

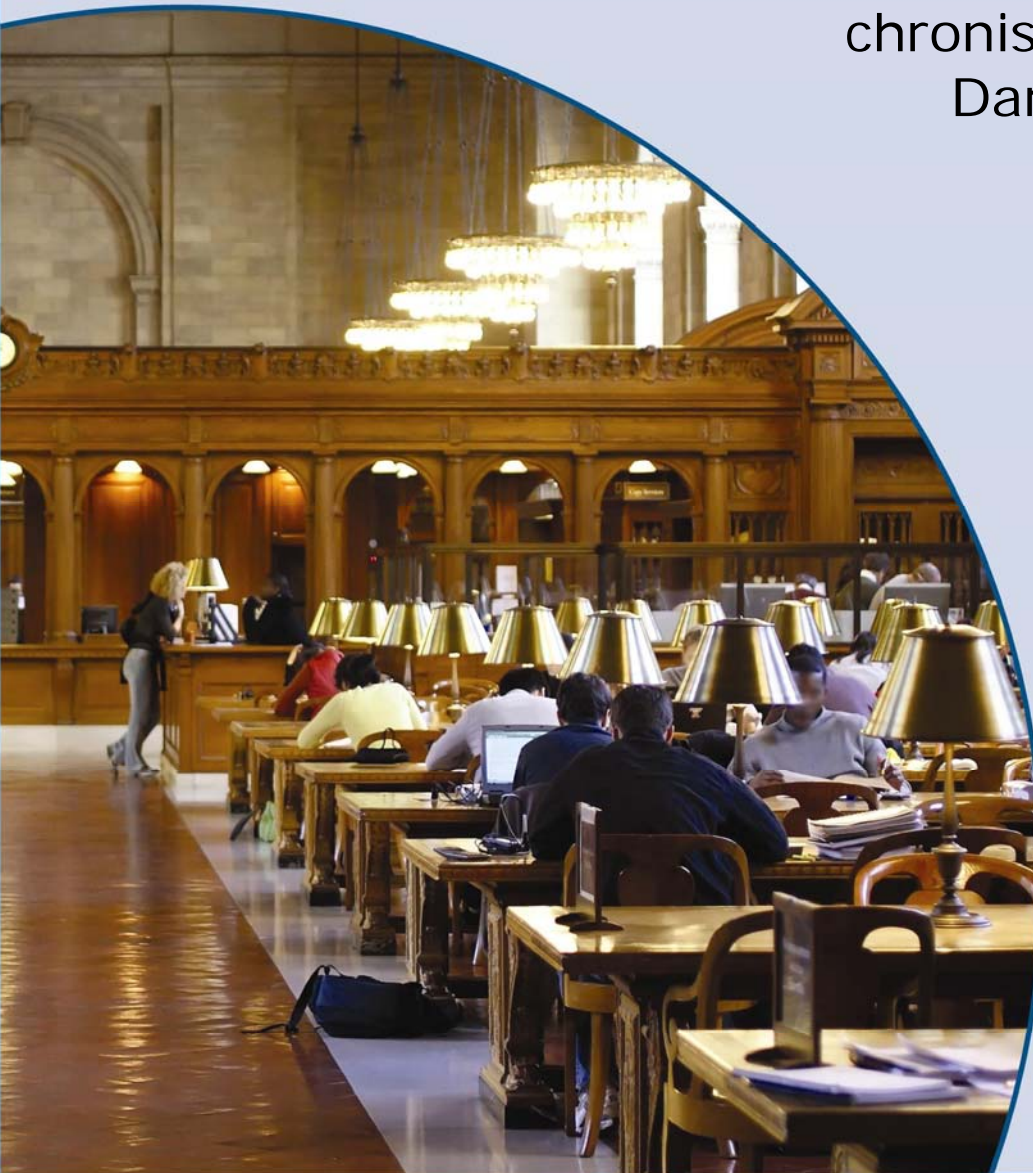
- - - Rubrik Apothekenpraxis - - -

# Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Pharmakotherapie der  
chronisch entzündlichen  
Darmerkrankungen.



Morbus Crohn/Colitis ulcerosa

Klassifizierung/Epidemiologie

Pathophysiologie

Mesalazin/Budesonid/Tacrolimus

TNFa-Blocker, Vedolizumab, Ustekinumab

Tofacitinib, Etrasimod,

# Pharmakotherapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Dr. Fritz Lange  
Apotheker

**\*Korrespondenzadresse:**

Dr. Fritz Lange  
Bühne 22  
45259 Essen  
[langefritz@gmx.de](mailto:langefritz@gmx.de)

**Lektorat:**

Prof. Dr. Georg Kojda  
Institut für Pharmakologie  
Heinrich Heine Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf  
N.N.

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum  
**Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

**Abstract**

The intestinal mucosa is the largest interface between the body and the environment. It is constantly exposed to antigens from food and microorganisms of the intestinal flora, with the task of protecting this interface with immune cells, eliminating pathogenic antigens, but tolerating the body's own microorganisms. In patients with inflammatory bowel disease (IBD), the barrier function of the intestinal mucosa is damaged, previously symbiotic bacteria become pathogenic and react in an autoimmune manner. In the main types of IBD (Crohn's disease and ulcerative colitis), the immune responses develop in phases or persistently with intestinal symptoms (bleeding, abdominal pain, diarrhea) and painful extraintestinal manifestations in joints and other organs. In Crohn's disease, discontinuous transmural areas of inflammation develop throughout the entire digestive tract, while in ulcerative colitis, continuous areas of inflammation of the intestinal mucosa develop in the colon and rectum. Dendritic cells and macrophages recognize non-tolerated microorganisms that are foreign to the body, fight them with pro-inflammatory cytokines and through phagocytosis. Microbial fragments are presented to T-cells, which differentiate into inflammatory subtypes and initiate a chronic, permanent innate and adaptive immune response. The primary IBD treatment goal is to control and contain inflammatory activity and to quickly achieve and maintain a steroid-free remission. So far, this goal has only been achieved temporarily and in some patients. For mild disease activity, traditional anti-inflammatory drugs (mesalazine, glucocorticoids) have been available for a long time, and for more severe disease activity, antibodies against TNF have been available since the turn of the century. New treatment options with antibodies against various inflammatory cytokines and against integrins, as well as small-molecule Janus kinase inhibitors and sphingosin-1-phosphate receptor modulators, have significantly improved the disease progression of many patients. However, about 30% of patients do not respond satisfactorily to the respective therapy and experience relapses.

**Abstrakt**

Die Darmschleimhaut ist die größte Grenzfläche zwischen Körper und Umwelt. Sie ist ständig Antigenen aus Ernährung und Mikroorganismen der Darmflora ausgesetzt, mit der Aufgabe, diese Grenzfläche mit Immunzellen zu schützen, pathogene Antigene auszuschalten, aber körpereigene Mikroorganismen zu tolerieren. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist die Barrierefunktion der Mukosa des Darms beschädigt, zuvor symbiotische Bakterien werden pathogen und reagieren autoimmun. Die Immunantworten entwickeln sich bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa schubartig oder persistent mit intestinalen Symptomen (Blutungen, Bauchschmerzen, Durchfällen) sowie mit schmerzhaften extraintestinalen Manifestationen an Gelenken und anderen Organen. Bei Morbus Crohn bilden sich diskontinuierliche, transmural entzündete Bereiche im gesamten Verdauungstrakt, bei Colitis ulcerosa kontinuierlich entzündete Bereiche der Darmschleimhaut in Dickdarm und Rektum. Dendritische Zellen und Makrophagen erkennen nicht tolerierte körpereigene Mikroorganismen und bekämpfen sie mit Zytokinen und durch Phagozytose. Mikrobielle Bruchstücke werden den T-Zellen präsentiert, diese zu inflammatorischen Subtypen differenziert und eine chronische, dauerhafte angeborene und adaptive Immunantwort initiiert. Primäres CED-Therapieziel ist die Kontrolle und Eindämmung der entzündlichen Aktivität sowie rasches Erreichen und Bewahren einer steroidfreien Remission. Dieses Ziel wird bisher nur temporär und von einem Teil der Patienten erreicht. Für leichte Krankheitsverläufe stehen seit langem traditionelle entzündungshemmende Medikamente (Mesalazin, Glukokortikoide) und für schwerere Verläufe seit der Jahrhundertwende Antikörper gegen TNF zur Verfügung. Neue Behandlungsoptionen mit Antikörpern gegen verschiedene inflammatorische Zytokine und gegen Integrine sowie niedermolekularer Januskinase-Inhibitoren und Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor-Modulatoren haben die Krankheitsverläufe vieler Patienten erheblich verbessert. Etwa 30 % der Patienten reagieren aber nicht zufriedenstellend auf die jeweilige Therapie und es kommt zu Rezidiven.

## Einleitung

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (Cu) sind die beiden Hauptarten der nicht heilbaren chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Sie entwickeln sich meist schubartig oder persistent mit einem nicht vorhersehbaren Verlauf, wobei sich in vielen Fällen lebenslang Krankheits- mit beschwerdefreien Remissionsphasen abwechseln. Typische Symptome sind Bauchschmerzen, Durchfall, schwere Muskelkrämpfe in Darm und im Leistenbereich sowie Gewichtsabnahme. Fisteln, Strikturen, Perforationen und Abszesse treten bei Morbus Crohn häufiger auf als bei Colitis ulcerosa, blutiger Stuhl häufiger bei Cu (**Weblinks 1,2**). Neben den genannten intestinalen Symptomen kommt es zu vielfältigen extraintestinalen Manifestationen (EIMS) der Haut und Gelenke mit Schmerzen und Schwellungen in den Fuß-, Hand-, Knie- und Hüftgelenken sowie Augen- und Organ-Manifestationen. Weitere EIMS sind häufig durch gastrointestinale Blutungen verursachte Anämien, Osteoporose, Sklerosen sowie chronisch verlaufende Entzündungen der intra- und extrahepatischen Gallengänge (**Weblinks 3,4**). Die Prävalenz der EIMS betrifft 31 % der Morbus Crohn- und 43 % der Colitis ulcerosa-Patienten (**Weblink 5**, (1)). Insgesamt ist die EIMS-Prävalenz bei Frauen höher als bei Männern, wobei von EIMS-Manifestationen der Augen und Entzündungen des subkutanen Fettgewebes Frauen häufiger betroffen sind als Männer, von Gelenkentzündungen Männer häufiger als Frauen (**Weblink 1**, (1)). Im Einzelfall kann die Pathogenese der CED sehr unterschiedlich verlaufen; im günstigsten Fall kommt es nur zu einem einzigen milden Krankheitsschub; im schlimmsten Fall zu einem schweren persistierenden Verlauf mit chronischen physischen und psychischen Folgen (2,3). Bei Morbus Crohn entwickeln sich - unterbrochen von gesunden Darmabschnitten - diskontinuierlich entzündete Bereiche, die im gesamten Verdauungstrakt auftreten und transmural alle Schichten der Darmwand befallen können. Im Unterschied dazu ist die Entzündung bei der Colitis ulcerosa meist auf kontinuierliche Bereiche der Darmschleimhaut in Dickdarm und Rektum beschränkt (**Abb. 1**, (4)). Darüber hinaus ist eine zusätzliche Heterogenität über

diese beiden CED-Subtypen hinaus wahrscheinlich; so können beispielsweise der im Ileum und der im Kolon lokalisierte Morbus Crohn unterschiedliche Entitäten darstellen, und der im Kolon lokalisierte Morbus Crohn kann auf der Grundlage von Genexpressionsprofilen in weitere Subtypen eingeteilt werden (5). Die Diagnose der CED-Erkrankungen erfolgt durch Auswertung des klinischen Erscheinungsbildes, der endoskopischen Ergebnisse, der histologischen Befunde nach Biopsientnahme sowie durch Ergebnisse von sonographischen und radiologischen Untersuchungen (**Weblink 3**). Die begleitende laborchemische Diagnostik umfasst Blutbild, Entzündungsstatus und Eisenhaushalt. C-reaktives Protein korreliert unspezifisch mit Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung. Fäkales Calprotectin wird bei intestinalen Entzündungen im Stuhl ausgeschieden und zur Abgrenzung funktioneller Beschwerden bestimmt. Eine mikrobiologische Stuhl-Diagnostik grenzt die CED-Erkrankungen von Entzündungen durch bakterielle Erreger wie Clostridioide ab (**Weblinks 6,7**).

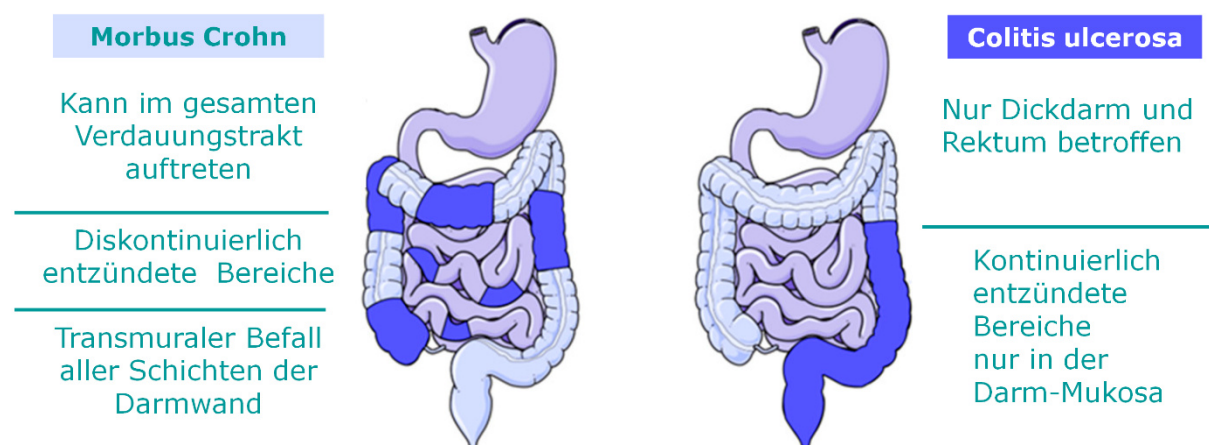
Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts standen nur wenige traditionelle antientzündliche Medikamente zur Behandlung der CED-Erkrankungen zur Verfügung. Seit der Jahrtausendwende wurden durch die Zulassung einer Vielzahl neuer Arzneistoffklassen die Behandlungsoptionen erweitert und die Krankheitsverläufe vieler Patienten erheblich verbessert. Im vorliegenden Artikel werden Struktur, Effektivität, Sicherheit und klinische Ergebnisse der in den aktuellen Leitlinien genannten Optionen sowohl für die remissionsinduzierende als auch die remissionserhaltende Therapie der CED-Erkrankungen vorgestellt (**Weblinks 6,7**).

**CED-Neuklassifizierung** Die bisher akzeptierte Definition zur Klassifizierung des Morbus Crohn nach Lokalisation (L1– L4), Komplikation (B1– B3) und Alter bei Erstdiagnose (A1– A3) sowie der Colitis ulcerosa nach Ausdehnung im Darm (E1– E3) wurde 2005 auf dem „Montreal World Congress of Gastroenterology“ vorgestellt („Montreal Classification“). Sie spiegelt den damaligen Kenntnisstand zur Pathophysiologie der CED-Erkrankungen wider und ist seitdem Grundlage der Therapie. In der Zwischenzeit hat sich das Verständnis zur Pathophysiologie und die



möglichen Therapieoptionen der CED verändert. Eine aktuelle Hypothese postuliert eine zu simplifizierte CED-Klassifizierung in die Hauptarten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa als eine Ursache für den bisher unbefriedigenden Behandlungserfolg, weil die volle Heterogenität und die Viel-

zahl der Phänotypen nicht ausreichend berücksichtigt werden. Neuere genetische Studien unterscheiden mindestens fünf weitere CED-Subtypen („inflammatory bowel disease unclassified (IBDU)“), die 10 % der erkrankten Kinder und Jugendlichen betreffen (6).

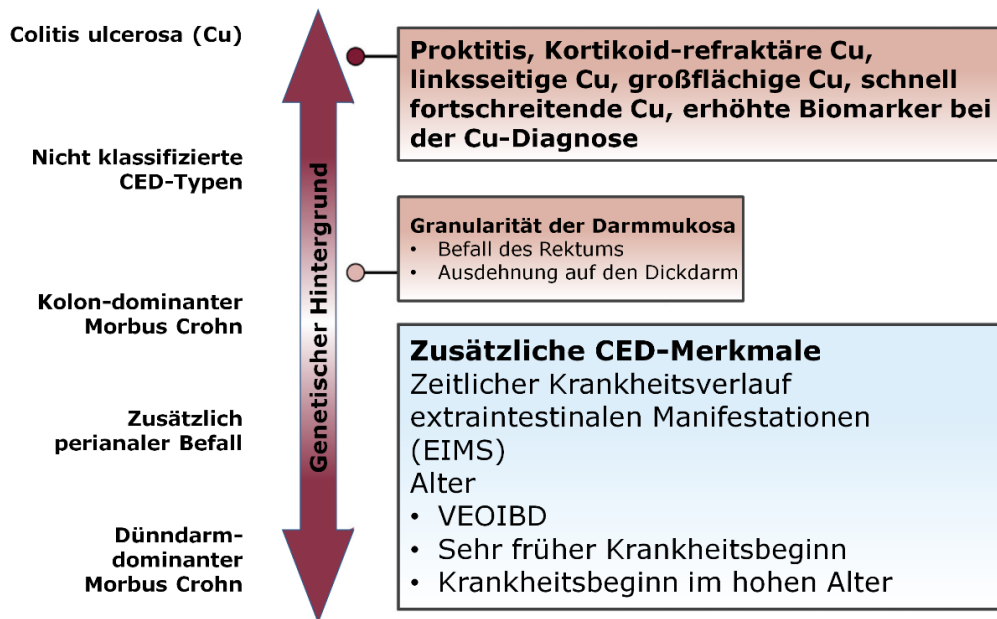


**Abb. 1:** Schematische Darstellung von Lokalisation und Eigenschaften der entzündeten Bereiche bei den beiden Hauptvertretern der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (modifiziert nach (4)).

Ein Vorschlag für eine differenziertere CED-Klassifizierung ist in **Abb. 2** gezeigt. Diese differenziert bei der Colitis ulcerosa neben der Lokalisation weitere pathophysiologische Merkmale, berücksichtigt die nicht klassifizierten CED-Typen (IBDU) und unterscheidet bei Morbus Crohn eine weitere Differenzierung des Alters bei Krankheitsbeginn sowie den zeitabhängigen Krankheitsverlauf. CED-Patienten mit einem sehr frühen oder späten Krankheitsbeginn haben häufig ungewöhnliche Krankheitsverläufe, die eine besondere klinische Behandlung erfordern. Bei 20 % Prozent der Morbus Crohn-Patienten mit einem frühkindlichen Krankheitsbeginn unter 2 Jahren („very early onset IBD (VEOIBD)“) ist die Erkrankung monogenetisch verursacht und kann gegebenenfalls durch Stammzelltransplantation geheilt werden. Bei einem Krankheitsbeginn unter 6 Jahren sinkt dieser Anteil auf 8 %, bei Jugendlichen unter 18 Jahren auf 3 %. Bei VEOIBD-Patienten ist die Morbus Crohn-Erkrankung häufiger mit stark inflammatorischen Eigenschaften im Kolon lokalisiert und bei Colitis ulcerosa mit einer Pankolitis assoziiert (6).

Bei einem CED-Krankheitsbeginn im höheren Lebensalter treten häufiger nicht penetrierende Kolon- und weniger ileale- und perianale Befunde auf, die selten operiert werden müssen. Darüber hinaus sollten die Patienten identifiziert und klassifiziert werden, die auf bestimmte Therapien wie IL-10-, IL-10-Rezeptor- oder IL-1-Inhibitoren ansprechen oder für die bestimmte Anwendungen wie TNF-Behandlungen ungeeignet sind. Bei der Morbus Crohn-Erkrankung erwachsener Patienten ist die Lokalisation der Erkrankung meist über einen längeren Zeitraum unverändert, wobei die Reaktion und Remissionsraten auf eine spezifische Therapie von der jeweiligen Lokalisation abhängig ist. Deshalb sollte eine Morbus Crohn-Klassifizierung Lokalisationen wie Ileum im Vergleich zur Kolon- oder Perianal-dominante CED berücksichtigen (6).

**Epidemiologie** Die weltweite CED-Prävalenz stieg von 1990 bis 2017 um 6 % von durchschnittlich 79,5 pro 100.000 im Jahr 1990 auf 84,3 pro 100.000 in 2017 mit starken regionalen Unterschieden. Mit 57 % der weltweiten CED-Fallzahlen sind



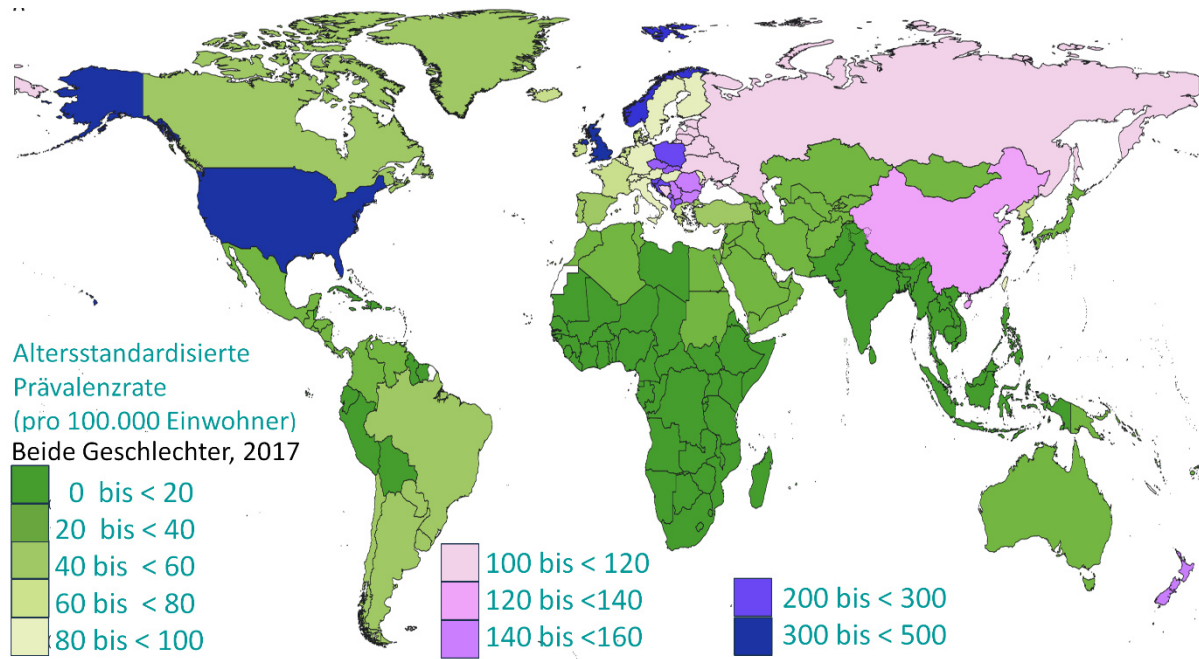
**Abb. 2:** Der Vorschlag für eine erweiterte Klassifizierung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) differenziert bei der Colitis ulcerosa (Cu) neben der Lokalisation weitere pathophysiologische Merkmale wie Großflächigkeit und Progression sowie die Reaktion auf vorherige Kortikoid-Behandlungen. Zusätzlich berücksichtigt der Vorschlag die bisher nicht klassifizierten CED-Typen „(inflammatory bowel disease unclassified (IBDU))“; dazu zählen strukturelle Veränderungen der Darmmukosa sowie der Befall des Rektums. Bei Morbus Crohn (MC) beinhaltet die erweiterte Klassifizierung eine Differenzierung des Alters bei Krankheitsbeginn wie dem frühkindlichen Krankheitsbeginn unter 2 Jahren („very early onset IBD (VEOIBD)“) oder dem Krankheitsbeginn im hohen Alter sowie den zeitabhängigen Krankheitsverlauf.

Frauen häufiger betroffen als Männer. Länder mit hohem soziodemografischen Index, der Wirtschaftskraft, Bildungssystem und Bevölkerungswachstum umfasst, haben eine hohe CED-Prävalenz. Von allen Regionen der Welt hatte Nordamerika 2017 die höchste (422 pro 100.000 Einwohnern), die Karibik die niedrigste (6,7 pro 100.000). 2017 waren weltweit 6,8 Millionen Menschen von der CED betroffen, davon 2 Millionen in Europa und 1,5 Millionen in Nordamerika. Angesichts der besseren medizinischen Versorgung ist die CED-Mortalität in den entwickelten Ländern niedriger als in den Entwicklungsländern. Aktuelle Entwicklungen zeigen, dass sich die CED-Prävalenz in den entwickelten Ländern auf hohem Niveau stabilisiert, in den industriell aufstrebenden Ländern aber schnell ansteigt. Dies wird auf das veränderte Ernährungsverhalten mit zunehmendem Fleisch- und abnehmendem Ballaststoff-Konsum und stark salz- oder zuckerhaltigen Lebensmitteln zurückgeführt. In **Abb. 3** sind die weltweiten CED-Prävalenzen dargestellt

(7,8). Im Rahmen einer Langzeit-Bevölkerungsstudie in der kanadischen Provinz Manitoba wurden die Daten der einzigen Krankenversicherung „Manitoba Health“ zu CED-Erkrankungen im Zeitraum von 1984 bis 1995 ausgewertet. Die jährliche alters- und geschlechtsbereinigte Morbus Crohn-Inzidenz betrug 14,6/100.000 Einwohnern und die MC-Prävalenz 198,5/100.000; die Colitis ulcerosa Inzidenz 14,3/100.000 sowie die Cu-Prävalenz 169,7/100.000. Prävalenz und Inzidenz beider CED-Subtypen lagen demnach in der gleichen Größenordnung (9).

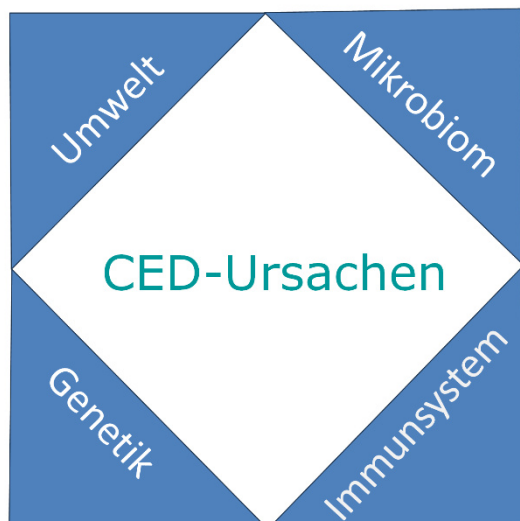
### Ursachen der CED

Die CED sind multifaktorielle, komplexe Erkrankungen, deren Ursachen nicht vollständig erforscht sind. Gesichert ist, dass immunologische-, mikrobielle- und Umwelt-Faktoren bei genetisch anfälligen Personen an Ätiologie und Pathogenese beteiligt sind (**Abb. 4**). Hinsichtlich der genetischen Prädisposition wurden mehr



**Abb. 3:** Altersstandardisierte Prävalenzrate (pro 100.000 Einwohner) von CED, beide Geschlechter, für 195 Länder und Gebiete, 2017 (modifiziert nach (8)).

als 200 Single-Nukleotid Polymorphismen (SNP) mit dem Risiko für das Auftreten der CED assoziiert, wobei kein SNP als dominante, behandelbare Ursache eingestuft werden kann (5,10).



**Abb. 4:** Beteiligung von Mikrobiom, Genetik, Immunsystem und Umwelteinflüssen an der Pathogenese der CED-Erkrankungen (5,10)

Ernährung, Lifestyle und zurückliegende CED-Behandlungen verursachen epigenetische Veränderungen wie Histon-Modifikationen oder DNA-Methylierungen. Diese beeinflussen auch die unkontrollierten Gewebe- und Immunreaktionen sowie

die chronischen Entzündungsprozesse der CED-Erkrankungen. Beispiele für CED-relevante Umweltfaktoren sind übertriebene Hygiene-Maßnahmen in der Kindheit, Einnahme von Antibiotika in der Schwangerschaft und regelmäßige Einnahme von NSAID. Raucher haben ein erhöhtes Risiko für Morbus Crohn und ein geringeres für Colitis ulcerosa, wobei der Einfluss des Rauchens auf eine Immunsuppression, gestörte Darmflora und eine verringerte Immunantwort zurückgeführt wird (5,10).

Das menschliche Kolon ist mit einer Vielzahl von Mikroorganismen besiedelt. Diese für beide Seiten vorteilhafte symbiotische Beziehung ermöglicht die Metabolisierung von nicht verdaubaren Nahrungsmittelbestandteilen wie Cellulose und die Produktion wesentlicher Stoffwechselprodukte wie Vitamin K oder von kurzkettigen Fettsäuren als Energiequelle der Dickdarm-Epithelzellen. Die Darmbakterien spielen auch eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung eines funktionsfähigen Immunsystems, indem sie die Invasion pathogener Bakterien verhindern. Änderungen des Darm-Mikrobioms werden ebenfalls mit Entwicklung und Progression der CED assoziiert. Obwohl der individuelle Einfluss der verschiedenen mikrobiellen Spezies auf den Krankheitsverlauf und die proinflammatorische

Reaktion der CED-Patienten nicht vollständig geklärt ist, besteht die Option, durch mikrobielle Interventionen wie Stuhltransplantationen die Besiedlung von pathogenen Mikroorganismen und die Pathogenese der CED-Erkrankung zu beeinflussen. In Tierversuchen mit keimfreien Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine Stuhltransplantation von CED-Patienten das CED-Risiko von keimfreien Mäusen erhöht und eine Stuhltransplantation von Gesunden die Anzahl proinflammatorischer Th17- Zellen verringert und die der antiinflammatorischen T<sub>reg</sub>-Zellen erhöht. (**Weblink 8**, (5)).

Die Darmschleimhaut ist die größte Grenzfläche zwischen Körper und Umwelt und ist ständig Antigenen aus Ernährung und Mikroorganismen der Darmflora ausgesetzt, ohne dass es bei Gesunden zu einer inflammatorischen Reaktion kommt. Bereits im Säuglingsalter entwickelt sich das Schleimhaut-assoziierte lymphatische Gewebe der Darm-Mukosa („Gut Associated Lymphoid Tissue, GALT“). Es hat die Aufgabe, diese Grenzfläche mit einer Vielzahl von Immunzellen zu schützen, invasive Antigene auszuschalten und die körpereigenen Mikroorganismen zu tolerieren. Bei CED-Patienten kommt es zu einem abnormalen Verhalten des Immunsystems (5,10). Bei Gesunden werden Proliferation und Differenzierung von T- Zellen im Gleichgewicht gehalten. Regulatorische T- Zellen sind aktiv und inhibieren inflammatorische Faktoren und exzessive Entzündungen. Bei den CED-Patienten sind intestinales Epithel und die Barrierefunktion der Mukosa beschädigt und die Verletzbarkeit durch Bakterien nimmt zu. Vormalig symbiotische Bakterien werden pathogen und können kompensatorische Immunantworten auslösen. Dendritische Zellen erkennen „pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)“ dieser Bakterien durch ihre „toll-like“-Rezeptoren und produzieren inflammatorische Zytokine wie IL- 23. Gleichzeitig erfolgt Phagozytose der Bakterien durch Makrophagen, verbunden mit der Produktion weiterer inflammatorischer Faktoren wie TNF. Aktivierte Dendritische Zellen und Makrophagen präsentieren den T- Zellen der erworbenen Immunantwort die bakteriellen Antigene. Aktivierte T- Zellen differenzieren sich zu Th1-, Th2- und inflammatorischen Th17- Zellen, wobei die Th2-Zellen

B- Zellen zu Plasma-Zellen aktivieren und so neben der angeborenen eine dauerhafte adaptive Immunantwort hervorzurufen wird (11).

## Therapie der CED-Erkrankungen

Das primäre Therapieziel für CED-Erkrankungen ist die Kontrolle der entzündlichen Aktivität sowie das rasche Erreichen und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission. Obwohl in den vergangenen Jahren durch Zulassung von Modulatoren spezifischer inflammatorischer Signalwege die Behandlungsoptionen für die remissionsinduzierende und remissionserhaltende Therapie erheblich erweitert wurden, sind die Erfolge nicht zufriedenstellend. Bei Colitis ulcerosa-Patienten beträgt auch bei den neuen Medikationen nach anfänglichen Therapieerfolgen die Remissionsrate nur 23 %, bei Morbus Crohn abhängig von der Krankheitsdauer 30-41 % (**Weblink 1**, (12)). In den aktuellen Leitlinien gibt es daher weder eine allgemeingültige Priorisierung für einen ausgewählten neuen Arzneistoff noch einen generellen Stufenplan. In Abhängigkeit von Symptomen, der Schwere der Erkrankung, den Komplikationen, von ausreichendem oder nicht ausreichendem Ansprechen auf vorherige Therapien und den extraintestinalen Manifestationen wird für jeden Patienten ein individueller Medikationsplan erstellt, der bei Erreichen der Therapieziele fortgeführt wird und bei Nichterreichen angepasst werden muss (**Weblinks 6,7**, (13)). Indikation, Wirkmechanismen und die Ergebnisse klinischer Studien von konventionellen antiinflammatorischen Wirkstoffen und ausgewählten Beispielen der neu zugelassenen Medikamente werden in den folgenden Kapiteln dieser Übersicht zusammengefasst.

**Mesalazin** In den aktuellen Leitlinien werden zur Behandlung von leichten CED-Erkrankungen zunächst klassische und seit Jahrzehnten bewährte unselektive, antiinflammatorische Medikamente empfohlen. Obwohl bereits 1987 in den USA zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa zugelassen, wird über den anti-inflammatorischen Mesalazin-Mechanismus nach wie vor diskutiert. Eine Hypothese geht in Analogie zur Wirkweise

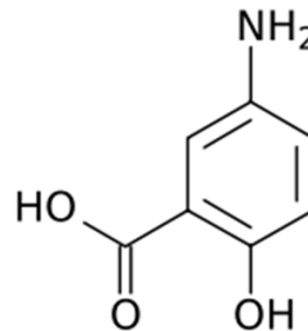


von Salicylsäure von einer Beeinflussung der inflammatorischen Immunantwort durch Modulation der Cyclooxygenase- und Lipooxygenase-Signalwege aus, verbunden mit einer verminderten Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen. Eine andere Hypothese postuliert eine Verringerung der Aktivität von NFκB, Inhibierung des Tumornekrosefaktors (TNF) sowie einer Inhibierung von inflammatorischen Zytokinen, Makrophagen und Natürlichen Killer-Zellen (**Weblink 1**, (12-14)).

**Colitis ulcerosa** Für die leichte bis mittelschwere Colitis ulcerosa wird die Behandlung mit oralem Mesalazin in einer Dosierung  $\geq 3$  g/d in Kombination mit Mesalazin-Einläufen oder-Schäumen vorgeschlagen, wobei sich der Applikationsweg nach dem Befallsmuster der Erkrankung richtet. Bei Proktitis und linksseitiger Colitis sollte primär rektal therapiert werden. Die Strukturformel von Mesalazin (5-ASA) ist in **Abb. 5** gezeigt (**Weblinks 6,9**). Orale 5-Aminosalicylsäure-Formulierungen waren entwickelt worden, um die gravierenden Nebenwirkungen (Leukopenie, Infektionen) von Sulfasalazin (SASP), einem Mesalazin-„prodrug“, bei vergleichbarer Effektivität zu vermeiden. Primäres Studienziel einer 2016 veröffentlichten Cochrane-Metaanalyse aus 48 klinischen Studien mit insgesamt 7776 Patienten mit milder bis mittelschwerer Colitis ulcerosa war die Bewertung von Effektivität und Sicherheit von oral applizierten 5-ASA-Formulierungen im Vergleich zu Placebo und Sulfasalazin hinsichtlich einer Remissions-Induktion. In dieser Metaanalyse erwies sich 5-ASA überlegen gegenüber Placebo. 72 % der 5-ASA-Patienten erreichten keine klinische Remission im Vergleich zu 85 % der Placebo-Patienten (RR: 0,86, 95 % CI; 0,81– 0,91). Es wurden keine statistisch signifikanten Effizienz-Unterschiede hinsichtlich der 5-ASA- und SASP-Patienten festgestellt: 54 % der ASA-Patienten und 58 % der SASP-Patienten erreichten keine klinische Remission (15).

**Morbus Crohn** Im Unterschied zu Colitis ulcerosa werden orale 5-ASA-Formulierungen zwar noch häufig zur Erst-Behandlung eines milden Morbus Crohn-Schubes eingesetzt, sie werden aber angesichts heterogener Studienergebnisse und geringer Wirksamkeit in der aktuellen MC-Leitlinie nicht mehr empfohlen. Für

den leichten ileozökalen- oder rechtsseitigen Kolonbefall wird stattdessen eine Therapie mit dem oral- oder rektal verzögert freigesetzten Glukokortikoid Budesonid (9 mg/d) vorgeschlagen. Bei hoher Entzündungsaktivität und ausgedehntem Dünndarmbefall wird eine systemische Steroid-Dosierung von initial 1 mg/kg mit einem Maximum von 75 mg Prednisolonequivalent/d empfohlen. Häufige Schübe begründen eine remissionserhaltende Therapie mit neueren Substanzen (**Weblink 7**, (14)).



**Abb. 5:** Strukturformel von Mesalazin (5-Aminosalicylsäure, **Weblink 9**)

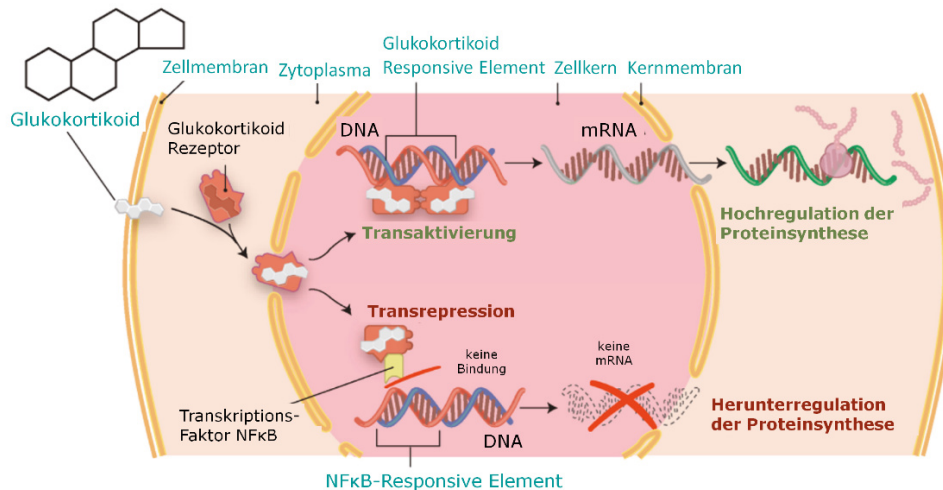
**Budesonid** Budesonid ist ein synthetisches Analogon der körpereigenen Glukokortikoid-Hormone und hat immunsuppressive, anti-inflammatorische und vaskonstriktive sowie katabole und metabolische Eigenschaften. Wie alle Glukokortikoide passiert Budesonid als lipophile Substanz die Zellmembran der entzündeten Zielzellen der CED-Patienten und bindet an intrazelluläre Glukokortikoid-Rezeptoren. Der Budesonid-Rezeptorkomplex wandert in den Zellkern und aktiviert verschiedene Signalwege. Durch Bindung an „glucocorticoid response elements (GREs)“ der DNA wird die Transkription von Genen hochreguliert, die für die Synthese von regulatorischen Proteinen codieren, die für entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkungen verantwortlich sind (Transaktivierung). Die Bindung des Budesonid Rezeptorkomplexes an proinflammatorische Transkriptionsfaktoren wie NFκB inhibiert deren Bindung an ihre DNA-Konsensusstellen. Die Transkription dieser proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren wird unterdrückt (Transrepression) und führt zu einer Herabregulierung der Synthese von überwiegend proinflammatorischen Proteinen (**Abb. 6**, (16,17)). Budesonid wird

schnell in der Leber abgebaut und hat daher weniger Nebenwirkungen als klassische Glukokortikoide mit längeren Halbwertszeiten, deren Einnahme Gewichtszunahme, Diabetes, Osteoporose, Wachstumsverzögerung sowie psychische und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen bewirken (**Weblink 10**).

**Colitis ulcerosa** In der aktuellen Leitlinie wird die Therapie mit systemischen Glukokortikoiden zur Remissionserhaltung bei leichtem Krankheitsverlauf angesichts geringer Wirksamkeit und vielfältiger Nebenwirkungen (Osteoporose, Katarakt, Infektionsrisiken) weder in systemischer noch lokaler Applikation empfohlen. Stattdessen soll bei Patienten, die nicht auf eine 5-ASA-Therapie ansprechen, einer der neuen Wirkstoffe eingesetzt werden, die in den folgenden Kapiteln dieser Übersicht behandelt werden. Im Unterschied dazu soll ein schwer verlaufender Schub einer Colitis ulcerosa mit einer systemischen Steroidtherapie (z. B. mit 1 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag) therapiert werden (**Weblink 6**, (18)).

In neueren Studien wird eine modifizierte orale „Budesonid multi matrix (MMX)“-Darreichungsform auch für Patienten mit 5-ASA-refraktärer milder bis mittelschwerer Colitis ulcerosa geprüft. Das „MMX delivery-system“ besteht aus einer inerten, hydrophilen inneren Matrix und einer pH-abhängigen Beschichtung, die den Verdauungstrakt unbeschadet passiert und den Wirkstoff erst im distalen Ileum und im Kolon bei einem pH > 7 gezielt freisetzt. Dadurch kann die systemische Absorption und der überwiegende Anteil der Nebenwirkungen der klassischen Glukokortikoide unterdrückt werden.

Wirksamkeit und Sicherheit von Budesonid-MMX 9 mg wurde in der randomisierten klinischen CORE I-Studie im direkten Vergleich zu Mesalamin 2,4 g und Placebo und in der CORE II-Studie gegen „Budesonid controlled ileal release“ 9 mg-Kapseln, einer weiteren gezielten Budesonid-Darreichungsform und gegen Placebo geprüft. Primärer Endpunkt war das Erreichen klinischer und endoskopischer Remission nach acht Wochen.



**Abb. 6:** Genomische Wirkung von Glukokortikoiden. Glukokortikoide binden an den Glukokortikoid-Rezeptor (GCR) im Zytoplasma. Dieser Komplex wandert in den Zellkern. Die Aktivierung der Transkription (Transaktivierung) durch Bindung von Dimeren des GCR-Glukokortikoid-Komplexes an Glukokortikoid-responsive Elemente der DNA führt zu einer Hochregulierung der Synthese von regulatorischen Proteinen, die für metabolische Wirkungen und auch für einige entzündungshemmende/immunsuppressive Wirkungen verantwortlich sein sollen. Die Interaktion von Monomeren des GCR-Glukokortikoid-Komplexes mit proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren wie Aktivatorprotein-1, Interferon-Regulationsfaktor-3 und Nuklearfaktor (NFκB) führt zu einer Hemmung der Bindung dieser Transkriptionsfaktoren an ihre DNA-Konsensusstellen („NFκB-responsive Element“). Die Transkription dieser proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren wird dadurch unterdrückt. Dieser Prozess wird als Transrepression bezeichnet und führt zu einer Herabregulierung der Synthese von überwiegend entzündlichen/immunsuppressiven Proteinen (modifiziert nach (17)).

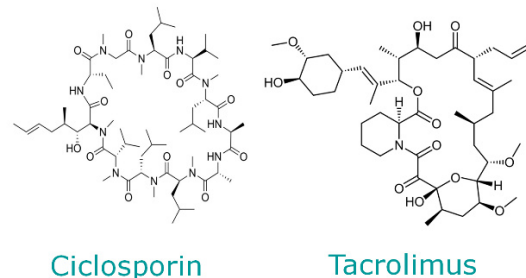
Primärer Endpunkt war das Erreichen klinischer und endoskopischer Remission nach acht Wochen. In beiden Studien wurde der primäre Endpunkt bei den Budesonid-MMX 9 mg-Patienten mit einem signifikant höheren Prozentsatz erreicht als in der Placebo-Gruppe (17,9 % vs. 7,4 %,  $p=0,0143$  in CORE I und 17,4 % vs. 4,5 %,  $p=0,005$  in CORE II). Eine klinische und endoskopische Verbesserung des Krankheitsverlaufs (sekundärer Endpunkt der Studien) wurde von 33,3 % der Budesonid-MMX 9 mg-, von 33,9 % der Mesalamin 2,4 g- und von 24,8 % der Placebo-Patienten erreicht (18,19).

**Morbus Crohn** Ziel einer klinischen Studie mit 201 Patienten, die entweder 40 mg Prednison oder 9 mg Budesonid über acht Wochen erhielten, war eine Absenkung des „Crohn’s Disease Activity Index“ auf unter 150. Das Therapieziel wurde bei beiden Behandlungsschemata mit 51 % und 52,5 % erreicht. Unter Budesonid traten aber weniger unerwünschte Wirkungen auf als unter Prednison (**Weblink 11**, (20)).

Ziel einer 2015 veröffentlichten Cochrane Metaanalyse aus 14 klinischen Studien mit insgesamt 1805 Patienten mit mildem bis mittelschwerem Morbus Crohn war die Bewertung von Effektivität und Sicherheit einer Budesonid-Therapie. In neun der Studien mit 779 Patienten wurde Budesonid gegen konventionelle Glukokortikoide geprüft; in drei Studien gegen Placebo (535 Patienten) und in zwei Studien gegen Mesalamin (379 Patienten). Nach acht Wochen Behandlung mit 9 mg Budesonid erreichten 47 % (115/246) der Budesonid-Kohorte im Vergleich zu 22 % (29/133) der Placebo-Patienten eine klinische Remission (RR: 1,93, 95 % CI, 1,37-2,73, 3 Studien, 379 Patienten). Budesonid war hinsichtlich des Erreichens einer klinischen Remission nach acht Wochen signifikant weniger effektiv im Vergleich zu konventionellen Steroiden. Nach acht Wochen erreichten 52 % der Budesonid- und 61 % der mit konventionellen Steroiden behandelten Patienten eine klinische Remission (RR: 0,85, 95 % CI, 0,75-0,97, 8 Studien, 750 Patienten). Die Anzahl und Schwere der Nebenwirkungen waren in den Budesonid- und Placebo-Kohorten vergleichbar und signifikant niedriger als bei den Prednisolon-Patienten (21). 30-40 % der Patienten mit einer

mittelschweren bis schweren Colitis ulcerosa verhielten sich refraktär gegenüber einer systemischen Steroidtherapie. Für diese Patienten empfiehlt die Colitis ulcerosa-Leitlinie alternative Medikationen, die in den folgenden Kapiteln dieser Übersicht beschrieben werden (**Weblink 6**, 22)).

**Calcineurin-Inhibitoren** Der Calcineurin-Inhibitor Ciclosporin ist ein cyclisches Peptid aus 11 Aminosäuren aus der Gruppe der Immunsuppressiva, der aus norwegischen Schlauchpilzen gewonnen wird und 1978 erstmals und ab 1980 regelmäßig als postoperatives Transplantationstherapeutikum eingesetzt wurde. 1985 folgte die Entdeckung des Immunsuppressivums Tacrolimus (**Abb. 7**), ein Makrolid-Lacton, welches aus dem Bodenbakterium „Streptomyces tsukubaensis“ isoliert wurde. Wegen der höheren Wirksamkeit und weniger gravierenden Nebenwirkungen hat Tacrolimus den Wirkstoff Ciclosporin in der postoperativen Transplantations-Behandlung weitgehend abgelöst (23).



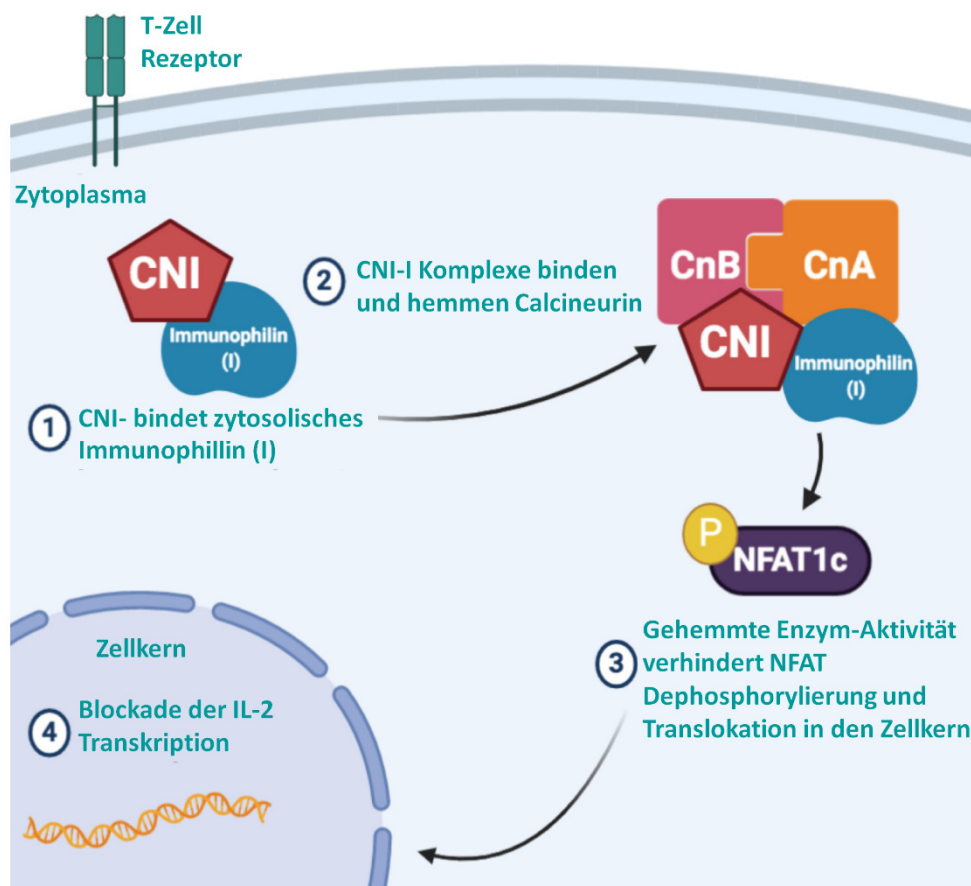
**Abb.7:** Strukturformeln des cyclischen Peptids Cyclosporin (**Weblink 12**) und des Makrolid-Lactons Tacrolimus (**Weblink 13**)

Calcineurininhibitoren (CNI) hemmen die Aktivität beider ubiquitär exprimierten Serin/Threonin Phosphatase Calcineurin Isoformen CnA und CnB, wobei CnB die Modulation des Immunsystems initiiert und CnA zur Funktionserhaltung der Nieren beiträgt. Die gewünschte Unterdrückung einer überschießenden Immunantwort bei Transplantationen und bei Colitis ulcerosa ist daher mit dem Risiko einer Nierenfibrose und einer Nephropathie assoziiert. Der Mechanismus der Immunsuppression durch CNIs ist in **Abb. 8** gezeigt: Ciclosporin und Tacrolimus unterdrücken die T- Zell-Immunabwehr durch

Inhibierung der Serin/Threonin Phosphatase Calcineurin, die eine kritische Komponente der Immunregulation darstellt. Zur Entfaltung des immunsuppressiven Effektes binden die CNIs mit hoher Affinität an zytosolische Immunophilin-Proteine (Ciclosporin an Immunophilin und Tacrolimus an das „FK-binding protein- 12“). Durch Bindung der CNI-Immunophilin-Komplexe an Calcineurin kommt es zu einer Konformationsänderung, verbunden mit einer Inhibierung der Phosphatase-Aktivität. In T- Zellen verhindert die Calcineurin-Inhibition die Dephosphorylierung und die damit verbundene Aktivierung des Transkriptions-Faktors „nuclear factor of activated T- cells (NFAT1c)“. Aktiviertes NFAT1c wandert in den Zellkern und reguliert die Gentranskription inflammatorischer Zytokine wie TNF und

Interleukin- 2. Auf die mechanistischen Details, wie die Inhibierung der CnA -Isoform zum Funktionsverlust der Nieren beiträgt, soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden (23).

*Colitis ulcerosa* Tacrolimus wird in der aktuellen Colitis ulcerosa-Leitlinie als eine Möglichkeit zur Therapie der Kortikoid-refraktären Colitis ulcerosa empfohlen. Ziel einer 2022 veröffentlichten Cochrane Metaanalyse aus 5 randomisierten klinischen Studien mit insgesamt 347 Patienten mit milder bis mittelschwerer aktiver Colitis- oder Proktitis ulcerosa war die Bewertung von Effektivität, Dosisabhängigkeit und Sicherheit einer Therapie mit Tacrolimus hinsichtlich einer Induktions- und Erhaltungstherapie. Die Behandlungsdauer lag zwischen zwei und acht Wochen.



**Abb.8:** Mechanismus der Immunsuppression durch Calcineurininhibitoren: Calcineurininhibitoren (CNI) stumpfen die Immunantwort ab, indem sie die Calcineurin-Phosphatase-Aktivität inaktivieren. CNI binden an zytosolische Proteine, die Immunophile (I) genannt werden (Schritt 1), wodurch der CNI- I-Komplex das aktive Zentrum der Calcineurine (CnA, CnB) binden kann und so die Phosphataseaktivität hemmt (Schritt 2). Nach der Hemmung können Transkriptionsfaktoren wie der Kernfaktor aktivierter T-Zellen (NFAT) nicht mehr durch Dephosphorylierung aktiviert werden (Schritt 3). Dadurch wird die Translokation von NFAT in den Zellkern verhindert, um die IL- 2-Transkription zu erhöhen (Schritt 4), wodurch die Immunaktivierung abgeschwächt wird (23).



In drei Studien wurde Tacrolimus gegen Placebo und jeweils in einer Studie gegen Ciclosporin und gegen das Glukokortikoid Beclometason geprüft. Allen fünf Studien wird von den Cochrane-Autoren mangelnde Qualität sowie geringe Evidenz und Aussagekraft wegen großer Unsicherheiten und Bias-Risiken attestiert. Deshalb werden an dieser Stelle nur die generellen Aussagen der Metaanalyse zusammengefasst und auf eine Darstellung der Studiendetails verzichtet: Tacrolimus kann besser sein als Placebo hinsichtlich Remission und Verbesserung der klinischen Symptome. Tacrolimus und Beclometason können gleiche Effektivität hinsichtlich Remission und Verbesserung der klinischen Symptome haben. Es liegen keine ausreichenden Daten zum Vergleich der Effektivität von Tacrolimus zu Ciclosporin vor und zur Beurteilung, ob Tacrolimus weniger oder mehr Nebenwirkungen hat als Placebo (24). Eine 2019 veröffentlichte Metaanalyse aus 2 RCTs und einer Vielzahl von Beobachtungsstudien attestiert Tacrolimus bei einer Therapie der Kortikoid-refraktären Colitis ulcerosa über Zeiträume von 2 Wochen bis 32 Monate und Tacrolimus-Talspiegeln von anfänglich meist 10- 15 ng/ml und nach 12 Wochen von 5- 10 ng/ml eine hohe Effektivität, wobei in den einzelnen Studien eine klinische Remission im Bereich von 9,4 bis 75,6 % erreicht wird (25).

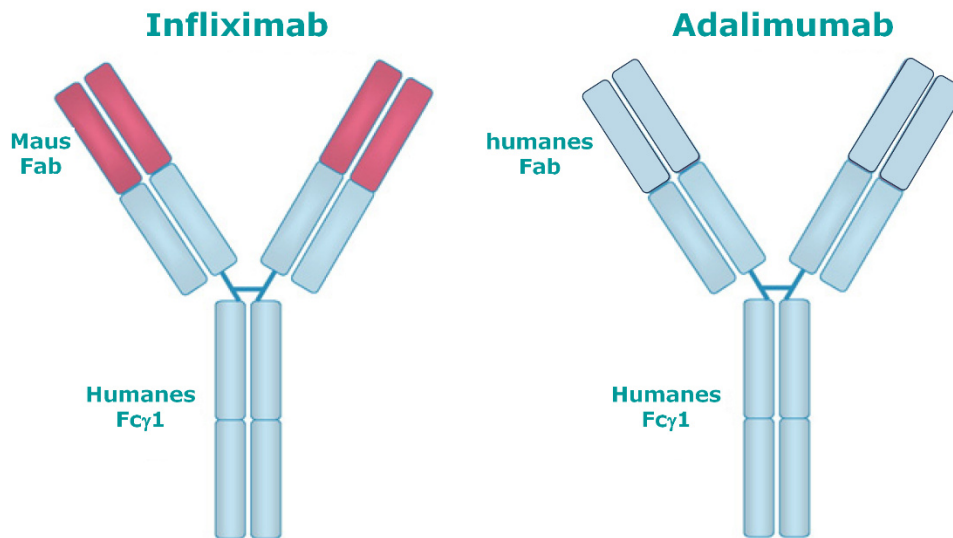
**Morbus Crohn** In einer Metaanalyse aus insgesamt 11 Fall-, Kohorten- und klinischen Studien mit 163 Morbus Crohn-Patienten, von denen 127 eine Tacrolimus-Therapie erhielten, erreichten 35,7 % eine vollständige und 28,6 % eine partielle Remission. Häufigste Nebenwirkungen waren Tremor, Parästhesie und Kopfschmerzen. Eine reversible Nephrotoxizität trat bei 16 % der Patienten auf. Obwohl die Autoren der Metaanalyse den 11 Studien der Metaanalyse eine mangelnde Qualität attestieren, unterstützen die Studienergebnisse die Empfehlung zur Tacrolimus-Behandlung von Morbus Crohn Patienten (26).

**Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Blocker** Biologika haben die Therapieoptionen sowohl für die Morbus Crohn- als auch für die Colitis ulcerosa-Therapie seit der Jahrtausendwende erheblich erweitert und die Behandlung der CED-Erkrankungen über

fast 20 Jahre dominiert. Als erstes Biologikum zur Therapie des schwergradigen, aktiven und fistulierenden Morbus Crohn wurde in Deutschland 1999 der intravenös applizierbare TNF $\alpha$ -Antikörper Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) zugelassen; 2006 erfolgte die Erweiterung der Indikation für die Behandlung von Colitis ulcerosa. 2007 und 2009 folgten die Zulassungen des subkutan applizierbaren TNF $\alpha$ -Antikörpers Adalimumab (Humira<sup>®</sup>) für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und Golimumab (Simponi<sup>®</sup>) für Colitis ulcerosa. Biologika sind u.a. gentechnisch hergestellte monoklonale humanisierte oder humane IgG-Antikörper, die aus lebenden Zellkulturen gewonnen werden und die gezielt inflammatorische Signalwege der CED-Erkrankungen beeinflussen können (**Weblinks 6,7,14**). Aus der Biologika-Klasse der TNF $\alpha$ -Antikörper sollen in dieser Übersicht exemplarisch der zuerst zugelassene Antikörper Infliximab sowie der aktuell am häufigsten verordnete Antikörper Adalimumab näher behandelt werden (**Weblinks 15-17**).

Infliximab ist ein IgG1-TNF $\alpha$ -Antikörper, der zu 25 % aus murinen und zu 75 % aus humanen Sequenzen mit einem Molgewicht von 149 kDa und aus zwei leichten und zwei schweren Ketten aufgebaut ist. Die leichten Ketten enthalten jeweils 214 Aminosäuren und 5 Cystein-Reste, die schweren Ketten 450 Aminosäuren und 11 Cystein-Reste, wobei sämtliche Cystein-Thiolgruppen inter- oder intramolekulare Disulfidbindungen eingehen. Adalimumab ist ein rekombinanter vollständig humaner monoklonaler IgG1-TNF $\alpha$ -Antikörper mit einem Molgewicht von 144 kDa, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird und zur Therapie verschiedener Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Psoriatische Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen ist. Die schematischen Strukturen von Infliximab und Adalimumab sind in **Abb.9** gezeigt (27,28).

Infliximab und Adalimumab binden mit hoher Affinität sowohl an die lösliche als auch an die membrangebundene Form des „tumor necrosis factor alpha (mTNF $\alpha$  und sTNF $\alpha$ )“ und inhibieren dadurch die von den TNF $\alpha$ -Rezeptoren vermittelten Signalwege. Dies umfasst die Hochregulation proinflammatorischer und die Her-



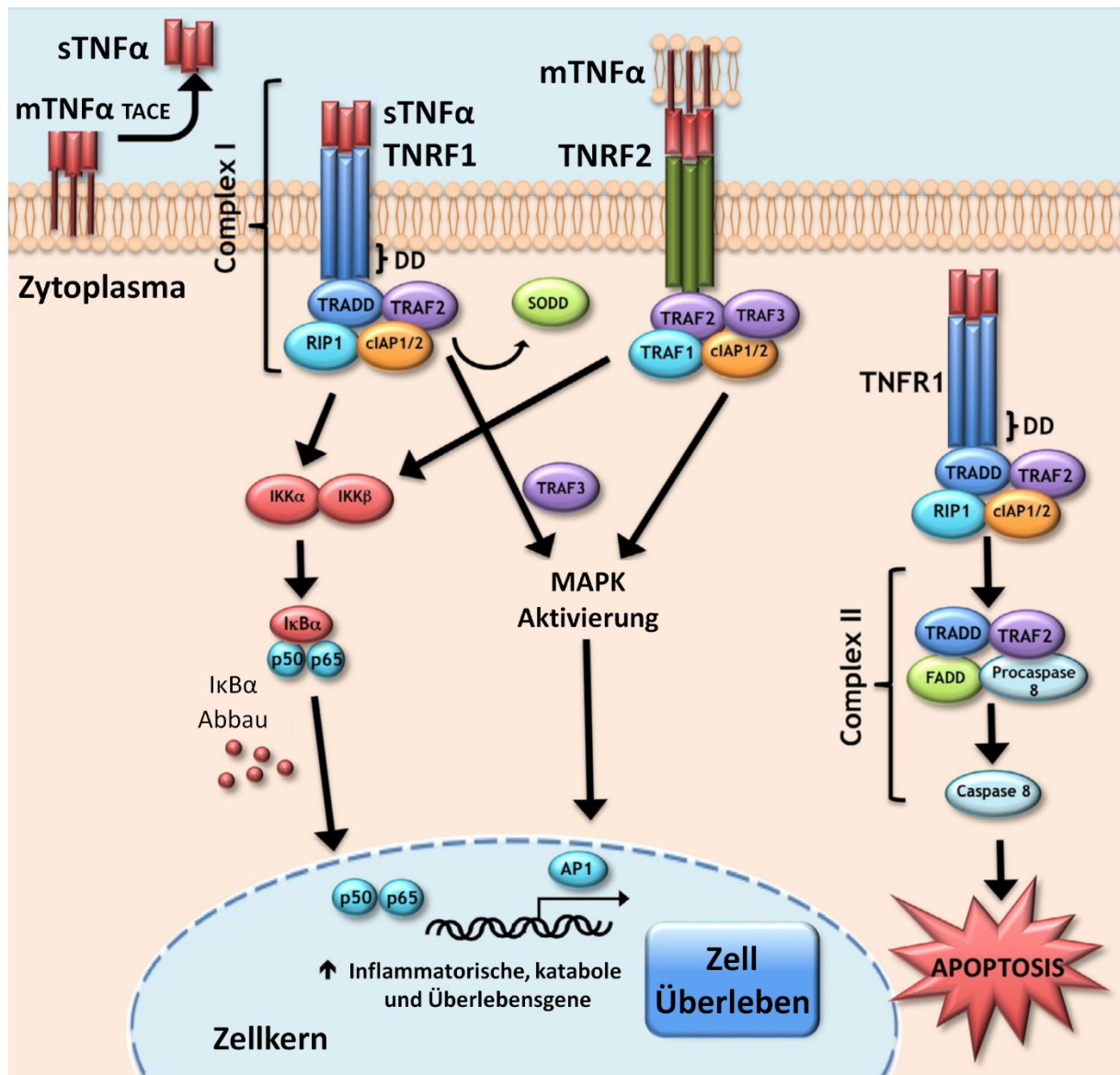
**Abb. 9:** Schematische Strukturen von Infliximab und Adalimumab (modifiziert nach (28))

unterregulation antiinflammatorischer Zytokine und damit eine Modulation der Immunantwort bei den CED-Erkrankungen. Angesichts der Komplexität der TNF $\alpha$ -Signalwege werden neben der Rezeptor-Neutralisation verschiedene, auch von der Fc-Domäne der Antikörper abhängige, Funktionen postuliert. Dies umfasst den Schutz der intestinalen Barrierefunktion, die Apoptose-Induktion von Immunzellen der Darmmukosa und die Produktion von regulatorischen Makrophagen (29). 2013 und 2016 wurden von der EMA mit CT- P13 und SB2 (Remsima<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup>) zwei Infliximab-Biosimilars zugelassen. Obwohl das Biosimilar SP2 im Unterschied zu Remicade<sup>®</sup> nicht mit Hilfe einer murinen, sondern mit der immortalisierten Zelllinie aus Ovarien des Chinesischen Zwerghamsters (CHO) hergestellt wird, konnten in "side by side"-Analysen keine Unterschiede hinsichtlich der physiochemischen und biologischen Eigenschaften, der Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum zugelassenen Originalprodukt festgestellt werden. Dies war die Grundlage für die Zulassung der Biosimilars durch FDA und EMA (27).

TNF $\alpha$  wird von verschiedenen Zellen der Darmschleimhaut produziert, insbesondere von Makrophagen und T- Zellen und ist entscheidend am Entzündungsprozess der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beteiligt. Eine transmembrane biologisch aktive homotrimere TNF $\alpha$ -Vorläufer-Modifikation (mTNF) mit einem Molgewicht von 26 KDa wird durch die Metalloproteinase „TNF alpha converting

enzyme (TACE)“ in die ebenfalls biologisch aktive lösliche homotrimere TNF $\alpha$ -Variante (sTNF) mit 17 kDa gespalten. Zur Signaltransduktion bindet mTNF an die beiden TNF-Rezeptoren TNFR1 und mit höherer Affinität an TNFR2. Die TNFR1-Aktivierung durch TNF $\alpha$  initiiert zwei unterschiedliche Signalkomplexe, wobei Komplex I antiapoptotische Signalkaskaden und Komplex II als „death inducing signaling complex (DISC)“ nach Internalisierung die Apoptose induziert. sTNF bindet mit höherer Affinität an TNFR1 und aktiviert in einer Signalkaskade „nuclear factor kappa B (NF $\kappa$ B)“, der in den Zellkern wandert und die Hochregulation von inflammatorischen IL- 8-, IL- 1-, IL- 6- und COX -2-Proteinen sowie TNF $\alpha$  initiiert. Der TNFR2-Rezeptor besitzt keine intrazelluläre Todesdomäne und aktiviert antiapoptotische Signalwege (**Abb. 10**). Es wird postuliert, dass die TNFR2-Aktivierung zusätzlich die Zersetzung des „TNF receptor-associated factor 2 (TRAF2)“ und damit eine Überschneidung der TNFR1- und TNFR2-Signalwege initiiert. Diese Stimulation löst schließlich im Zellkern die Proliferation von Genen zur Produktion von proinflammatorischen IL- 1- und IL- 6-Zytokinen aus (30,31).

**Colitis Ulcerosa** In den randomisierten Placebo-kontrollierten klinischen Studien ACT I und ACT II wurden Sicherheit und Effektivität von Infliximab in der Induktions- und Erhaltungstherapie der Colitis ulcerosa geprüft. In beiden Studien erhielten 364 moderat und schwer an Colitis



**Abb. 10:** Signalwege der TNF-Rezeptoren: Membrangebundenes TNFα (mTNFα) und die durch Proteolyse erhaltene lösliche TNFα-Form binden an den TNFR1-Rezeptor und bewirken durch eine Konformationsänderung die Freisetzung des SODD-Proteins und die Rekrutierung verschiedener Faktoren unter Bildung des Komplexes I. Dieser aktiviert über NFκB oder den MAPK-Signalweg im Zellkern die Proteine P65 und AP1 und schließlich die Transkription von inflammatorischen Zytokinen. Alternativ aktiviert mTNFα den TNFR2-Rezeptor und bildet den Komplex II, verbunden mit einer weiteren nachgeschalteten Signalkaskade. In einigen Fällen wird an sTNFα gebundenes TNFR2 internalisiert. Es kommt zur Spaltung der Procaspase 8 und zur Apoptose der Immunzelle. (TNFα: Tumornekrosefaktor α; TACE: TNFα-konvertierendes Enzym; ADAM-17: ein Protein mit einer Disintegrin- und Metalloproteinase-Domäne (ADAM17); TNFR1: TNF-Rezeptor 1; SODD: Silencer of Death Domains; TNFR2: TNF-Rezeptor 2; TRADD: TNFR1-assoziiertes Todesdomänenprotein; RIP1: Rezeptor-interagierendes Protein 1; TRAF2: TNF-Rezeptor-assoziiierter Faktor 2; cIAP: Baculovirus-IAP-Wiederholung enthaltend; DISC: Todes-induzierender Signalkomplex; NFκB: Kernfaktor κB; MAPK: mitogenaktivierte Proteinkinase; DD: Todesdomäne (31))

ulcerosa erkrankte Patienten in den Wochen 0, 2 und 6 und dann alle 8 Wochen bis Woche 46 (ACT II) oder bis Woche 22 (ACT I) 5 mg oder 10 mg Infliximab oder Placebo. Die ACT II-Patienten wurden

weitere 54 Wochen und die ACT I-Patienten weitere 30 Wochen beobachtet. In der ACT I-Studie zeigten 69 % der 5 mg, 61 % der 10 mg und 37 % der Placebo-Patienten nach 8 Wochen eine klinische

Reaktion ( $P < 0.001$  für beide Kohorten im Vergleich zu Placebo); in der ACT II-Studie 64 % der 5 mg-, 69 % der 10 mg und 29 % der Placebo-Patienten ( $P < 0.001$  für beide Kohorten im Vergleich zu Placebo). In beiden Studien zeigten Patienten der Infliximab-Kohorten auch nach 30 Wochen eine höhere Remissionsrate gegenüber Placebo; nach 56 Wochen lag die Remissionsrate der Infliximab-Patienten mit 45 % bzw. 44 % mehr als doppelt so hoch wie in der Placebo-Gruppe mit 20 % ( $P < 0.001$  für beide Kohorten im Vergleich zu Placebo (32)).

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche zu den Stichworten Adalimumab und Colitis ulcerosa wurden 84 wissenschaftliche Artikel ausgewählt und hinsichtlich der Effektivität bezüglich der Hauptindikatoren Mukosa-Heilung, klinischer Remission und klinischer Ansprechrate bewertet. Auf Basis der vier am besten bewerteten Artikel wurde eine Metaanalyse erstellt: Insgesamt 1613 Colitis ulcerosa-Patienten waren über einen Zeitraum von 8 bis 52 Wochen mit unterschiedlichen Adalimumab-Dosierungen behandelt worden. Dabei wurde ein durchschnittlicher Mukosa-Heilungs-Index von 75,4 %, ein klinischer Remissions-Index von 70,79 % und ein klinischer Ansprechraten-Index von 82,02 % erhalten. Die höchste Adalimumab-Effektivität wurde mit einer Adalimumab-Dosierung von 40 mg und einer Behandlungsdauer von 52 Wochen erzielt (33).

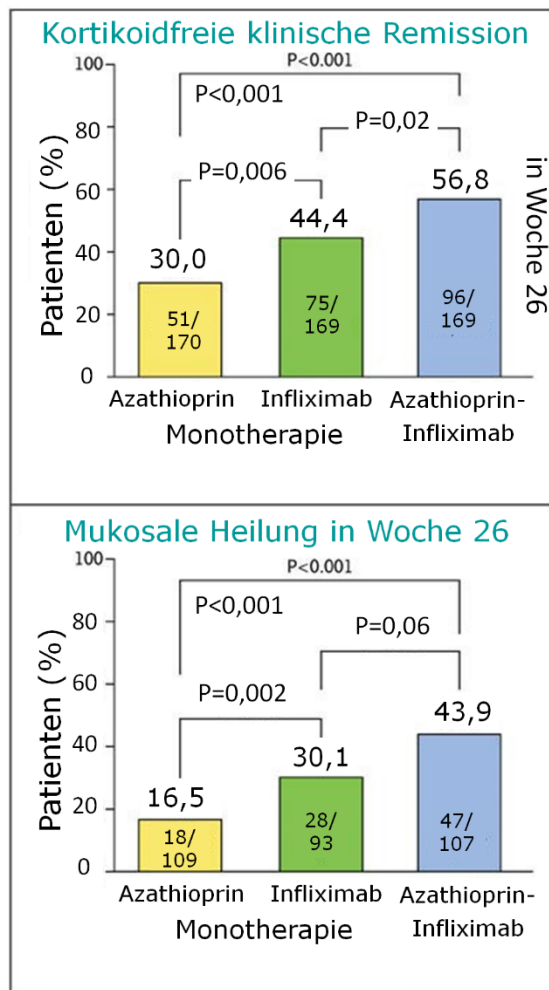
**Morbus Crohn** Die Infliximab-Erstzulassung 1998 in den USA zur Behandlung von Morbus Crohn basiert auf den Ergebnissen der Targan-Studie aus dem Jahr 1997 (34). In dieser doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie wurden 108 moderat und schwer an Morbus Crohn erkrankte steroidrefraktäre Patienten mit unzureichender Antwort auf konventionelle Therapie über einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen einmalig mit 5-, 10- und 20 mg/kg Infliximab intravenös behandelt. Nach 4 Wochen zeigten 81 % in der 5 mg-, 50 % in der 10 mg-, 64 % in der 20 mg- sowie 17 % in der Placebo-Gruppe eine klinische Reaktion. Bei 33 % der mit Infliximab behandelten Patienten wurde eine Remission der Symptome erreicht im Vergleich zu 4 % in der Placebo-Gruppe. Nach 12 Wochen zeigten noch 41 % der mit Infliximab behandelten

Patienten eine klinische Reaktion im Vergleich zu 12 % in der Placebo-Gruppe. Eine einzelne Infliximab-Infusion erwies sich demnach für viele Patienten als effektive kurzfristige Therapieoption.

Die Morbus Crohn Leitlinienempfehlung für eine Kombinationstherapie aus Infliximab und Azathioprin basiert auf den Ergebnissen der doppelblinden Placebo-kontrollierten klinischen Sonic-Studie aus dem Jahr 2010. Insgesamt 509 moderat und schwer an Morbus Crohn erkrankte Patienten, die vorher noch keine immunsuppressive- oder Biologika-Therapie erhalten hatten, wurden mit einer Infliximab-Monotherapie, einer Azathioprin-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie dieser beiden Arzneistoffe behandelt. Die Dosierungen betragen 5 mg Infliximab pro Kilogramm Körpergewicht in den Wochen 0, 2, und 6 sowie anschließend alle 8 Wochen und zusätzlich eine Placebo-Kapsel täglich (Kohorte 1). Kohorte 2 erhielt täglich oral 2,5 mg/kg Azathioprin plus eine Placebo-Infusion im Standardzeitplan. Kohorte 3 erhielt die Kombinationstherapie dieser beiden Medikamente. Die Patienten erhielten diese Studiendosierung bis zur Woche 30 und konnten die Dosierungen verblindet bis Woche 50 verlängern (35). Von den 169 Patienten der Kohorte 3 erreichten 96 (56,8 %) nach 26 Wochen eine kortikoidfreie Remission (primärer Endpunkt), im Vergleich zu 75 von 169 in der Kohorte 2 (44,4 %) und 51 von 170 (30 %) in der Kohorte 1. Vergleichbare Ergebnisse wurde nach 50 Wochen erhalten. Eine mukosale Heilung wurde in der Kombinationskohorte von 43,9 %, in der Infliximab-Kohorte von 30,1 % und in der Azathioprin-Kohorte von 16,5 % der Patienten erreicht. Medikamente wie Infliximab und Adalimumab inhibieren die Immunantwort und sind daher mit einem erhöhten bakteriellen und viralen Infektionsrisiko und mit einem schwereren Verlauf von Infektionskrankheiten wie Tuberkulose oder Hepatitis B assoziiert (36). Schwere Infektionen entwickelten sich bei 3,9 % in der Kombinations-Kohorte, bei 4,9 % in der Infliximab- und bei 5,6 % in der Azathioprin-Kohorte. Die Patienten der Kombinations-Kohorte, die sowohl mit Infliximab als auch mit Azathioprin behandelt wurden, erreichen demnach eher eine klinische Remission als die Patienten, die mit der jeweiligen Mono-



therapie behandelt wurden (**Abb. 11**, (35)). Grundlage der FDA- und EMA-Zulassungen von Adalimumab zur Induktions- und Erhaltungstherapie von Patienten mit mäßiger und schwerer Morbus Crohn-Erkrankung waren die Ergebnisse der Classic I und Classic II- Studien. In der Classic I-Studie erhielten 299 Patienten zum Studienbeginn und nach 2 Wochen subkutane Injektionen von entweder 40 mg/20 mg oder 80 mg/40 mg oder 160 mg/80mg Adalimumab oder Placebo. In der nachgeschalteten Classic II-Studie erhielten 276 der Classic I-Patienten zunächst nach 4 und 6 Wochen eine Dosierung von 40 mg Adalimumab.



**Abb. 11:** Ergebnisse der Sonic-Studie: Das Erreichen einer kortikoidfreien Remission (**Abb. 11** oben) und einer Heilung der Darmmukosa (**Abb. 11** unten) bei Morbus Crohn mit einer Infliximab Monotherapie, einer Azathioprin Monotherapie und einer Kombinationstherapie dieser beiden Arzneistoffe nach einer Behandlungszeit von 26 Wochen (35).

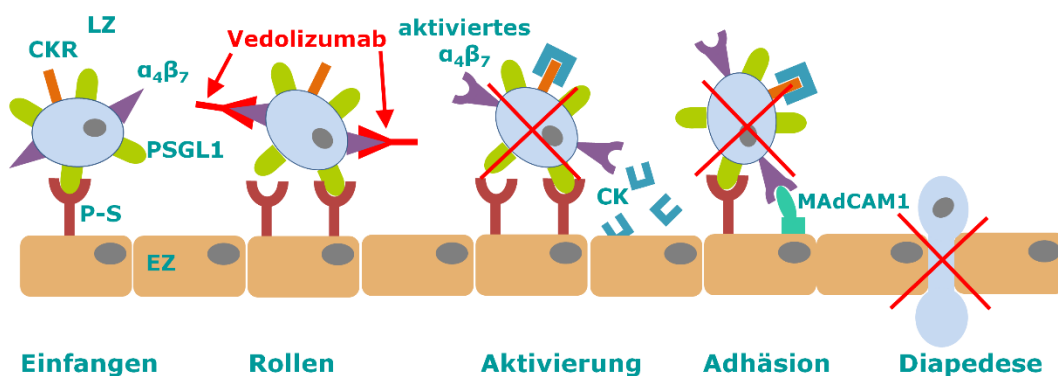
Jeweils 55 Patienten, die eine Remission erreicht hatten, wurden randomisiert und 56 Wochen entweder zweiwöchentlich (Kohorte 1) oder wöchentlich (Kohorte 2) mit 40 mg Adalimumab oder mit Placebo (Kohorte 3) behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die Erhaltung der Remission über die Studiendauer von 56 Wochen. Von den 55 Patienten der Kohorte 1 erreichten 79 %, von der Kohorte 2 83 % und von Kohorte 3 44 % eine klinische Remission. Damit wurde die Wirksamkeit einer Adalimumab-Behandlung sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie nachgewiesen (37).

**Vedolizumab (Entyvio®)** Das erste für die Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa von der EMA zugelassene Biologikum mit einem anderen antiinflammatorischen Angriffspunkt als TNF $\alpha$  war 2014 der 147 kDa darmselektive  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antikörper Vedolizumab (**Weblink 14**). Vedolizumab wird in immortalisierten Zelllinien aus Ovarien des Chinesischen Zwerghamsters produziert, indem eine  $\alpha_4\beta_7$ -murine Bindungsdomäne mit einem humanen IgG1-Gerüst fusioniert wird. Vedolizumab besteht aus zwei leichten und zwei schweren Ketten, die durch zwei Disulfid-Brücken verbunden sind und bildet die für Immunglobuline typische Y-Struktur. Zugelassen wurde Vedolizumab für Patienten, die auf eine konventionelle Therapie und auf eine Behandlung mit TNF $\alpha$ -Antagonisten unzureichend ansprechen (**Weblink 18**). Struktur, Indikation, Wirkweise und Ergebnisse der klinischer Gemini 1 - 3-Studien von Vedolizumab wurden 2015 im Detail bereits in einem früheren Fortbildungsartikel beschrieben, werden in der vorliegenden Übersicht nur kurz zusammengefasst und neuere Erkenntnisse und Studienergebnisse zum Wirkmechanismus ergänzt (**Weblink 2**).

Der schematische Wirkmechanismus von Vedolizumab ist in **Abb. 12** dargestellt. Durch Wechselwirkungen zwischen im Blutstrom zirkulierenden Leukozyten und intestinalen Endothelzellen wird bei CED-Patienten eine Infiltration von Immunzellen aus dem Blutstrom ins entzündete intestinale Gewebe ermöglicht (Diapedese). Proinflammatorische Zytokine wie TNF $\alpha$  aktivieren auf Immun- und Endothelzellen Adhäsionsmoleküle (Selektine, Integrine

und Immunglobuline). Die Leukozyten werden zunächst mit ihrem P-Selektin-Glykoprotein Ligand 1 (PSGL1) mit geringer Affinität an die P- und E-Selektine auf der Oberfläche der Endothelzellen gebunden; es kommt zu einem reversiblen Kontakt und die Leukozyten rollen an der Gefäßwand der Endothelzellen entlang. Chemokine auf den Endothelzellen, z.B. MAdCAM1, binden an die entsprechenden Rezeptoren auf den langsam rollenden T-Zellen und aktivieren Integrine auf der T-Zell-Oberfläche, die wiederum mit hoher Affinität an die Integrin-Rezeptoren

auf den Endothelzellen binden und die Diapedese einleiten. Integrin-Rezeptoren sind heterodimere Rezeptoren aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit, die in verschiedenen Formen existieren. Der für die CED-Erkrankungen relevante  $\alpha_4\beta_7$ -Rezeptor regelt die Einwanderung von Leukozyten in die intestinale Lamina propria (38). Vedolizumab bindet selektiv an das  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin, blockiert dadurch dessen biologische Aktivität und verhindert den Eintritt von proinflammatorischen Leukozyten aus dem Blut in das entzündete Darmgewebe (39).



**Abb. 12:** Wirkmechanismus von Vedolizumab in schematische Darstellung: Vedolizumab hemmt die Bindung des  $\alpha_4\beta_7$ -Integrins an MAdCAM1. Dadurch werden Aktivierung, Adhäsion und letztendlich die Migration der Leukozyten ins intestinale Gewebe gehemmt. ( $\alpha_4\beta_7$ :  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin; CK: Chemokin; CKR: Chemokinrezeptor; EZ: Endothelzelle; LZ: Leukozyt; MAdCAM1: mucosal addressin – cell adhesion molecule 1 (Adhäsionsprotein auf Endothelzellen); P - S: P-Selektin; PSGL1:= P-Selektin-Glykoprotein Ligand 1 (Abb. aus Weblink 2)

Obwohl Vedolizumab das  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin nachweislich mit hoher Affinität bindet und sich als effektives CED-Therapeutikum bewährt hat, wird in neueren Studien postuliert, dass der Wirkmechanismus nicht auf einer Blockade der T-Zell-Rekrutierung beruht. In einer Studie aus 2019 wurde das Wanderungsverhalten von T-Zellen in die intestinale Lamina propria von CED-Patienten nach Therapie mit Vedolizumab untersucht. Die Vedolizumab-Behandlung hatte demnach keinen Einfluss auf die Einwanderung der T-Zellen sowie auf das intestinale T-Zell-Rezeptor-Repertoire und die relative Häufigkeit von CD4+ und CD8+ T-Zellen in der intestinalen Lamina Propria (40). Angesichts der genannten Widersprüche ist der Vedolizumab-Wirkmechanismus weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. In einigen Studien wird postuliert, dass

Vedolizumab nur die Einwanderung spezifischer T-Subgruppen ins Darmgewebe blockiert oder die Expression von  $\alpha_4\beta_7$ -Integrinen auf bestimmten Immunzellen wie B-Zellen, NK-Zellen und T-Zellen inhibiert (41). In mikroskopischen und szintigrafischen Gewebeuntersuchungen wurde gezeigt, dass die Akkumulation von Leukozyten durch Vedolizumab nicht beeinflusst wurde, dass aber die Expression von Monozyten-Genen zugunsten wundheilender Genotypen unter Inhibition von inflammatorischen Genotypen verändert wurde und dass die Einwanderung von inflammatorischen B-Lymphozyten und Dendritischen Zellen ins intestinale Gewebe inhibiert wird.

**Colitis ulcerosa** Die höhere Effektivität von Vedolizumab gegenüber Placebo in der Colitis ulcerosa Therapie wurde in der

Gemini I-Studie nachgewiesen. Das Studiendesign besteht aus zwei Teilstudien für die Untersuchung der Induktions- und Erhaltungstherapie. In der Induktionsstudie erhielten 374 Colitis ulcerosa Patienten zu Studienbeginn und nach 2 Wochen intravenös eine Dosis von 300 mg Vedolizumab oder Placebo (Kohorte 1). 521 Patienten erhielten in den Wochen 0 und 2 „open-label“ 300 mg Vedolizumab (Kohorte 2). Der Krankheitsstatus beider Gruppen wurde nach 6 Wochen beurteilt. In der Erhaltungsteilstudie wurden Patienten, die nach 6 Wochen eine Reaktion gezeigt hatten, alle 4- oder 8 Wochen bis Woche 52 mit Vedolizumab oder Placebo behandelt. Nach 6 Wochen zeigten 47,1 % der Vedolizumab- und 25,5 % der Placebo-Patienten eine klinische Remission (95 % CI; 11,6-31,7;  $P < 0,001$ ) und nach 52 Wochen 41,8 % der Patienten, die alle 4 Wochen mit Vedolizumab behandelt wurden im Vergleich zu 15,9 % in der Placebo-Gruppe (95 % CI; 17,9-37,2;  $P < 0,001$ ). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in den Vedolizumab- und Placebo-Gruppen vergleichbar (42).

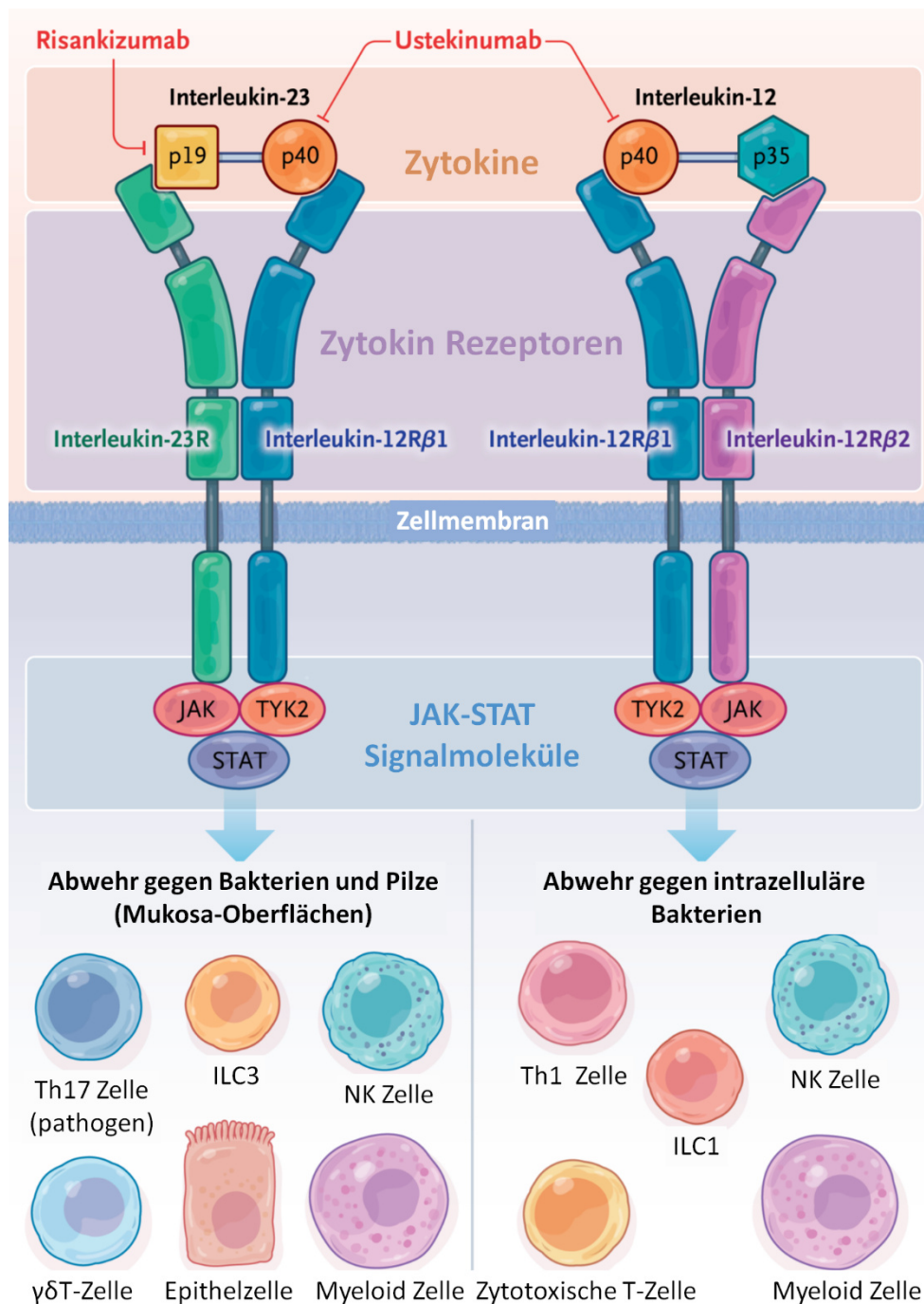
**Morbus Crohn** Die Gemini I- und Gemini II-Studien wurden mit dem gleichen Studiendesign durchgeführt. In der Gemini II-Studie wurde nachgewiesen, dass Vedolizumab in der Morbus Crohn-Induktions- und Erhaltungstherapie signifikant bessere Ergebnisse erzielt als Placebo. In der Induktions-Teilstudie wurden 368 Morbus Crohn Patienten randomisiert den Vedolizumab- und Placebo Gruppen zugeteilt. Die Patienten erhielten zu Studienbeginn und nach 2 Wochen intravenös eine Dosis von 300 mg Vedolizumab oder Placebo (Kohorte 1). 747 Morbus Crohn-Patienten erhielten in den Wochen 0 und 2 „open-label“ ebenfalls 300 mg Vedolizumab (Kohorte 2). Der Krankheitsstatus beider Gruppen wurde nach 6 Wochen beurteilt. In der Erhaltungsteilstudie wurden 461 Patienten, die nach 6 Wochen eine Reaktion gezeigt hatten, alle 4- oder 8 Wochen bis Woche 52 mit Vedolizumab oder Placebo behandelt.

Nach 6 Wochen erreichten 14,5 % der Vedolizumab- und 6,8 % der Placebo-Patienten der Kohorte 1 eine klinische Remission ( $P = 0,02$ ). Nach 52 Wochen waren 39,0 % und 36,4 % der Vedolizumab-

Gruppen und 21,6 % der Placebo Patienten aus den Kohorten 1 und 2, die nach 6 Wochen eine klinische Remission gezeigt hatten, in Remission ( $P < 0,001$  und  $P = 0,004$ ). Die Vedolizumab-Patienten hatten eine höhere Rate an schweren Infektionen als die Placebo Patienten (5,5 % im Vergleich zu 3,0 % (43)).

Ziel der randomisierten, Placebo-kontrollierten Gemini III-Studie war die Prüfung der Wirksamkeit von Vedolizumab bei Morbus Crohn-Patienten, die nicht auf eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren reagieren. 315 TNF $\alpha$ -Inhibitor refraktäre Patienten erhielten zum Studienbeginn und nach 2, 4 und 6 Wochen eine Injektion von 300 mg Vedolizumab oder Placebo. Der Krankheitsstatus beider Gruppen wurde nach 6 und 10 Wochen beurteilt. Nach 10 Wochen war Vedolizumab signifikant wirksamer als Placebo (44).

**Ustekinumab** Im Zeitraum zwischen 2016 und 2023 wurden drei weitere Biologika mit anderen antiinflammatorischen Angriffspunkten als TNF zugelassen, 2016 der IL12/23- P40-Antikörper Ustekinumab (Stelara®) für die Therapie von Morbus Crohn; 2019 folgte die Zulassung dieses Biologikums für Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa sowie unzureichender Antwort auf eine konventionelle Therapie (**Weblinks 19,20**). 2023 wurden die IL23- P19-Antikörper Risankizumab (Skyrizi®) für die Indikation Morbus Crohn und Mirikizumab (Omvoh®) für die Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen (**Weblink 14**). Aus der Biologika-Klasse der IL- 12 und IL- 23-Antikörper sollen in dieser Übersicht exemplarisch Wirkmechanismus und die Ergebnisse klinischer Studien des IL12/23- P40-Antikörpers Ustekinumab (Stelara®) im Detail behandelt werden. Ustekinumab ist ein antiinflammatorischer humaner monoklonale IgG1 $\kappa$ -Antikörper mit einem Molekulargewicht von 145,6 kDa, der in der murinen Myeloma Zelllinie SP 2/0 produziert wird und selektiv mit hoher Affinität an die P- 40-Untereinheit der Zytokine IL- 12 und IL- 23 bindet (**Weblinks 19,20**). Die Angriffspunkte von Ustekinumab und Risankizumab an die transmembranären Rezeptoren der Zytokine IL- 12 und IL- 23, deren schematischer Aufbau und Gemeinsamkeiten sowie deren nachgeschaltete Signalwege sind in **Abb. 13** zusammenge-



**Abb. 13:** Die Zytokine Interleukin-12 und Interleukin-23 haben mehrere gemeinsame Elemente, darunter die p40-Zytokin-Untereinheit, die Interleukin-12Rβ1-Rezeptor-Untereinheit und Janus-Kinase (JAK)-Signal-Transducer und Aktivator der Transkription (STAT)-Signalmoleküle. Verschiedene Zellen werden durch diese Zytokine reguliert, die letztlich nachgeschaltete Funktionen vermitteln. Diese Zytokine können sich in einigen Funktionen gegenseitig kompensieren. T-Helfer (Th)-17-Zellen produzieren Interleukin-17A, Interleukin-17F und Interleukin-22; bei erhöhter Interleukin-23-Exposition nehmen Th17-Zellen einen stärker pathogenen Phänotyp an und produzieren dadurch zusätzliche Zytokine wie Interferon-γ und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor und Tumornekrose-Faktor (TNF). Der Interleukin-23-Signalweg trägt zu Regulations- und Schutzfunktionen bei, auch in Epithelzellen, wo er die Proliferation und die Produktion antimikrobieller Proteine fördern kann. Th1-Zellen produzieren Interferon-γ und TNF. Th1- und Th17-Zellen regulieren sich gegenseitig und andere T-Zell-Untergruppen, darunter Th2- und regulatorische T-Zellen. ILC steht für angeborene lymphatische Zellen, NK für natürliche Killerzellen und TYK2 für Tyrosinkinase 2 (48).



gefasst. Nach Bindung der beiden Zytokine an ihre Rezeptoren wird jeweils eine JAK- STAT-Signalkaskade aktiviert, die in verschiedenen Zelltypen unterschiedliche nachgeschaltete Signalwege aktiviert. Das heterodimere proinflammatorische Zytokin IL- 12 (p40/p35) wird von Dendritischen Zellen und Makrophagen produziert. Die Bindung von IL- 12 an den IL- 12-Rezeptor auf T- Zellen und Natürlichen Killer-Zellen in der Darmschleimhaut der CED-Patienten aktiviert eine intrazelluläre JAK- STAT-Signalkaskade und schließlich die Ausschüttung von proinflammatorischem IFN $\gamma$ , das in einem sich selbst verstärkenden Kreislauf weitere APC-Zellen dazu stimuliert, IL- 12 zu produzieren und die Differenzierung naiver T- Helfer-Zellen zu Th1- Zellen voranzutreiben. (**Abb. 13**, (45-48)).

IL- 23 ist ein proinflammatorisches Zytokin aus der IL- 12 Familie, welches an der Entwicklung und Progression chronischer entzündlicher Erkrankungen wie der CED beteiligt ist. Es wird von aktivierten Dendritischen Zellen und Makrophagen produziert. Seine Wirkung wird hauptsächlich durch Th- 17, einer Untergruppe der CD4- T- Helferzellen sowie durch NK-T- Zellen und angeborenen lymphoiden Zellen (ILC3s) vermittelt. Pathologische Konsequenzen der exzessiven IL- 23 Aktivierung werden mit der Fähigkeit assoziiert, inflammatorische Mediatoren wie IL- 17, IL- 22, GM- CSF oder TNF $\alpha$  zu produzieren. Diese Mediatoren fördern die Rekrutierung und Aktivierung weiterer Granulozyten und Makrophagen. In Biopsie-Proben von Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten waren erhöhte IL- 23-Gehalte festgestellt worden. Wegen ihres proinflammatorischen Potentials sind sowohl IL- 23 als auch die nachgeschalteten Effektor-Moleküle therapeutische Ziele für die Behandlung der CED-Autoimmunerkrankungen (49). Ustekinumab bindet selektiv mit hoher Affinität an die P- 40-Untereinheit der Zytokine IL- 12 und IL- 23, verhindert die Bindung dieser Zytokine an den IL- 12R1-Rezeptor auf der Oberfläche von Immunzellen und inhibiert die Bioaktivität der beschriebenen nachgeschalteten proinflammatorischen Signalwege (**Weblink 20**).

**Colitis ulcerosa** In der aus zwei Teilstudien bestehenden randomisierten klinischen Unifi-Studie („Ustekinumab as Induction

and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis“) wurden Sicherheit und Effektivität von Ustekinumab zur Induktions- und Erhaltungstherapie von mittelschwerer und schwerer Colitis ulcerosa untersucht. Primäres Studienziel der Induktionsstudie war das Erreichen einer klinischen Remission nach 8 Wochen, das der Erhaltungstudie ein Erreichen der klinischen Remission nach 44 Wochen. In der Induktionsstudie erhielten insgesamt 961 Patienten einmalig eine intravenöse Injektion von 130 mg (320 Patienten), von 6 mg/kg Körpergewicht (322) oder Placebo (319) intravenös injiziert. Nach der Induktionsphase wurden die Patienten in klinischer Remission in Woche 8 erneut randomisiert; sie erhielten anschließend alle 8 Wochen (176 Patienten) oder alle 12 Wochen (172) subkutane Ustekinumab-Erhaltungsinjektionen von 90 mg oder von Placebo (175). Nach 8 Wochen erreichten 15,6 % der 130 mg- und 15,5 % der 6 mg/kg Körpergewicht-Dosisgruppen eine klinische Remission. Dies war signifikant höher als der Anteil in der Placebo-Gruppe (5,3 %,  $P < 0,001$ ). Der Anteil von Patienten mit klinischer Remission nach 44 Wochen betrug bei den Ustekinumab-Patienten, die alle 8 Wochen mit 90 mg behandelt worden waren, 43,8 %, bei der 12 Wochen-Gruppe 38,4 % und der Placebo-Gruppe 24 % ( $P = 0,002$  und  $P < 0,001$  im Vergleich zu Placebo). Die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse war in den Ustekinumab- und den Placebo-Kohorten vergleichbar (**Weblink 19**, (50)).

**Morbus Crohn** Die Ustekinumab-Erstzulassung 2016 in den USA für die Induktions- und Erhaltungstherapie zur Behandlung einer moderaten oder schweren refraktären Morbus Crohn-Erkrankung von Patienten, die unzureichend auf eine konventionelle oder auf eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Antagonisten reagieren, basiert auf den Ergebnissen der klinischen „CERTIFI“-Studie (51). In der Induktionsphase wurden 526 Patienten randomisiert in eine Ustekinumab- und eine Placebo-Gruppe aufgeteilt. Die Ustekinumab-Patienten erhielten Dosen von 1, 3 oder 6 mg Ustekinumab/kg Körpergewicht oder Placebo in Woche 0. In der Erhaltungsphase wurden die 145 Patienten, die nach 6 Wochen positiv auf Ustekinumab reagiert hatten, erneut randomisiert. Sie erhielten nach 8 und 16 Wochen

entweder eine subkutane Injektion mit 90 mg Ustekinumab oder mit Placebo. Der Anteil der Patienten, die am Ende der Induktionsphase eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs erreichten, betrug 36.6 %, 34.1 %, und 39.7 % bei den Dosierungen von 1 mg, 3 mg oder 6 mg Ustekinumab im Vergleich zu 23,5 % der Placebo-Patienten ( $P=0,005$ , 6 mg Gruppe). Der Anteil an Patienten mit klinischer Remission lag in der Ustekinumab-Kohorte am Ende der Induktionsphase auf ähnlichem Niveau wie in der Placebo Gruppe. In der Erhaltungs-Phase stieg der Anteil der Patienten mit klinischer Remission bei den Ustekinumab-Patienten stark an auf 41,7 % (Placebo 27,4 %,  $P=0,003$ ) und hinsichtlich der Verbesserung des Krankheitsverlaufs nach 22 Wochen auf 69,4 % (Placebo 42,4 %,  $P=0,001$ ). Ernste Infektionen erlitten 11 Patienten in der Erhaltungsphase (4 davon Ustekinumab-Patienten). Von den Patienten, die in der Induktionsphase auf Ustekinumab reagieren, erreicht demnach ein signifikant größerer Anteil eine klinische Remission in der Erhaltungsphase (51).

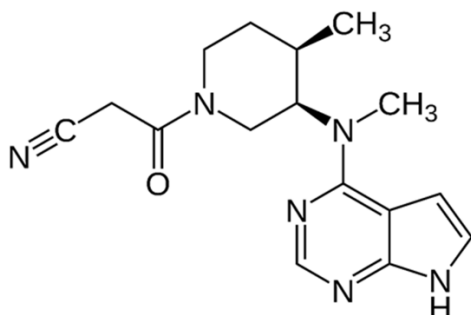
Beide Interleukine, IL- 12 und IL- 23 sind bei CED-Patienten erhöht und spielen eine wichtige Rolle für Darm-Homöostase und -Inflammation (**Abb. 13**). Sie besitzen verschiedene gemeinsame Merkmale wie eine p40 Zytokin-Einheit, einen 12R $\beta$ 1-Rezeptor sowie Aktivatoren des JAK-STAT-Signalweges. Therapien, die die gemeinsame IL- 12p40 oder die IL- 23p19-Untereinheit inhibieren, wurden von der FDA für die Morbus Crohn-Behandlung zugelassen. Um den individuellen Einfluss der IL- 12- und IL- 23-Zytokine zu bestimmen, wurden in der klinischen „Sequence-head to head“-Studie Effektivität und Sicherheit des IL- 23p19-Antikörpers Risankizumab direkt mit dem IL- 12p40-Antikörper Ustekinumab im Rahmen der Behandlung von Morbus Crohn-Patienten verglichen (48). In dieser Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit moderatem und schwerem Morbus Crohn-Verlauf der IL- 23p19-Antikörper Risankizumab dem IL- 12p40 Antikörper Ustekinumab hinsichtlich klinischer Remission nach 24 Wochen nicht unterlegen und hinsichtlich endoskopischer Remission nach 48 Wochen überlegen ist. Mögliche Gründe für die höhere Wirksamkeit von Risankizumab im Vergleich zu Usteki-

numab sind spezifische Unterschiede zwischen den Arzneimitteln hinsichtlich ihrer Penetration von Darmgewebe und ihrer Lokalisierung in diesem Gewebe, ihrer relativen Affinität und hemmenden Wirksamkeit für ihre Ziele sowie ihrer Assoziation mit Immunzellen, der Regulierung von Immunzellen durch die Fc-Region oder beides. Eine mögliche weitere Erklärung ist die unterschiedliche Wirkung der beiden Zytokine in verschiedenen Phasen der Morbus Crohn-Erkrankung, wobei IL- 12 zu einem früheren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs und IL- 23 zu einem späteren Zeitpunkt eine wichtigere Rolle spielt (48,52).

**Tofacitinib (Xeljanz®)** Seit Ende des letzten Jahrhunderts wurden mit der Zulassung des TNF $\alpha$  Antikörpers Infliximab, gefolgt von vielen weiteren Biologika die Schwere der Krankheitsverläufe vieler CED-Patienten verbessert. 30- 40 % der Patienten reagieren aber nicht zufriedenstellend auf die Biologika oder es kommt zu Rezidiven. Für diese Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die unbefriedigend auf traditionelle Immunsuppressiva und auf TNF $\alpha$ -Inhibitoren reagieren, wurde 2018 von der FDA der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib zugelassen (53). In den Jahren 2021 und 2022 folgten die Zulassungen der selektiveren Januskinase-Inhibitoren Filgotinib (Jyseleca®) für Colitis ulcerosa und Upadacitinib (Rinvoq®) für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (**Weblink 21**, (54,55)) Effektivität und Sicherheit der Arzneistoffklasse der Januskinase-Inhibitoren sollen in dieser Übersicht exemplarisch am Beispiel von Tofacitinib dargestellt werden. Die Strukturformel von Tofacitinib ist in **Abb. 14** gezeigt.

Die Januskinase-Familie besteht aus den vier Januskinasen JAK- 1- 3 und der Tyrosinkinase- 2 (TYK2), die aus den 7 Domänen JH1- JH7 aufgebaut sind und eine Strukturgleichheit von 48 % besitzen. Die erste C- terminale Domäne JH1, die Kinase-Domäne, ist für die enzymatische Kinase-Aktivität verantwortlich. Die zweite Domäne JH2 wird Pseudokinase-Domäne bezeichnet. Sie besitzt keine eigene Kinase-Aktivität, spielt aber eine bedeutende Rolle bei der Kinase-Regulation. Die JH3- und JH4- Domänen ähneln der SH2- Domäne („Src Homology 2“), die in vielen Proteinen der Signaltransduktion

zu finden und für Protein-Protein Interaktionen zuständig sind. Die N-terminale FERM-Domäne regelt die Bindung der Januskinasen an die Zytokin-Rezeptoren (56).



**Abb. 14:** Strukturformel von Tofacitinib (**Weblink 22**)

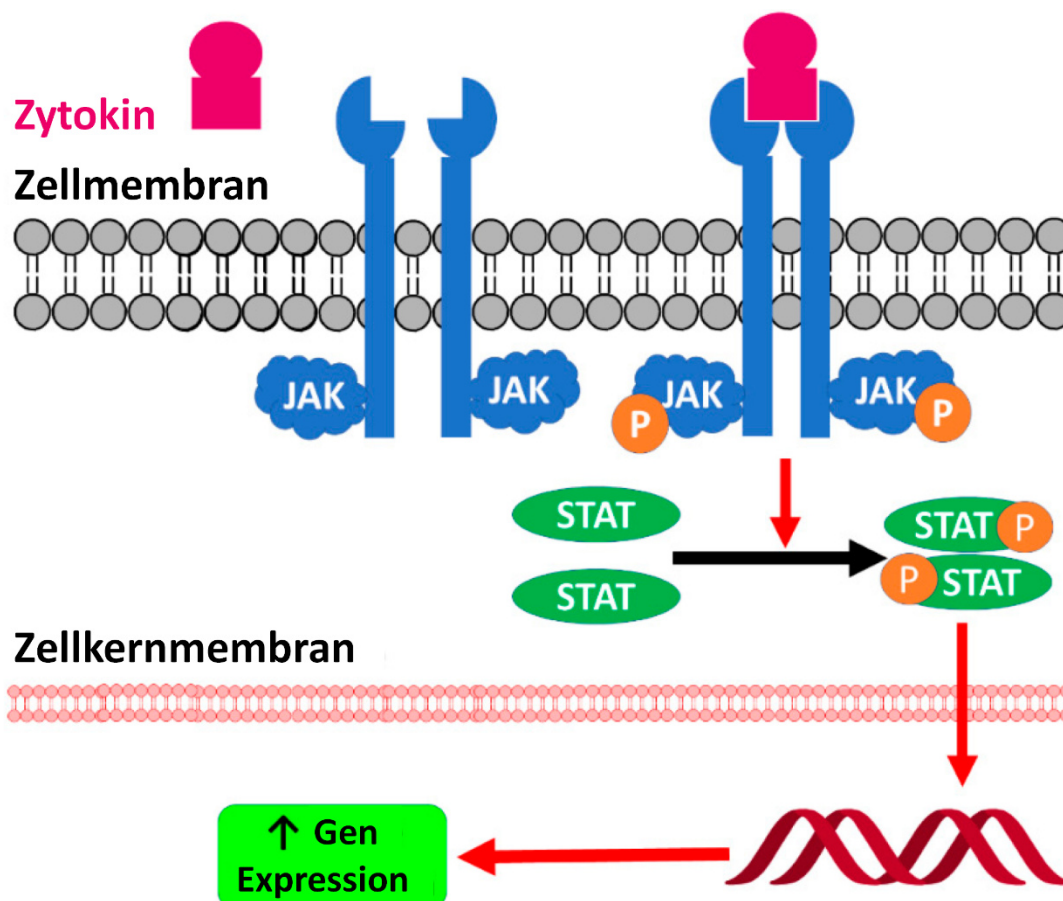
Zytokine spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von immunologischen und inflammatorischen Erkrankungen wie der CED und können therapeutische Ziele sein. Wenn Zytokine und Wachstumsfaktoren an die entsprechenden transmembranären Rezeptoren binden, werden intrazelluläre Rezeptor-assoziierte Januskinasen phosphoryliert. In der Folge phosphorylieren die aktivierten JAKs intrazelluläre Komponenten der Rezeptoren. Dies bewirkt eine Rekrutierung von „signal transducer and activator of transcription (STAT)“ Transkriptions-Faktoren, die die Übertragung von extrazellulären Signalen ins Innere der Zelle regeln. Die aktivierten STATs dimerisieren, wandern in den Zellkern und induzieren die Transkription von Genen, die die Immunität, Inflammation, Proliferation und Differenzierung steuern (**Abb. 15**). An der intrazellulären Signaltransduktion sind neben den vier JAK-Isoformen sieben Vertreter der STAT-Familie beteiligt. Die Mitwirkung bestimmter JAKs hängt von ihrer selektiven Interaktion mit bestimmten Zytokin-Rezeptoren ab (56).

JAK-Inhibitoren unterbinden die Effekte der Zytokine und inhibieren deren innerzelluläre Signalwege. Sie haben sich als wirksame Optionen für die Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen wie der rheumatischen Arthritis und den CED-Erkrankungen erwiesen, indem sie STAT-vermittelte und andere intrazelluläre Signalwege blockieren (56). Tofacitinib war zunächst als orales immunmodulierendes

Medikament für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis entwickelt und 2012 für diese Indikation zugelassen worden. 2018 erfolgte dann die Zulassung für die Behandlung der Colitis ulcerosa. Tofacitinib ist ein synthetischer Arzneistoff mit einem Molgewicht von 312 g/mol, der als Januskinasen-Inhibitor der ersten Generation unselektiv an die ATP-Bindestelle aller vier Vertreter der Januskinase-Familie mit einer Rangfolge JAK3>JAK1>JAK2>Tyk2 bindet. 2021 und 2022 folgten die Zulassungen der selektiveren Januskinase-Inhibitoren Filgotinib (Jyseleca®) und Upadacitinib (Rinvoq®, **Weblink 21**, (54,55)).

**Colitis ulcerosa** In den drei Hauptstudien „OCTAVE Induction 1- und- 2“ und dem „OCTAVE Sustain Trial“ reduzierte Tofacitinib die Symptome von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die zuvor mit anderen Medikamenten erfolglos therapiert wurden, wirksamer als Placebo (**Weblink 23**, (57)). Primäres Studienziel war das Erreichen einer Remission. In der ersten Studie mit 598 Patienten wiesen 18,5 % der zweimal täglich mit 10 mg Tofacitinib behandelten Patienten nach achtwöchiger Behandlung nur noch leichte oder keine Symptome auf, verglichen mit 8,2 % der Patienten der Placebo-Kohorte. In der zweiten Studie mit 541 Patienten wiesen 16,6 % der Tofacitinib-Patienten nach achtwöchiger Behandlung nur leichte oder keine Symptome auf, verglichen mit 3,6 % der Placebo-Patienten. In der dritten Studie mit 593 Patienten wiesen 34,3 % der zweimal täglich mit 5 mg Tofacitinib behandelten Patienten nach einjähriger Behandlung nur leichte oder keine Symptome auf, verglichen mit 11,1 % der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus konnte ein größerer Anteil der Tofacitinib-Patienten die Einnahme von Kortikosteroiden reduzieren (**Weblink 23**, (57)).

Zunächst wurden im Zusammenhang mit der Tofacitinib-Behandlung die für Immunsuppressiva typischen Nebenwirkungen wie ein erhöhtes Risiko für Infektionen wie Herpes Zoster, Hepatitis B oder Tuberkulose beobachtet (**Weblink 23**). 2021 publizierte die FDA „safety concerns“ bei höherer Dosierung von Tofacitinib (**Weblink 24**). Grund waren Ergebnisse der „ORAL-Surveillance“-Studie, in der die Sicherheit von Tofacitinib mit der



**Abb. 15:** JAK-STAT-Signalkaskade: Nach Aktivierung von transmembranären Januskinasen (JAK) durch Zytokine folgt die Dimerisierung und Phosphorylierung von „signal transducer and activator of transcription (STAT)“ Transkriptions-Faktoren. Phosphorylierte STATs wandern in den Zellkern und initiieren die Transkription von Genen, die die Immunität, Inflammation und Blutbildung regeln (56).

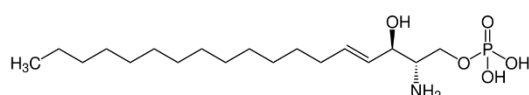
von TNF $\alpha$ -Inhibitoren verglichen wurde. Erste Ergebnisse deuteten auf ein erhöhtes Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse und eine erhöhte Mortalität bei zweimal täglicher Einnahme von 10 mg Tofacitinib hin, aber nicht bei einer Dosierung von zweimal 5 mg. Weitere Studien zeigten zusätzlich eine erhöhte Inzidenz von schweren kardiovaskulären und bösartigen Erkrankungen bei Behandlung mit Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren. Seitens der FDA wurden daraufhin auch Warnungen für den Einsatz zweier weiterer JAK-Inhibitoren (Baricitinib und Upadacitinib) ausgesprochen und die Therapie mit JAK-Inhibitoren nur empfohlen, wenn die Behandlung mit TNF-Inhibitoren gescheitert ist ([Weblink 24](#)). Die Herausforderung besteht in der Entwicklung von Januskinasen mit höherer Selektivität und geringeren off-target Effekten (58). Vor diesem Hintergrund wurden in den vergangenen Jahren die selektiven

JAK-1-Inhibitoren Filgotinib und Upadacitinib zugelassen. Filgotinib wurde 2021 zur Therapie der Colitis ulcerosa, Upadacitinib für die Behandlung von Colitis ulcerosa (2022) und Morbus Crohn (2023) zugelassen ([Weblink 14](#), (53)). Wie beim Tofacitinib gelten auch für die selektiven JAK-Inhibitoren Filgotinib und Upadacitinib Anwendungseinschränkungen. Von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft wurde am 17.3.2023 ein Rote-Hand-Brief zu Januskinase-Inhibitoren aufgrund der als Gruppeneffekt eingestuften Risiken an die verordnenden Ärzte versendet ([Weblink 25](#)).

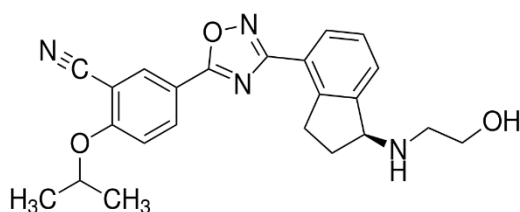
**Etrasimod (Velsipity®)** Mit Ozanimod (Zeposia®) und Etrasimod wurden von der FDA 2020 und 2023 und von der EMA 2021 und 2024 zwei weitere „small molecules“ zur Therapie der Colitis ulcerosa zugelassen. Beides sind Immunmodulatoren aus der Arzneistoffgruppe der



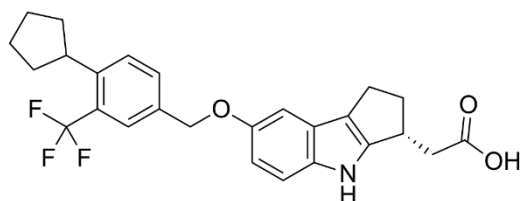
Sphingosin- 1-Phosphat (S1P) Rezeptor-Modulatoren (**Weblinks 26,27**). S1P-Moleküle sind Phosphorsäureester des Sphingosins. Sie sind Signalmoleküle, die im menschlichen Körper exprimiert werden und ihre physiologische und pathophysiologische Wirkung durch Bindung an transmembranäre G- Protein gekoppelte Rezeptoren vermitteln. **Abb. 16** zeigt die Molekülstrukturen von Sphingosin- 1-Phosphat und den S1P-Rezeptor-Modulatoren Ozanimod und Etrasimod.



Sphingosin-1-phosphat



Ozanimod



Etrasimod

**Abb. 16:** Molekülstrukturen von Sphingosin- 1-Phosphat (**Weblink 28**), dem S1P-Rezeptor-Modulator Ozanimod (**Weblink 30**) und dem S1P-Rezeptor-Modulator Etrasimod (**Weblink 31**)

Das Sphingosin- 1-Phosphat bindet an die fünf Rezeptor-Subtypen S1P1- S1P5, die in verschiedenen Geweben und Zelltypen exprimiert werden. Die Aktivierung der jeweiligen Signalwege hat Einfluss auf Zellwachstum, -wanderung, -differenzierung und -Apoptose und spielt eine wichtige Rolle bei der Regelung immunologischer, kardiovaskulärer und neurologischer Prozesse. Während die S1P1- bis S1P3-Subtypen ubiquitär in allen Organen vorkommen, sind die S1P4- und S1P5-Rezeptoren nur auf spezifischen

Zelltypen exprimiert (**Weblinks 28,29**, (59)). S1P1-Rezeptoren werden im lymphatischen Gewebe und von Immunzellen exprimiert und steuern den T- Zell-Transport von den sekundären lymphatischen Organen in den Blutkreislauf. S1P2- und S1P3-Rezeptoren werden in glatten Muskelzellen, Endothelzellen und im Gewebe des Herzmuskels und S1P4-Rezeptoren von hämatopoetischen und Zellen des Immunsystems exprimiert. Die Signalwege modulieren die Eigenschaften Dendritischer Zellen und inhibieren die Differenzierung von T- Helferzellen zu inflammatorischen TH17- Zellen. S1P5 -Rezeptoren werden von NK- und Endothelzellen exprimiert und regeln deren Migration. Sphingosin- 1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren binden an die gleiche Binde-tasche der SP1P1- SP1P5-Rezeptoren wie das natürliche Sphingosin- 1-Phosphat, verdrängen dieses aus der Rezeptorbindung und inhibieren die nachgeschalteten Signalkaskaden (**Weblink 29**).

Mit dem unselektiv, an alle S1P-Rezeptoren bindenden Fingomilod (Gilenya®), wurde 2011 erstmals ein S1P-Rezeptor-Modulator für die schubförmige remittierende MS zugelassen. Neben den gewünschten immunsuppressiven Wirkungen wird bereits im Zulassungsreport von einer erhöhten Infektionsgefahr und erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen und Makulaödem berichtet. In den Folgejahren folgten Warnungen vor dem Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (**Weblinks 32,33**). Zusätzlich warnt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2020 in einem Rote-Hand-Brief vor arzneimittelinduzierten Leberschäden (**Weblink 34**). Es wird postuliert, dass die gewünschten, immunsuppressiven Eigenschaften überwiegend durch die „downstream“-Effekte der aktivierten S1P1- , S1P4- und S1P5-Rezeptoren und viele der Nebenwirkungen durch die Signalwege der übrigen S1P-Rezeptoren verursacht werden. Angesichts der Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen wurde weiter an selektiveren Sphingosin- 1-Phosphat Rezeptor-Modulatoren geforscht und von der EMA 2021 der teils selektive S1P1- und S1P5-Modulator Ozanimod sowie 2024 der S1P1-, S1P4- und S1P5 -selektive Modulator Etrasimod für die Behandlung von Patienten

mit mittelschwerer und schwerer Colitis ulcerosa zugelassen, die nur unzureichend auf eine konventionelle oder eine Biologika-Therapie reagieren (**Web-links 35,36**). Der postulierte Mechanismus der S1P-Rezeptor-Modulatoren und die klinischen Studien, die der Zulassung zugrunde liegen, sollen in dieser Übersicht am Beispiel des zuletzt zur Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassenen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulators Etrasimod exemplarisch beschrieben werden. Nach Bindung des physiologischen Sphingosin-1-Phosphats an die S1P-Rezeptoren werden diese durch Endozytose ins Zellinnere internalisiert, die innerzellulären Signalkaskaden aktiviert und die Rezeptoren anschließend zur Wiederaufnahme von Sphingosin-1-Phosphat im Kreislauf zur Zellmembran zurücktransportiert. Für die Therapie der Autoimmun-Erkrankungen, wie Colitis ulcerosa, ist die Aktivierung des S1P1-Rezeptors, der insbesondere auf T-Lymphozyten exprimiert ist, von besonderer Bedeutung. Die T-Zellen werden aus Vorläuferzellen in den flachen Knochen gebildet, wandern zur Prägung in die lymphatischen Organe und von dort entlang des S1P-Konzentrationsgefälles ins krankhaft chronisch entzündete Darmgewebe der Colitis ulcerosa Patienten.

Etrasimod bindet an die orthosterischen Bindetaschen der S1P1-, S1P4- und S1P5-Rezeptoren und verdrängt das Sphingosin-1-Phosphat aus der Ligand-Rezeptor-Bindung. Es folgt - wie beim physiologischen Liganden - durch Endozytose die Internalisierung der aktivierten Rezeptoren ins Zellinnere. Im Unterschied zum physiologischen Prozess folgt aber eine Ubiquitinierung sowie die Proteolyse der S1P-Rezeptoren im Proteasom der Zelle. Die T-Zellmembran verarmt dadurch an S1P-Rezeptoren und an Sphingosin-1-Phosphat. Das S1P-Konzentrationsgefälle zwischen lymphatischen Organen und der entzündeten Darm-Schleimhaut ist durch den Abbau der S1P-Rezeptoren in der Zellmembran der T-Zellen gestört und die T-Zell-Exozytose aus den lymphatischen Organen wird inhibiert. Die T-Zellkonzentration im Blut und im entzündeten Darmgewebe nimmt ab und die pathologische, überschießende Immunantwort wird reduziert (**Weblink 29**), (60)). Im Februar 2024 erfolgte die EMA-Zulassung

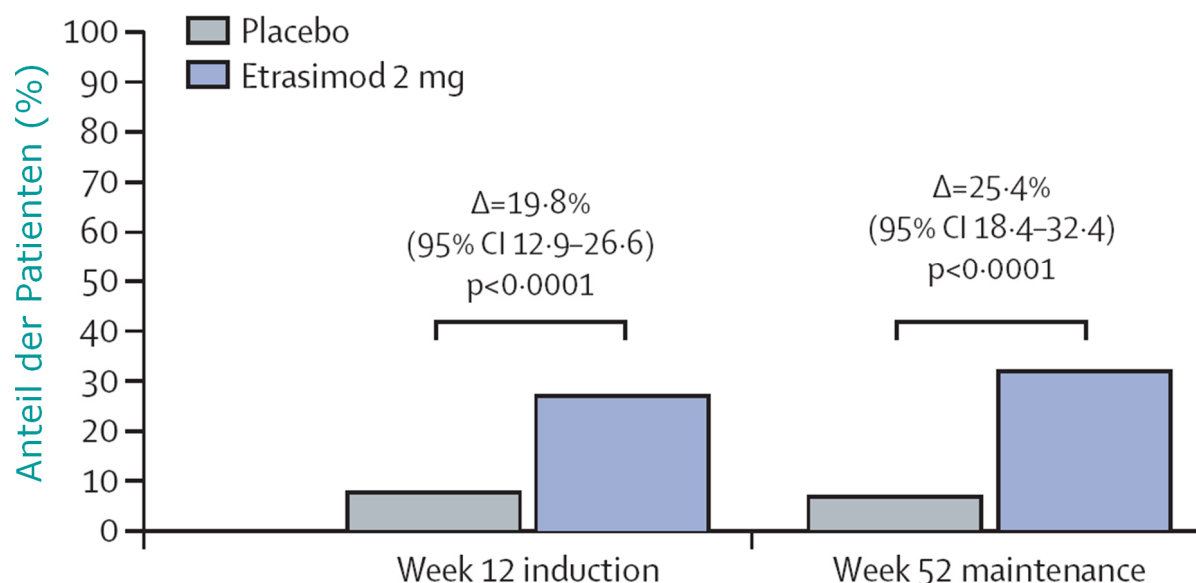
von Etrasimod für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa, die unzureichend auf eine Behandlung mit oralen Aminosalicylaten, Kortikosteroiden, Thiopurinen, Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren oder Biologika reagieren. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, klinischen ELEVATE UC 52- und ELEVATE UC 12-Studien, in denen Wirksamkeit und Sicherheit von erwachsenen Patienten mit einer Dosierung von 2 mg/Tag geprüft wurden. Primäre Endpunkte der beiden Studien waren das Erreichen einer klinischen Remission nach 52 (ELEVATE UC 52-Studie) und nach 12 Wochen (ELEVATE UC 12-Studie). Laut Zulassungs-Report darf Etrasimod nicht bei Patienten mit Immunschwäche sowie kardiovaskulären-, Krebs- oder Lebererkrankungen eingesetzt werden (**Weblink 26**), (61)).

In der ELEVATE UC 52-Studie wurden 289 Patienten nach Randomisierung der Etrasimod- und 144 der Placebo-Kohorte zugeteilt. 91,7 % der Etrasimod-Gruppe beendeten die 12 Wochen- und 55,7 % die 52 Wochen dauernde Behandlung (86,1 % und 31,9 % in der Placebo-Kohorte). Wie in **Abb. 17** gezeigt ist, lag die Remissionsrate nach 12 Wochen bei 27 % im Etrasimod-Arm und bei 7,4 % im Placebo-Arm ( $P < 0,001$ ) und nach 52 Wochen bei 32,1 % im Etrasimod- und 6,7 % im Placebo-Arm ( $P < 0,001$ ). Auch die sekundären Endpunkte (Endoskopische Verbesserungen, Symptomatische Remission, mukosonaler Heilungsverlauf und klinisches Ansprechen) wurden in beiden Studien von den Etrasimod-Patienten erreicht (61).

## Fazit

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind nicht heilbare chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED). Die Immunantworten entwickeln sich schubartig oder persistent mit leichten oder schweren intestinalen Symptomen (Blutungen, Bauchschmerzen, Krämpfen, Durchfällen) sowie mit schmerzhaften extraintestinalen Manifestationen an Gelenken und anderen Organen. Bis zur Jahrtausendwende standen nur unselektive Immunsuppressiva ausschließlich zur Behandlung der Symptome mit unbefriedigendem Erfolg zur Verfügung.

## Klinische Remission



**Abb. 17:** Koprimary Endpunkte der klinischen Remission in Woche 12 und in Woche 52 (wichtige sekundäre und zusätzliche vordefinierte sekundäre Endpunkte in Woche 12 und in Woche 52 sowie wichtige sekundäre und zusätzliche vordefinierte Endpunkte der anhaltenden Remission und der Kortikosteroid-freien Remission in Woche 52 in ELEVATE UC 52 sind nicht dargestellt (modifiziert nach (61)).

Mit der Zulassung des ersten TNF $\alpha$ -Antikörpers Infliximab im Jahr 1999 wurde die Therapie der CED-Erkrankungen revolutioniert; erstmals konnten inflammatorische Signalkaskaden gezielt inhibiert und die Krankheitsverläufe vieler Patienten erheblich verbessert werden. Bei einem Teil der Patienten kam es aber nach einiger Zeit wieder zu Rezidiven. Es folgten die Zulassungen weiterer Antikörper zur Inhibierung des TNF $\alpha$ -Signalweges (Adalimumab, Golimumab) und anderer Angriffspunkte inflammatorischer Signalkaskaden.

Vedolizumab bindet an das  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und inhibiert die Einwanderung von T Zellen ins entzündete Darmgewebe. Selektive Antikörper gegen inflammatorische IL-12- und IL-23-Zytokine (Ustekinumab, Risankizumab, Mirikizumab) blockieren selektiv die nachgeschalteten inflammatorischen Signalwege der entsprechenden Rezeptoren. In den letzten Jahren folgte die Zulassung niedermolekularer Wirkstoffe. Der Januskinase-Inhi-

bitor Tofacitinib sowie die Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor-Modulatoren Ozanimod und Etrasimod, die im Unterschied zu den Antikörpern oral appliziert werden können. Bei sämtlichen neu zugelassenen Medikationen wird der Krankheitsverlauf signifikant verbessert, bei einem Teil der Patienten kommt es aber wie bei Infliximab zu Rezidiven.

Angesichts fehlender direkter Vergleichs- und Kombinationsstudien der neuen Wirkstoffe sowie umfangreicher Nebenwirkungen gibt es in den Leitlinien keine allgemeingültige Priorisierung für den einen ausgewählten Arzneistoff, noch einen generellen Stufenplan. In Abhängigkeit von Symptomen, der Schwere der Erkrankung, den Komplikationen, von ausreichendem oder nicht ausreichendem Ansprechen auf vorherige Therapien und den extraintestinalen Manifestationen wird für jeden Patienten ein individueller Medikationsplan erstellt, der bei Erreichen der Therapieziele fortgeführt wird und bei Nichterreichen angepasst werden muss.

### Dr. Friedrich Lange

Herr Dr. Friedrich Lange, geboren am 11.04.1949 in Essen, Chemiestudium ab 1972 in Münster, Diplomprüfung 1978 in Münster, Promotion 1981 an der GHS/ Universität Essen, von 1981 bis 2011 verschiedene Tätigkeiten bei Fa. Henkel im In- und Ausland, 2011- 2017 Studium der Pharmazie an der HHU Düsseldorf, seit 2017 Apotheker.



### Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Autor hat keine Interessenkonflikte.

### Weblinks

- 1) Wikipedia. Die freie Enzyklopädie: Inflammatory bowel disease, letzte Aktualisierung 11.8.2024, Zugriff 11.8.2024  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Inflammatory\\_bowel\\_disease](https://en.wikipedia.org/wiki/Inflammatory_bowel_disease)
- 2) Farahani I, Farahani S. Vedolizumab zur Behandlung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2015;9(3):88-109  
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>
- 3) Webseite des National Health System (NHS): Complications Ulcerative colitis, Aktualisierung 1.11.22, Zugriff 17.3.2024  
<https://www.nhs.uk/conditions/ulcerative-colitis/complications/>
- 4) Webseite des National Health System (NHS): Overview - Crohn's disease, Aktualisierung 22.4.21, Zugriff 10.8.2024  
<https://www.nhs.uk/conditions/crohns-disease/>
- 5) Ribeiro BE, Breves J, de Souza HSP. Webseite Academic press: Natural Plant Products in Inflammatory Bowel Diseases, Chapter 2 - Pathogenesis: Crohn's disease and ulcerative colitis. Preventive and Therapeutic Potential. 2023, Pages 9-46 Zugriff 10.11.2024  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323991117000027>
- 6) S3 Leitlinie Colitis ulcerosa, Version 6.2 vom 26.04.2021, Zugriff 20.10.2024  
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-009>
- 7) S3 Leitlinie Morbus Crohn, Version 4.2 vom 1.08.2021, Zugriff 20.10.2024  
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-004>
- 8) Webseite des Deutschen Ärzteblatts. Dorothee Hahne: Mikrobiom und intestinale Gesundheit: Eine hohe Diversität von Darmbakterien ist günstig. Dtsch Arztebl 2017;114(5):A-222, B-200, C-200, Zugriff 10.11.2024  
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/inhalt?heftid=6075>
- 9) Wikipedia. Die freie Enzyklopädie: Mesalazin, Aktualisierung 17.4.2024, Zugriff: 15.5.24.  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Mesalazin>
- 10) Webseite der National Library of Medicine: Hodgens A, Sharman T. Stat Pearls publishing: Corticosteroids, Aktualisierung Mai2023, Zugriff 17.8.2024  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/>



- 11) Webseite des Ärzteblattes: Budesonid bei aktivem Morbus Crohn. Dtsch Arztebl 1999; 96(13): A-860 / B-732 / C-675 Zugriff 10.11.2024  
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/16394/Budesonid-bei-aktivem-Morbus-Crohn>
- 12) Wikipedia. Die freie Enzyklopädie: Ciclosporin, Aktualisierung 17.6.2024, Zugriff 15.8.2024  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Ciclosporin>
- 13) Wikipedia Die freie Enzyklopädie: Tacrolimus, Aktualisierung 29.7.2024, Zugriff 15.8.2024  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Tacrolimus>
- 14) Sonnenberg E, Terjung B. Webseite des Deutschen Ärzteblattes: SUPPLEMENT: Perspektiven der Gastroenterologie; Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: Rasant zunehmende Therapieoptionen. Dtsch Arztebl 2024; 121(8): [6]; DOI: 10.3238/Pers-Gastro.2024.04.19.01, Zugriff 10.11.2024  
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/238574/Chronisch-entzuendliche-Darmerkrankungen-Rasant-zunehmende-Therapieoptionen>
- 15) Webseite der European Medicines Agency: EPAR report Remicade® (Infliximab), Zulassung 1999, Aktualisierung 10.1.2024, Zugriff: 4.6.2024  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade#topics>
- 16) Webseite der European Medicines Agency: EPAR report product-information/humira-epar-product-information vom 8.9.2003, verlängert 8.9.2008, Zugriff 3.11.2024  
[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/humira-epar-product-information_de.pdf)
- 17) Fachinformation Humira® 40 mg / 0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ab-bVie), Stand Juni 2021, Zugriff 3.11.2024  
<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/020795>
- 18) Webseite der European Medicinal Agency. Zulassung für Vedolizumab (Entyvio®) in der europäischen Union. Aktualisierung 16.4.2024, Zugriff 14.6.2024.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entyvio>
- 19) Webseite der European Medicines Agency: Ustekinumab (Stelara®) 23/01/2009, Aktualisierung 2023, Zugriff 16.6.24  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>
- 20) Wikipedia Die freie Enzyklopädie: Ustekinumab (Stelara®), Aktualisierung 10.1.2024, Zugriff 16.6.2024  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Ustekinumab>
- 21) Wikipedia Die freie Enzyklopädie: JAK Inhibitor, Aktualisierung 24.6.2024, Zugriff 10.11.2024  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Januskinasen>
- 22) Wikipedia Die freie Enzyklopädie: Tofacitinib, Aktualisierung 24.8.2024, Zugriff 10.11.2024  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Tofacitinib>
- 23) Webseite der European Medicines Agency: EMA assessment report Xeljanz (Tofacitinib), Aktualisierung 7.12.2023, Zugriff 23.7.2024  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>
- 24) Webseite der U. S. Food & Drug Administration: FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions, Aktualisierung 12.2021, Zugriff 10.11.2024  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>
- 25) Webseite Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), vom 17.3.2023: Rote Hand Brief vom 17.3.2023, Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken für maligne Erkrankungen, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, schwerwiegende Infektionen, venöse Thromboembolie und Mortalität in Zusammenhang mit der Anwendung von Januskinase-Inhibitoren (JAKi), Zugriff: 2.8.2024  
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-januskinase.html>

- 26) Webseite der European Medicines Agency: Velsipity® (Etrasimod)-Marketing authorisation issued, 16/02/2024, Aktualisierung 01.08.2024, Zugriff 3.8.2024  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velsipity>
- 27) Webseite der European Medicines Agency: Zeposia® (Ozanimod), 27.5.20, Aktualisierung 27.6.24, Zugriff: 5.8.24  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia>
- 28) Wikipedia Die freie Enzyklopädie: Sphingosin-1-phosphat, 16.9.2022, Zugriff 5.8.24  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Sphingosin-1-phosphat>
- 29) Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Etrasimod (Colitis ulcerosa, ≥ 16 Jahre), Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-04-15-D-1051), Modul 2, Zugriff 10.11.2024  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7610/2024\\_04\\_12\\_Modul2\\_Etrasimod.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7610/2024_04_12_Modul2_Etrasimod.pdf)
- 30) Wikipedia Die freie Enzyklopädie: Ozanimod. 6.07.2023, Zugriff 18.8.2024  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Ozanimod>
- 31) Wikipedia Die freie Enzyklopädie: Etrasimod. 7.07.2024, Zugriff 18.08.2024  
<https://en.wikipedia.org/wiki/Etrasimod>
- 32) Wikipedia Die freie Enzyklopädie: Fingolimod. Aktualisierung 2.06.2024, Zugriff 18.08.2024  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Fingolimod>
- 33) Webseite der European Medicines Agency: EPAR-report Gilenya, Aktualisierung 18.12.2018, Zugriff 18.08.2024  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>
- 34) Webseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Rote-Hand-Brief zu Gilenya® (Fingolimod): Aktualisierte Empfehlungen, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden zu minimieren, 10.11.2020, Zugriff 7.8.2024  
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-gilenya.html>
- 35) Webseite der European Medicines Agency: Zeposia® (Ozanimod), 27.5.20, Zugriff 5.8.24  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zeposia>
- 36) Webseite der European Medicines Agency: Etrasimod (Velsipity®) 16.02.2024, Zugriff 3.8.2024  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velsipity>

## Literatur

1. Malik TF, Aurelio DM. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. [Updated 2023 Mar 6]
2. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, Moum B; Ibsen Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). Scand J Gastroenterol. 2007 May;42(5):602-10
3. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvanarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). Scand J Gastroenterol. 2009;44(4):431-40
4. Hoter A.; Naim H.Y. The Functions and Therapeutic Potential of Heat Shock Proteins in Inflammatory Bowel Disease—An Update. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 5331
5. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. N Engl J Med 2020;383:2652-2664

6. Verstockt B, Bressler B, Martinez-Lozano H, McGovern D, Silverberg MS. Time to Revisit Disease Classification in Inflammatory Bowel Disease: Is the Current Classification of Inflammatory Bowel Disease Good Enough for Optimal Clinical Management? *Gastroenterology*. 2022 April;162(5):1370-82
7. Jairath V, Feagan BG. Global burden of inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):2-3
8. Alatab S, Sepanlou SG. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):17-30
9. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Central Canadian Province: A Population-based Study. *Am J Epidemiol* 1999 May 15;149(10):916-24
10. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-429
11. Chen Y, Cui W, Li X, Yang H. Interaction Between Commensal Bacteria, Immune Response and the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2021 Nov 11;12:761981
12. Ben-Horin S, Novack L, Mao R, Guo J, Zhao Y, Sergienko R, Zhang J, Kobayashi T, Hibi T, Chowers Y, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Kaplan GG, Chen MH. Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology*. 2022 Feb;162(2):482-494
13. AlAmeel T, AlMutairi A, Al-Bawardy B. Emerging Therapies for Ulcerative Colitis: Updates from Recent Clinical Trials. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023 Aug 17;16:147-167
14. Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, Bell MP, Pike MG, Sandborn WJ, Lipsky JJ, McKean DJ. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF-kappaB RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. *J Biol Chem*. 1999 Sep 10;274(37):26448-53
15. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000543
16. Kino T, De Martino MU, Charmandari E, Mirani M, Chrousos GP. Tissue glucocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003 Jun;85(2-5):457-67
17. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases--positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther*. 2014 Nov 13;16 Suppl 2(Suppl 2):S2
18. Maconi G, Camatta D, Cannatelli R, Ferretti F, Carvalhas Gabrielli A, Ardizzone S. Budesonide MMX in the Treatment of Ulcerative Colitis: Current Perspectives on Efficacy and Safety. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Apr 7;17:285-292
19. Lichtenstein GR. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2016 Feb;61(2):358-70
20. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, Reshef R, Odes S, Moshkovitz M, Bruck R, Eliakim R, Maoz E, Mittmann U. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology*. 1998 Oct;115(4):835-40
21. Rezaie A, Kuenzig M, Benchimol EI, Griffiths A, Otley AR, Steinhart A, Kaplan GG, Seow CH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD000296
22. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengieser K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B; Collaborators: . Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1) – Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009. *Z Gastroenterol*. 2023 Aug;61(8):1046-1134

23. Ume AC, Wenegieme TY, Williams CR. Calcineurin inhibitors: a double-edged sword. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021 Mar 1;320(3):F336-F341
24. Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK, Pana M, Gasiea R, Moran GW (April 2022). "Tacrolimus (FK506) for induction of remission in corticosteroid-refractory ulcerative colitis". *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022 (4): CD007216
25. Biyu Wu, Jinglu Tong, Zhihua Ran, Tacrolimus Therapy in Steroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Review, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 26, Issue 1, January 2020, Pages 24–32
26. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.*2011;34:1282-94
27. Hong, J., Lee, Y., Lee, C., Eo, S., Kim, S., Lee, N., ... Jaquez, O. (2017). Physico-chemical and biological characterization of SB2, a biosimilar of Remicade® (infliximab). *mAbs*, 9(2), 365–383
28. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008 Feb;117(2):244-79
29. McRae BL, Levin AD, Wildenberg ME, Koelink PJ, Bousquet P, Mikaelian I, Sterman AS, Bryant S, D'Haens G, Kamath R, Salfeld J, van den Brink GR. Fc Receptor-mediated Effector Function Contributes to the Therapeutic Response of Anti-TNF Monoclonal Antibodies in a Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Jan;10(1):69-76
30. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 14;22(42):9300-9313
31. Johnson ZI, Schoepflin ZR, Choi H, Shapiro IM, and Makarand V.,Risbud MV. Disc in Flames: Roles of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in Intervertebral Disc. *Eur Cell Mater*30: 104–117
32. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462-76
33. Azadbakht S, Seighali M, Azadbakht S, Azadbakht M. Effectiveness of adalimumab in severe ulcerative colitis: A systematic review and a meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2024 Jul 18;7(7)
34. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Oct 9;337(15):1029-35
35. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95
36. Banerjee R, Ali RAR, Wei SC, Adsul S. Biologics for the Management of Inflammatory Bowel Disease: A Review in Tuberculosis-Endemic Countries. *Gut Liver.* 2020 Nov 15;14(6):685-698
37. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1232-9
38. Luzentales-Simpson M, Pang YCF, Zhang A, Sousa JA, Sly LM. Vedolizumab: Potential Mechanisms of Action for Reducing Pathological Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Feb 3;9:612830
39. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, Fedyk E, Fox I. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Nov;56(11):1287-1301



40. Zeissig S, Rosati E, Dowds CM, Aden K, Bethge J, Schulte B, Pan WH, Mishra N, Zuhayra M, Marx M, Paulsen M, Strigli A, Conrad C, Schuldt D, Sinha A, Ebsen H, Kornell SC, Nikolaus S, Arlt A, Kabelitz D, Ellrichmann M, Lützen U, Rosenstiel PC, Franke A, Schreiber S. Vedolizumab is associated with changes in innate rather than adaptive immunity in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2019 Jan;68(1):25-39
41. Rath T., Billmeier U., Ferrazzi F., Vieth M., Ekici A., Neurath M. F., et al. (2018). Effects of anti-integrin treatment with vedolizumab on immune pathways and cytokines in inflammatory bowel diseases. *Front Immunol* 9:1700. 10.3389/fimmu.2018.01700
42. Feagan B. G., Rutgeerts P., Sands B. E., Hanauer S., Colombel J. F., Sandborn W. J., et al.. (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369, 699–710
43. Sandborn W. J., Feagan B. G., Rutgeerts P., Hanauer S., Colombel J. F., Sands B. E., et al.. (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 369, 711–721
44. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014 Sep;147(3):618-627
45. Ullrich KA, Schulze LL, Paap EM, Müller TM, Neurath MF, Zundler S. Immunology of IL-12: An update on functional activities and implications for disease. *EXCLI J.* 2020 Dec 11;19:1563-1589
46. Neurath, M.F. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 24, 559–576 (2024)
47. Becskei A, Grusby MJ. Contribution of IL-12R mediated feedback loop to Th1 cell differentiation. *FEBS Lett.* 2007 Nov 13;581(27):5199-206
48. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel J-F, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe Crohn's disease. *N Engl J Med* 2024;391:213-223
49. Pastor-Fernández G.; Mariblanca I.R.; Navarro MN. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities. *Cells* 2020, 9, 2044
50. Sands B. E., Sandborn W. J., Panaccione R., O'Brien C. D., Zhang H., Johanns J., et al.. (2019). Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 381, 1201–1214
51. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519-1528
52. Eftychi C, Schwarzer R, Vlantis K, Wachsmuth L, Basic M, Wagle P, Neurath MF, Becker C, Bleich A, Pasparakis M. Temporally Distinct Functions of the Cytokines IL-12 and IL-23 Drive Chronic Colon Inflammation in Response to Intestinal Barrier Impairment. *Immunity.* 2019 Aug 20;51(2):367-380
53. Jefremow A, Neurath MF. Novel Small Molecules in IBD: Current State and Future Perspectives. *Cells.* 2023 Jun 27;12(13):1730
54. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Mar;18(3):133-145
55. Sanachai K, Mahalapbutr P, Choowongpomon K, Poo-arporn RP, Wolschann P, Rungrotmongkol T. Insights into the Binding Recognition and Susceptibility of Tofacitinib toward Janus Kinases ACS. *Omega* 2020, 5, 1, 369–377
56. Shawky AM, Almalki FA, Abdalla AN, Abdelazeem AH, Gouda AM. A Comprehensive Overview of Globally Approved JAK Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2022 May 6;14(5):1001
57. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-1736

58. Zarrin, A.A., Bao, K., Lupardus, P. et al. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 20, 39–63 (2021)
59. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. *Drugs*. 2021 Feb;81(2):207-231
60. Selkirk JV, Bortolato A, Yan YG, Ching N, Hargreaves R. Competitive Binding of Ozanimod and Other Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators at Receptor Subtypes 1 and 5. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 17;13:892097
61. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, Ritter T, Baert F, Schreiber S, Sloan S, Cataldi F, Shan K, Rabbat CJ, Chiorean M, Wolf DC, Sands BE, D'Haens G, Danese S, Goetsch M, Feagan BG. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023 Apr 8;401(10383):1159-1171

**Impressum:**

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>