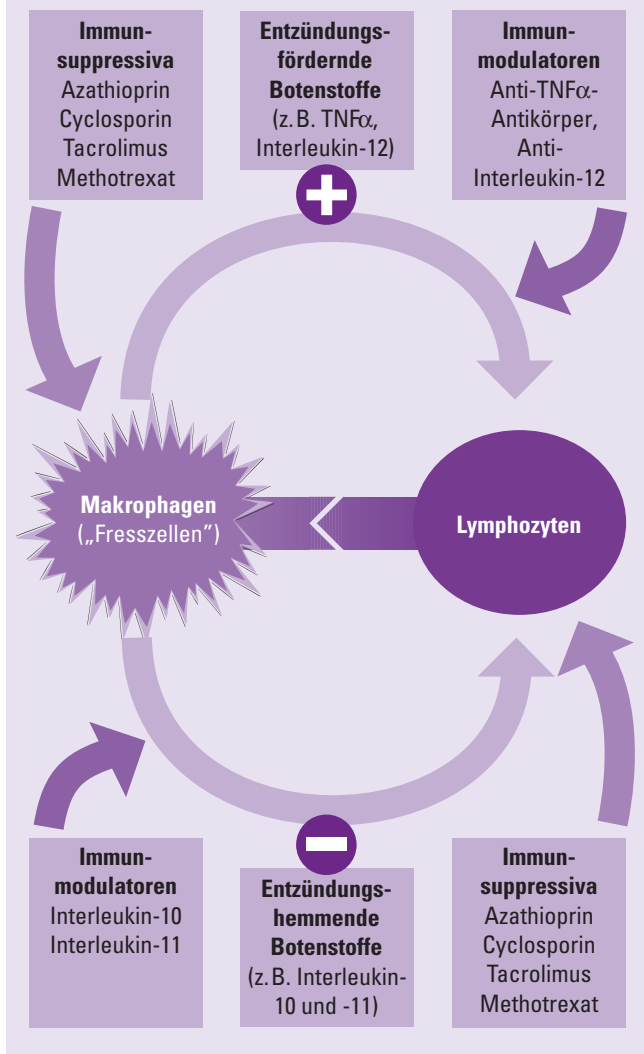


Abb. 2

Wirkstoffe, seien sie selbst entzündungshemmend, wie z. B. Interleukin-10 und Interleukin-11, oder aber Antikörper gegen entzündungsfördernde Botenstoffe wie Anti-Interferon- γ , war entweder nicht überzeugend wirksam oder die ersten positiven Ergebnisse warten noch auf eine Bestätigung in größeren Patientenkollektiven.

Die immunmodulierenden Wirkstoffe, die sich bisher als überzeugend wirksam erwiesen haben und für die Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zugelassen sind, sind die Anti-TNF-Antikörper, Anti-Integrin-Antikörper und ein Antikörper gegen Interleukin-12 und Interleukin-23. Für den Morbus Crohn sind die Anti-TNF-Antikörper (also künstliche Gegenspieler für den entzündungsfördernden TNF α) Infliximab und Adalimumab zugelassen, für die Colitis ulcerosa seit Kurzem zusätzlich noch ein dritter Antikörper, das Golimumab. Dabei scheinen aber auch die Anti-TNF-Antikörper ihre Hauptwirkung durch einen immunsuppressiven Effekt, nämlich durch das Absterben von Abwehrzellen, zu entfalten. Knapp die Hälfte der behandelten Patienten kann mit der optimalen Dosis in Remission gebracht werden, langfristig hält die Remission unter der Weiterbehandlung allerdings nur bei knapp einem Viertel der Patienten an. Bei hohen Kosten, vor allem aber wegen möglicher Nebenwirkungen mit teilweise lebensbedrohlicher Infektanfälligkeit verbietet sich der

breite primäre Einsatz der Anti-TNF-Antikörper und die Anwendung sollte in aller Regel Patienten mit schweren Schüben oder bei Versagen der Standardimmunsuppression vorbehalten werden.

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

Seit Kurzem steht ein weiterer Antikörper für die Behandlung des Morbus Crohn zur Verfügung. Das Ustekinumab ist ein Antikörper gegen die Botenstoffe Interleukin-12 und Interleukin-23 und greift (wie auch die Anti-TNF-Antikörper) regulierend in die aktivierte Entzündungskaskade ein.

Behandlungsindikationen

Morbus Crohn

Remissionseinleitung

Wie schon erwähnt, kann bei jedem fünften Patienten mit Morbus Crohn mit Cortison die Erkrankung nicht vollständig „ruhiggestellt“ werden, sie leiden an einem sogenannten chronisch aktiven Krankheitsverlauf. Bei diesen Patienten hat sich gezeigt, dass mit **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** mehr als die Hälfte der behandelten Patienten in Remission, also in die Ruhephase der Krankheit, gebracht werden kann. Ein wichtiger Aspekt ist bei diesen Medikamenten, dass die Behandlung für mindestens 3 Monate durchgeführt werden muss, um einen positiven Effekt zu bewirken. Das heißt aber auch, dass diese Medikamente nicht für die akute Schubtherapie geeignet sind. Die idealen Situationen für den Einsatz der klassischen Immunsuppressiva sind der steroidabhängige Verlauf sowie bei häufigen Schüben.

In schweren akuten Schüben, die auf die übliche hoch dosierte Cortisontherapie nicht ansprechen und bei denen man nicht auf das Einsetzen der Azathioprinwirkung warten kann, stehen die oben erwähnten Gegenspieler des entzündungsfördernden Botenstoffs $\text{TNF}\alpha$, das **Infliximab** und das **Adalimumab**, zur

Wann soll eine immunsuppressive Therapie eingeleitet werden?

Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Remissionseinleitung, bei akutem steroidrefrak- tärem Schub oder chronisch aktivem Verlauf mit partiel- ler Steroidresistenz	Remissionseinleitung, bei akutem steroidrefrak- tärem Schub oder chronisch aktivem Verlauf mit partiel- ler Steroidresistenz
Remissionserhaltung, bei Steroidabhängigkeit	Remissionserhaltung, bei Steroidabhängigkeit
Fistelleiden	

Tab. 1

Verfügung. Durch diese effektive Therapie kann kurzfristig knapp die Hälfte der Patienten in Remission gebracht werden. Insbesondere bei der Kombination verschiedener immunsuppressiver Medikamente kann es aber zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen, sodass die Anti-TNF-Antikörper nur von erfahrenen Ärzten und nur bei ausgewählten Patienten eingesetzt werden sollten.

Ähnlich gute Ergebnisse lassen sich mit dem neu zugelassenen Antikörper Ustekinumab (gerichtet gegen die Botenstoffe Interleukin-12 und Interleukin-23) erreichen. Der Antikörper scheint auch recht rasch innerhalb von 6 Wochen zu wirken und kann eine Alternative bzw. Ergänzung zu den Anti-TNF-Antikörpern darstellen.

Remissionserhaltung

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

Nach Erreichen der Remission („Ruhephase der Erkrankung“) erleidet etwa die Hälfte auch der nicht steroidabhängigen Patienten innerhalb eines Jahres einen Krankheitsrückfall. Diese Rückfallquote kann bei Patienten mit häufigen Schüben unter Therapie mit **Azathioprin** so weit gesenkt werden, dass zwei Drittel der behandelten Patienten keinen Rückfall erleiden. Die optimale Dauer der Azathioprintherapie beträgt mindestens 4 Jahre, allerdings profitieren auch nach mehr als 4 Jahren Patienten unter Azathioprin von der Therapie und erleiden weniger Krankheitsschübe. Cortisonpräparate und Aminosalicylate sind dem-

gegenüber zur Remissionserhaltung bei Morbus Crohn nicht bzw. nur bedingt geeignet (Aminosalicylate werden teilweise nach Operationen empfohlen).

In Fällen, in denen **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** nicht vertragen werden oder nicht wirken, kann ein Therapieversuch mit **Methotrexat** unternommen werden. Die langfristige Remissionserhaltung wird allerdings unter Methotrexat nur bei etwa jedem vierten Patienten erreicht. Auch die Anti-TNF-Antikörper sind zur Remissionserhaltung bei steroidabhängigem Verlauf geeignet. Allerdings kommt es hier bei einem Teil der Patienten zu einem Wirkungsverlust im Verlauf, sodass langfristig wahrscheinlich auch nur etwa jeder fünfte behandelte Patient profitiert. Deshalb sollten die Anti-TNF-Antikörper in der langfristigen Remissionserhaltung nur als Reservetherapie eingesetzt werden, auch unter dem Aspekt, dass diese effektiven Medikamente sonst bei einer erneuten Schubtherapie nicht mehr zur Verfügung stehen. Der Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab scheint weniger für die schnell wirksame Schubtherapie geeignet zu sein, sondern wird wegen der Dauer bis zum optimalen Wirkungseintritt (etwa 3 Monate wie auch Azathioprin) eher in der Remissionserhaltung zum Einsatz kommen. Hat man eine Remission mit Ustekinumab erreicht, ist auch dieser Antikörper für die längerfristige Therapie geeignet.

Fistelleiden

Etwa ein Drittel der Patienten mit Morbus Crohn leidet an Fisteln. Unter der Therapie mit **Azathioprin** oder **6-Mercaptopurin** kann bei einem Drittel der behandelten Patienten ein Abheilen der Fisteln beobachtet werden. **Infliximab** und **Adalimumab** sind ebenfalls gut wirksam. Unter der optimalen Dosis kann kurzfristig sogar bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten ein Abheilen der Fisteln erreicht werden. Die Datenlage aus kontrollierten Studien für die neueren Antikörper **Vedolizumab** und **Ustekinumab** ist begrenzt; auch diese Medikamente haben wohl eine gewisse Wirksamkeit. Generell gilt, dass wesentlicher Wirkungsmechanismus bei der Fistelbehandlung die Kontrolle der Entzündung der Darmschleimhaut darstellt. Das Fistelleiden ist eine sehr komplexe Krankheitsform des Morbus Crohn und benötigt ein sehr individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmtes Therapiekonzept aus Immunsuppression, Immunmodulation und ggf. chirurgischem Vorgehen.

Colitis ulcerosa

Remissionseinleitung

Die meisten milden bis moderaten akuten Schübe sprechen auf Mesalazin- oder Cortisonpräparate gut an, sodass eine

Immunsuppression nicht erforderlich ist. **Azathioprin** ist vor allem bei häufigen Schüben oder bei Steroidabhängigkeit indiziert, erfordert aber wie beim Morbus Crohn etwa 3 Monate Zeit bis zum Wirkungseintritt. Bei schweren akuten Schüben, bei denen trotz hoch dosierter Cortisongabe keine Krankheitsbesserung erreicht wird, haben sich die Medikamente **Cyclosporin** und **Tacrolimus** sowie **Anti-TNF-Antikörper** als rasch wirksam erwiesen.

Bei über zwei Dritteln der Patienten kann mit diesen Therapieformen zumindest kurzfristig eine Remission erreicht werden. Langfristig kann bei fast der Hälfte dieser Patienten die Kolektomie („Dickdarmentfernung“) vermieden werden. Aufgrund der schweren Krankheitsbilder und der möglichen Nebenwirkungen der Therapie werden diese Medikamente häufig unter stationären Bedingungen im Krankenhaus eingesetzt.

Remissionserhaltung

Ähnlich wie beim Morbus Crohn sind etwa ein Drittel der Patienten mit Colitis ulcerosa steroidabhängig. Bei diesen Patienten kann mit dem Einsatz von **Azathioprin** sowohl eine Besserung der Krankheitsaktivität als auch eine Verringerung der Cortisondosis unter die Nebenwirkungsschwelle ohne Krankheitsverschlechterung erreicht werden. Bei

nicht steroidabhängigen Patienten erfolgt die Standardtherapie zur Remissionserhaltung meist mit Aminosalicylaten. Falls diese versagen und deshalb häufiger Schübe auftreten, ist auch bei der Colitis ulcerosa die Gabe von **Azathioprin** eine gute Option.

Auch die **Anti-TNF-Antikörper** können zur Remissionserhaltung eingesetzt werden, insbesondere dann, wenn mit ihnen zuvor die Remission erreicht wurde. Allerdings gilt auch hier wie beim Morbus Crohn, dass diese Medikamente in der Langzeittherapie einen Wirkungsverlust erleiden und daher in der Remissionserhaltung eher als Reservetherapie eingesetzt werden sollten.

Ähnlich wie beim Morbus Crohn ist der Anti-Integrin-Antikörper **Vedolizumab** weniger für die schnell wirksame Schubtherapie geeignet, sondern auch bei der Colitis ulcerosa wegen der Dauer bis zum Wirkungseintritt eher eine Option zur Remissionserhaltung.

Welche immunsuppressiven Medikamente kommen wann zum Einsatz?

Morbus Crohn

Schwerer steroid-refraktärer Schub

Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab

Chronisch aktiver Verlauf
steroidabhängig oder
-refraktär oder häufige
Schübe

Azathioprin,
6-Mercaptopurin,
eventuell Methotrexat,
Infliximab oder Adalimumab,
Vedolizumab, Ustekinumab

Remissionserhaltung
bei chronisch aktivem
Verlauf

Azathioprin,
6-Mercaptopurin, Infliximab,
Adalimumab, Methotrexat,
Vedolizumab, Ustekinumab

Fistelleiden

Azathioprin, Infliximab,
Adalimumab, (Vedolizumab,
Ustekinumab)

Colitis ulcerosa

Schwerer steroid-refraktärer Schub

Cyclosporin, Tacrolimus,
Infliximab, Adalimumab,
Golimumab

Chronisch aktiver Verlauf
steroidabhängig oder
-refraktär oder häufige
Schübe

Azathioprin,
6-Mercaptopurin,
Infliximab, Adalimumab,
Golimumab, Vedolizumab

Remissionserhaltung

Bei Versagen von
Aminosalicylaten:
Azathioprin,
6-Mercaptopurin,
Anti-TNF-Antikörper,
Vedolizumab

Tab. 2

Nebenwirkungen

Hemmung des Immunsystems

Insgesamt haben alle immunsuppressiven Medikamente gemeinsam, dass sie das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken. Dieser gewünschte Effekt hat allerdings den Nachteil, dass die Anfälligkeit für Infektionen gesteigert ist. Bei den „schwächeren“ Immunsuppressiva **Azathioprin**, **6-Mercaptopurin** und **Methotrexat** ist diese Nebenwirkung geringer ausgeprägt und das Risiko für schwere Infektionen nicht wesentlich erhöht. Der Einsatz von **Cyclosporin** oder **Tacrolimus** erfordert, insbesondere in Kombination mit Cortison (und eventuell Azathioprin), erhöhte Aufmerksamkeit. Fieber oder andere Infektzeichen müssen besonders ernst genommen werden. Im Zweifelsfall sollte immer der betreuende Arzt informiert werden.

Unter der Behandlung mit **Anti-TNF-Antikörpern** sind schwere Infektionen mit teilweise tödlichem Ausgang beschrieben worden. Hier gilt besonderes Augenmerk der Kombination von verschiedenen immunsuppressiv wirkenden Medikamenten (Cortison, Azathioprin, Biologika). Verpflichtend muss vor Behandlung mit Biologika eine (alte) Tuberkulose durch ein Röntgenbild des Brustkorbs und einen Hauttest bzw. einen Bluttest ausgeschlossen werden, da es unter der Therapie mit Anti-TNF-

Wichtige Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente	
Alle immunsuppressiven Medikamente	Gesteigerte Infektanfälligkeit, allergische Reaktionen, (Übelkeit, Durchfall, Hautausschlag)
Azathioprin, 6-Mercaptopurin	Übelkeit, Blutbildveränderungen, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Leberentzündung, sehr selten Lymphome, Nicht-Melanom-Hautkrebs
Methotrexat	(Mund-)Schleimhautentzündungen, Übelkeit, Leberentzündung, Lungenveränderungen
Cyclosporin	Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsverschlechterung, Händezittern, vermehrter Haarwuchs
Tacrolimus	Leberentzündung, Diabetes mellitus, Händezittern, Nierenfunktionsverschlechterung
Infliximab	Antikörperbildung, Kopfschmerzen, Reizhusten, diverse Hauterscheinungen, schwere Infektionen, sehr selten (v. a. in Kombination mit Azathioprin): Lymphome, fraglich erhöhtes Melanomrisiko

Tab. 3

Wichtige Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente	
Adalimumab	Kopfschmerzen, Reizhusten, diverse Hauterscheinungen, Reaktionen an der Einstichstelle, sehr selten (v. a. in Kombination mit Azathioprin): Lymphome, fraglich erhöhtes Melanomrisiko
Golimumab	wie Infliximab und Adalimumab
Vedolizumab	allergische Reaktionen, grippeähnliche Symptomatik
Ustekinumab	allergische Reaktionen, Infektanfälligkeit

Tab. 3 (Fortsetzung)

Antikörpern zu einem Wiederaufflackern einer Tuberkulose gekommen ist. Bei Morbus Crohn müssen vor einer Behandlung mit Anti-TNF-Antikörpern (aber auch vor einer Cortisonbehandlung) Abszesse ausgeschlossen werden. Das Nebenwirkungsprofil von **Vedolizumab** ist derzeit als sehr gut einzuschätzen. Da Vedolizumab eigentlich sehr „darmselektiv“ wirkt, d. h. seine Wirkung „nur“ im Bereich der Darmschleimhaut entfaltet, sollte die Infektanfälligkeit nicht sonderlich erhöht sein. Symptome einer Nasopharyngitis (Entzündung im Nasen-Rachen-Raum) werden häufig beobachtet. Theoretisch könnte es allerdings zu einem gesteigerten Risiko von Abszessen kommen, bisher zeigen dies die vorliegenden Daten aus großen Studien aber

nicht. Für **Ustekinumab** zeigen die großen Studien aus dem Bereich der Psoriasis (Schuppenflechte) ein vorteilhaftes Bild. Das theoretisch erhöhte Infektionsrisiko scheint geringer zu sein als unter den Anti-TNF-Antikörpern.

Allergische Reaktionen

Wie viele Medikamente können fast alle immunsuppressiven Substanzen allergische Reaktionen wie Durchfall und Hautausschlag verursachen. Bei der Behandlung mit **Azathioprin** kommen allergische Reaktionen bei 2% bis 10% der Patienten vor. Nicht selten treten vor allem zu Beginn der Therapie mit Azathioprin Übelkeit und Erbrechen auf, hier ist eine (vorübergehende) Dosisreduktion oder bei Fortbestehen der Beschwerden ein Umsetzen auf **6-Mercaptopurin** oft hilfreich. Bei allen Biologika, d. h. den **Anti-TNF-Antikörpern, Vedolizumab** und **Ustekinumab**, die direkt in die Vene infundiert werden, kann es selten auch zu einem Schock kommen, vor allem nach wiederholter Gabe. Häufig wird deshalb vor der Infusion ein Cortisonpräparat verabreicht und nach der Infusion der Patient für eine gewisse Zeit gebeten, im Wartezimmer zu verbleiben, um ggf. sofort reagieren zu können.

Knochenmark und Blutbild

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

Bauchspeicheldrüse und Leber

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

Niere

Unter der Therapie mit **Cyclosporin** und **Tacrolimus** müssen die Nierenwerte kontrolliert werden, da es zu einer (in den meisten Fällen zwischenzeitlichen) Nierenfunktionsverschlechterung kommen kann.

Tumorbildung

Unter **Azathioprin** kommt es nach den vorliegenden Daten nicht zu einer vermehrten Tumorbildung, allerdings sind vereinzelt Lymphome (bösartige Veränderungen der Lymphdrüsen) unter der Therapie beobachtet worden. Dies gilt auch für andere Immunsuppressiva, einschließlich den **Anti-TNF-Antikörpern**. Insbesondere die Kombination von Anti-TNF-Antikörpern und Azathioprin beeinträchtigt das Immunsystem so stark, dass hier ein erhöhtes Risiko für die Lymphomentstehung besteht. Daher sollte diese Therapiekombination, wenn möglich, nicht als Dauertherapie durchgeführt werden. In jedem Einzelfall müssen Risiko und Nutzen der immunsuppressiven und biologischen Therapieformen abgewogen werden. In aller Regel wird der Nutzen überwiegen, da das Risiko einer Lymphomentwicklung als äußerst gering einzuschätzen ist. Unter der Therapie mit Azathioprin ist ein erhöhtes Risiko für Nicht-Melanom-Hautkrebsarten beschrieben. Unter den Anti-TNF-Antikörpern ist das Risiko für die Entwicklung eines Melanoms geringgradig erhöht. Aus diesem Grund wird unter der immunsuppressiven wie auch unter der immunmodulierenden Therapie zu einem konsequenten Sonnenschutz und regelmäßiger Vorstellung beim Hautarzt geraten.

Sonstiges

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

Die Gabe von **Azathioprin** und **Infliximab** während der Schwangerschaft scheint sicher zu sein. Tritt eine Schwangerschaft unter Therapie mit Azathioprin oder Infliximab auf, so besteht nach der aktuellen Studienlage kein gesteigertes Risiko für Mutter und Kind und bei Wirksamkeit der Therapie sollte diese eher nicht beendet werden. Generell gilt, dass ein akuter Schub in der Schwangerschaft für den Verlauf der Schwangerschaft schädlicher ist als das Weiterführen der Therapie. Unter einer Therapie mit **Methotrexat** muss eine Schwangerschaft auf jeden Fall vermieden werden, hier besteht ein deutlich erhöhtes Risiko kindlicher Fehlbildungen. Aussagekräftige

Daten zum Einsatz von **Ustekinumab** und **Vedolizumab** bei CED-Patientinnen in der Schwangerschaft gibt es bisher nicht.

Da **Infliximab** ein künstlich hergestelltes Eiweiß mit körperfremden Mausanteilen ist, kommt es nicht selten zu einer Antikörperbildung gegen dieses Eiweiß, die dann zu einem Wirkungsverlust führen kann. Die **Anti-TNF-Antikörper** können auch die Bildung anderer Antikörper auslösen, durch die es zu einer ungewollten Reaktion des menschlichen Immunsystems kommt. Die Antikörperbildung gegen die „neueren“ Biologika **Vedolizumab** und **Ustekinumab** scheint im klinischen Alltag keine große Rolle zu spielen.

Als weitere Patientenbroschüren zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind u. a. kostenlos erhältlich:

- Colitis ulcerosa und Morbus Crohn
Eine Übersicht über die Krankheitsbilder und
ihre Behandlung (S80)
63 Seiten
- Patientenfragen zu chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen
(Krankheitsbild, Ernährung, Psychotherapie,
Staatl. Hilfen/Verbände) (S81)
64 Seiten
- Ernährung bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
Wichtige Fragen – Richtige Antworten (S84)
68 Seiten
- Begleiterkrankungen bei Morbus Crohn (S85)
44 Seiten
- Medizinisches Stichwortverzeichnis zu chronisch
entzündlichen Darmerkrankungen (S86)
58 Seiten
- Kortikosteroid-Therapie bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen (BU80)
32 Seiten
- Rektale Therapie bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen (S97)
32 Seiten
- CED-Patienten-Tagebuch (S88)
81 Seiten, DIN A6

Bitte richten Sie Ihre Bestellung an:

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany

Fax: 07 61/15 14-321

E-Mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Germany