



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
Main Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2015

---

## **Vedolizumab bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn: eine Standortbestimmung**

Schreiber, S ; Dignass, A U ; Hartmann, H ; Kruis, W ; Rogler, G ; Siegmund, B ; Stallmach, A ; Witte, C ; Bokemeyer, B

**Abstract:** Vedolizumab, the first drug in the class of anti-integrin molecules, is newly approved for ulcerative colitis and Crohn's disease and can be prescribed in Germany since mid-2014. By a specific receptor binding a relatively gut-selective mode of action was achieved without the known side effects of the systemic immunosuppression of the anti-TNF-alpha antibodies. According to the present data the safety profile of Vedolizumab appears to be more favorable than that of the anti-TNF- alpha therapy. Vedolizumab is suitable for induction therapy in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, however the kinetic of response compared with the anti-TNF-alpha antibodies seems to be slower. For maintenance therapy the Vedolizumab data show a deep and sustained remission in patients initially responding to induction therapy with a lower loss of efficacy in the long-term treatment known from the anti-TNF-alpha therapy. On the basis of currently available data the efficacy of Vedolizumab in ulcerative colitis appears to be slightly better than in Crohn's disease.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399400>

Other titles: Current position on Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-119270>

Journal Article

Originally published at:

Schreiber, S; Dignass, A U; Hartmann, H; Kruis, W; Rogler, G; Siegmund, B; Stallmach, A; Witte, C; Bokemeyer, B (2015). Vedolizumab bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn: eine Standortbestimmung. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53(6):591-602.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399400>

# Vedolizumab bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn: eine Standortbestimmung

## Kompetenznetz Darmerkrankungen\*

\*vertreten durch:

Schreiber S, Dignass A, Hartmann H, Kruis W, Rogler G, Siegmund B, Stallmach A, Witte C, Bokemeyer B

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Stefan Schreiber

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Klinik für Innere Medizin I

Schittenhelmstraße 12

24105 Kiel

### Zusammenfassung:

Die Therapie mit Vedolizumab, dem ersten in der Medikamentenklasse der anti-Integrin-blockierenden Moleküle zugelassenen Medikament für Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, ist seit Juli 2014 in Deutschland verfügbar. Durch eine spezifische Rezeptorbindung wurde eine relative Darmselektivität ohne die bekannten Nebenwirkungen der systemischen Immunsuppression von anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern erreicht. Das Nebenwirkungsprofil von Vedolizumab scheint nach den vorliegenden Daten günstiger als das der anti-TNF $\alpha$ -Therapie zu sein.

Vedolizumab ist für die Induktionstherapie bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn geeignet, wenn auch die Kinetik des Ansprechens gegenüber den anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern langsamer zu sein scheint. In der Erhaltungstherapie zeigen aber die Vedolizumab-Daten bei einem Ansprechen der Patienten auf die Induktionstherapie eine gute und anhaltende Remissionserhaltung im Langzeitverlauf mit einem geringeren Verlust der Wirksamkeit im Behandlungsverlauf im Vergleich zur anti-TNF $\alpha$ -Therapie. Auf Grund der Datenlage scheint die Effizienz von Vedolizumab bei der Colitis ulcerosa eher etwas höher als beim Morbus Crohn zu sein.

**Abstract:**

Vedolizumab, the first drug in the class of anti-integrin molecules, is newly approved for ulcerative colitis and Crohn's disease and can be prescribed in Germany since mid-2014. By a specific receptor binding a relatively "gut-selective" mode of action was achieved without the known side effects of the systemic immunosuppression of the anti-TNF $\alpha$  antibodies. According to the present data the safety profile of Vedolizumab appears to be more favorable than that of the anti-TNF $\alpha$  therapy.

Vedolizumab is suitable for induction therapy in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, however the kinetic of response compared with the anti-TNF-alpha antibodies seems to be slower. For maintenance therapy the Vedolizumab data show a deep and sustained remission in patients initially responding to induction therapy with a lower loss of efficacy in the long-term treatment known from the anti-TNF-alpha therapy. On the basis of currently available data the efficacy of Vedolizumab in ulcerative colitis appears to be slightly better than in Crohn's disease.

**Schlüsselwörter:** Vedolizumab, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, anti-TNF $\alpha$ -Antikörper

**Key words:** Vedolizumab, ulcerative colitis, Crohn's disease, anti-TNF $\alpha$  antibodies

## Einleitung

In Deutschland sind etwa 320000 Menschen an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED; Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) erkrankt<sup>1,2,3</sup>. Die chronische Erkrankung führt bei den oft jungen Patienten nicht nur zu einer Reduktion der Lebensqualität, sondern durch die Krankheitslast auch zu einer nachhaltigen Reduktion der Arbeitsproduktivität und zu Beeinträchtigungen der Interaktion im sozialen Umfeld.

1999 wurden anti-TNF $\alpha$ -Antikörper in der Therapie des Morbus Crohn und 2005 auch bei der Colitis ulcerosa in Deutschland zugelassen. Der Einsatz dieser als „Biologika“ klassifizierten Substanzen hat zu entscheidenden Verbesserungen in der Therapiequalität geführt<sup>4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,77</sup>. Erstmals war es möglich bei gegenüber einer Standardtherapie refraktären Patienten die Krankheitsaktivität teilweise oder vollständig zu kontrollieren und den Langzeitverlauf (gemessen an der Notwendigkeit operativer Eingriffe und Krankenhausaufenthalte) günstig zu beeinflussen<sup>9</sup>. Für den Morbus Crohn konnte gezeigt werden, dass eine Abheilung der Mukosa zu einer Verringerung operativer Eingriffe und geringerer Hospitalisierungsraten führt, so dass im Verlauf die Mukosaheilung als ein mögliches Therapieziel definiert wurde<sup>10,17</sup>. Die Therapie mit TNF $\alpha$ -Antikörpern hat allerdings ein mit dem Wirkmechanismus unmittelbar zusammenhängendes immunsuppressives Nebenwirkungspotential (inkl. opportunistischer Infektionen). Im Verlauf können auch paradoxe immunologische Reaktionen im Bereich der Gelenke und der Haut die Anwendung erheblich einschränken und es können Probleme in Bezug auf die Nachhaltigkeit der Wirkung hinzukommen.

Eine partielle Therapieantwort (Response definiert am Rückgang des Aktivitätsindex) durch anti-TNF $\alpha$ -Antikörper wurde in den Zulassungsstudien in bis zu 70 % der Patienten beobachtet und eine Remissionsinduktion (Woche 4) wurde in 18-48 % der Patienten erreicht<sup>6,9,10,11,12,13,14,15,16</sup>. Erwähnenswert ist allerdings die komplexe Patientenpopulation in diesen Studien mit einer mittleren Krankheitsdauer von 7-10 Jahren. Eine nicht kontrollierte

Feldstudie in deutschen CED-Zentren (BioCrohn-Studie) bei Morbus Crohn-Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 9,4 Jahren zeigte ein Erreichen einer steroidfreien Remission nach 6 Monaten in 66 % bei anti-TNF $\alpha$ -Antikörper naiven Patienten<sup>18</sup>. *Post hoc*-Analysen der Zulassungsstudien weisen darauf hin, dass die Erfolgsrate der anti-TNF $\alpha$ -Therapien bei einer frühen Anwendung im Krankheitsverlauf höher ist<sup>19,20,21,22,23</sup>. Es ist allerdings davon auszugehen, dass nur in einem Teil der Patienten in klinischer Remission eine vollständige Krankheitskontrolle mit Abheilung der Mukosa erreicht wird. Ein weiteres Problem ist der Verlust des Ansprechens im Verlauf des ersten Therapiejahres, das in Zulassungsstudien etwa 30-40 % der mit anti-TNF $\alpha$ -Antikörper behandelten Patienten betrifft. In verschiedenen offenen Studien wurde eine jährlichen Rate von 10-13 % für den Verlust der therapeutischen Wirkung beschrieben<sup>24,25,26,27</sup>. In einer spanischen Studie wurde innerhalb des ersten Jahres über ein Therapieversagen von 35 % berichtet<sup>27</sup>. Ein Wechsel innerhalb der Substanzklasse auf ein anderes Molekül ist von einem deutlichen Effizienzverlust gegenüber der primären Therapie begleitet<sup>28</sup>.

Die Limitationen der anti-TNF $\alpha$ -Therapie bezüglich Effizienz und Nebenwirkungen geben einer Entwicklung alternativer oder additiver Medikamente einen breiten Raum. Ein alternativer Wirkmechanismus hat jetzt auf Grund der Studienergebnisse zur Zulassung eines weiteren Biologikums für die Therapie beider Formen der CED geführt. Die Migration von Leukozyten in das entzündete Gewebe und die diese Migration vermittelnden Rezeptoren stellen einen molekular gut verstandenen Prozess dar. Die neue Klasse der Adhäsionshemmer zielt auf die für die Leukozytenmigration verantwortlichen Rezeptoren ab. Die erste Substanz aus dieser neuen Medikamentenklasse ist Natalizumab (Tysabri®). Natalizumab ist ein humanisierter IgG4- $\alpha$ 4-Antikörper, der unter anderem die Bindung an  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 und  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 blockiert und damit die Rekrutierung von Entzündungszellen in den Darm und die Mukosa anderer Organe (Gehirn, Lunge, Urogenitaltrakt und andere) reduziert<sup>29</sup>. Diese Substanz ist bei Morbus Crohn<sup>30,31,32</sup> und bei Multipler Sklerose wirksam. Unglücklicherweise kam es in Einzelfällen zur Entwicklung einer lebensbedrohlichen

Nebenwirkung. Es wurden vermehrt Fälle (1-2 auf 1000 Patienten) von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) unter der Therapie mit Natalizumab beobachtet<sup>33</sup>. Diese ist durch eine Reaktivierung des Polyoma JC-Virus im Gehirn bei asymptomatischen Trägern verursacht. Aufgrund dieser lebensbedrohlichen Komplikation im zentralen Nervensystem erhielt Natalizumab in Europa keine Zulassung zur Therapie des Morbus Crohn und steht bei uns nur zur Behandlung der Multiplen Sklerose, dort aber als eine wichtige therapeutische Option, zur Verfügung.

Mit Vedolizumab wurde nun ein  $\alpha 4$ - $\beta 7$ -Integrin spezifischer monoklonaler Antikörper in dieser Substanzklasse zugelassen, der nach heutiger Kenntnis kein Risiko einer JC Virus Reaktivierung und einer PML aufweist. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien (Gemini I-III) und ihre Bedeutung für die Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa werden im Folgenden diskutiert und (indirekt) mit der anti-TNF $\alpha$ -Therapie verglichen<sup>34,35</sup>.

## **Wirkungsmechanismus von Antikörpern gegen Adhäsionsmoleküle**

Die Entzündung bei CED ist ein Resultat der unangepassten und teils überschießenden Aktivierung des mukosalen Immunsystems. Dabei spielen Antigene, die vom Darm durch die gestörte Barriere in die Mukosa eindringen, aber auch eine unspezifische Aktivierungen des Immunsystems durch die Mikroflora des Darmes eine wichtige Rolle. Die Migration von Leukozyten aus den Gefäßen in das Gewebe wird durch das Zusammenspiel von Adhäsionsmolekülen auf dem Endothel und auf den Leukozyten vermittelt.  $\alpha 4$ -Integrine sind ein wichtiger Bestandteil von komplexen Adhäsionsmolekülen, denen dabei eine zentrale Rolle zukommt<sup>36</sup>. Das  $\alpha 4\beta 1$ -Integrin befindet sich an den Oberflächen von Lymphozyten und Monozyten und bindet an VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), das auch im Gehirn lokalisiert ist<sup>37,38</sup>. Das Bindungsprofil des  $\alpha 4\beta 7$ -Integrins zeigt zwar eine Überlappung mit dieser Aktivität des  $\alpha 4\beta 1$ -Integrins, weist aber eine ungleich stärkere Adhäsionspotenz zum MAdCAM-1 im Darm auf<sup>38,39,40</sup>. MAdCAM-1 wird bei einer chronischen Entzündungsaktivität am Dünn- und Dickdarm beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa hoch reguliert und

ebenso wird das  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin auf den Gedächtnis T-Zellen im Darm hochgradig exprimiert<sup>41,42,43</sup>. Die Blockade des  $\alpha 4\beta 7$ -Integrins sollte daher zu einer Darm-selektiven Inhibierung der Lymphozyten- und Monozyten-Migration aus dem Gefäßbett resultieren (Abb. 1)<sup>33,44</sup>. Dieser darmselektive Wirkungsmechanismus ist durch eine Plazebo-kontrollierte, doppelblinde parenterale und orale Immunisierungsstudie dokumentiert, die zeigte, dass eine Blockade durch Vedolizumab die parenteralen Impfung gegen Hepatitis B nicht beeinträchtigt, wohingegen eine orale Immunisation mit Cholera Vakzine zu einem reduzierten Ansprechen in der Vedolizumab-Gruppe führte<sup>45</sup>.

Eine mögliche Weiterentwicklung in der Klasse der Adhäsionshemmer könnte Etrolizumab darstellen, ein selektiver monoklonaler anti- $\beta 7$ -Integrin-Antikörper, der damit nicht nur gegen das  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin, sondern auch zusätzlich gegen  $\alpha E\beta 7$ -Integrin ( $\alpha E\beta 7/E$ -Cadherin) gerichtet ist.  $\alpha E$ -exprimierende Zellen scheinen wichtige Einflüsse in der Regulierung der Immunantwort zu haben (Abb. 1). Der Vorteil von Etrolizumab gegenüber anderen Adhäsionshemmern könnte in der Hemmung der  $\alpha E\beta 7/E$ -Cadherin-Interaktion und der damit verbundenen Wirkung auf residente Leukozyten im Darm begründet sein. Darüber hinaus sollte hier zumindest theoretisch eine vollständige „Darmselektivität“ erreicht werden. Eine Phase 2-Studie bei Colitis ulcerosa erbrachte hierzu vielversprechende Resultate. Insbesondere ließ die Studie den Nutzen eines Biomarkers erkennen, der den therapeutischen Einsatz steuern könnte: Eine höhere Anzahl von  $\alpha E$ -positiven Zellen in der Mukosa bei Einschluss in die Studie war ebenso wie die Sättigung dieser Zellen mit Etrolizumab mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie verbunden<sup>46,47</sup>.

Weitere, noch frühe Entwicklungen sind der monoklonale Antikörper gegen das Integrin  $\alpha 2\beta 1$  oder auch VLA-2 (Vatelizumab)<sup>48</sup>, wobei hier erst die Phase I-Studie abgeschlossen ist und ein weiterer monoklonaler Antikörper gegen  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin (AMG 181), der gegenwärtig in einer Phase II-Studie bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn untersucht wird<sup>49</sup>.

## **Vedolizumab: Pharmakokinetik und Immunogenität**

Die mittlere Halbwertszeit von Vedolizumab liegt bei 15-22 Tagen<sup>50</sup>. Diese entspricht den Halbwertszeiten der anti-TNF $\alpha$ -Antikörper mit 7-20 Tagen<sup>51</sup>. Insbesondere die älteren anti-TNF $\alpha$ -Antikörper sind durch Immunogenitätsprobleme gekennzeichnet, die durch Bildung neutralisierender Antikörper gegen die Wirksubstanz zu einem Effektivitätsverlust führen können<sup>52,53</sup>. Die Immunogenität von MLN-02, der Vorläufersubstanz des Vedolizumab, war in den ersten Phase II-Studien mit 38 % unerwartet hoch, weshalb dann in Phase III-Studien ein verändertes Molekül (MLN-002) verwendet wurde<sup>52</sup>. In den Phase III-Zulassungsstudien wurde eine Antikörperinduktion gegen Vedolizumab nur bei 3,7-4,1 % der Patienten beschrieben, wobei dies allerdings alles in durch die Herstellungsfirma beauftragten und nicht unabhängige Messungen mit noch relativ kurzer Beobachtungszeit erhoben wurde<sup>35,36</sup>. Die Immunogenität der anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern liegt bei 6-68 %, wobei die höheren Werte durchweg in akademischen Untersuchungen erhoben und im wesentlichen auch in Kohorten mit episodischer Therapie ohne Ko-Immunsuppression beobachtet wurden<sup>54</sup>.

## **Induktionsdosis und individuelle Dosisfindung**

Die empfohlenen Dosierungen der anti-TNF $\alpha$ -Therapie scheinen bei einigen Patienten unzureichend zu sein. In einer Analyse der erreichten Blutspiegel wurde im Zulassungsverfahren für Golimumab erstmals diskutiert, dass vergleichbare Dosen trotz parenteraler Gabe zu sehr unterschiedlicher Bioverfügbarkeit führen. Zudem profitierten diejenigen Patienten, bei denen sehr hohe Blutspiegel erreicht wurden, in höherem Maße von der Therapie<sup>55</sup>. Dieses Phänomen, in dem Blutspiegeldifferenzen möglicherweise auf Proteinverluste über den entzündeten Darm oder aber auf individuelle Unterschiede in der Elimination zurückzuführen sind, ist mittlerweile für alle anti-TNF $\alpha$ - Antikörper nachgewiesen worden<sup>56</sup>. Ohne Zweifel gibt es zudem Patienten, die individuell sehr hohe Blutspiegel benötigen, um eine volle Effizienz zu erreichen, ohne dass es einen kritischen Schwellenwert nach unten gibt, der durch Blutspiegelmessungen bestimmbar wäre. Vielmehr scheinen



erneute Dosisfindungsexperimente mit individuellen Eskalationsalgorithmen notwendig, zumal die Dosis-Wirkungsbeziehungen in den Kohortenstudien der Phase II-Studien für Adalimumab und Certolizumab nach oben nicht abgeschlossen und die Dosis-Wirkungsbeziehungen für Infliximab und Golimumab nicht komplett konklusiv sind. Es ist daher nicht verwunderlich, dass derzeit erneut Studien zur Optimierung der Induktionsdosis für Adalimumab unter Verwendung einer hochdosierten intravenösen Formulierung angelaufen sind. Diese pharmakokinetische Konstellation und auch die Induktion neutralisierender Antikörper könnte die Notwendigkeit zur Dosisanpassung in der remissionserhaltenden Therapie erklären, die in der Praxis bei 20-40 % der Patienten mit Verdoppelung oder weiterer Erhöhung der Standarddosis erfolgt<sup>57</sup>. Die Effizienzsteigerung für Infliximab bei Morbus Crohn durch eine Ko-Immunsuppression mit Azathioprin ist wahrscheinlich über eine Reduktion der Immunogenität zu erklären<sup>58</sup>.

In den Zulassungsstudien für Vedolizumab konnte gezeigt werden, dass es auch bei dieser Substanz zu ähnlichen Effekten kommt. Auch hier ist der klinische Erfolg (Ansprechen und Remission zur Woche 6) signifikant häufiger bei Patienten mit einer höheren Talspiegelkonzentration von Vedolizumab als bei einer niedrigeren Konzentration nachweisbar<sup>34,35</sup>. Diese Beziehung war insbesondere in der Induktionsphase bei der Colitis ulcerosa-Studie und weniger in der Erhaltungsphase zu beobachten. Die parallele immunsuppressive Therapie scheint ebenso wie beim anti-TNF $\alpha$ -Antikörper Infliximab (bei dem dies über eine verminderten Immunogenität durch die Co-Immunsuppression erklärt wird), mit einer verbesserten Effektivität von Vedolizumab (Anstieg der klinischen Erfolge) einher zu gehen<sup>34,35</sup>.

## **Vedolizumab bei Colitis ulcerosa: klinische Studien**

In der Gemini I-Studie wurde in einem gegen Plazebo randomisierten, doppelblinden Design die Effektivität von Vedolizumab bei der Colitis ulcerosa mit einer moderaten bis schweren Aktivität (Mayo-Score  $8,6 \pm 1,8$ ) untersucht<sup>35</sup>. 895 Patienten mit (41 %) oder ohne eine

vorherige anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie wurden in diese Phase III-Studie eingeschlossen. In der Induktionsstudie wurden 374 Patienten zwischen Vedolizumab und Plazebo (Woche 0 und 2) randomisiert und 521 Patienten erhielten eine open-label Vedolizumab-Induktion (Woche 0 und 2). Der primäre Endpunkt der Induktionsphase war die klinische Besserung durch Vedolizumab zur Woche 6, was durch den Abfall des Mayo-Index um mindestens 3 Punkte, bzw. durch einen Abfall des „Blutungsindex“ als Teil des Mayo-Indexes um mindestens 1 Punkt, bzw. durch einen Wert von  $\leq 1$  definiert wurde. Ein klinisches Ansprechen in 47 % der Vedolizumab-Gruppe war hochsignifikant unterschiedlich zu 26 % in der Plazebo-Gruppe. Die klinische Remission in 17 % der Vedolizumab-behandelten Patienten war signifikant häufiger gegenüber 5% in der Plazebo-Gruppe. Die Abheilungsrate der Mukosa (definiert als Mayo Score 0-1) lag bei 41 % in der Behandlungsgruppe gegenüber 25 % in der Plazebo-Gruppe<sup>35</sup>.

Den Patienten, die ein Ansprechen auf die Induktionstherapie zu Woche 6 zeigten, wurde eine gegen Plazebo randomisierte Erhaltungstherapie mit Vedolizumab (2 Gruppen: Gabe alle 4 oder alle 8 Wochen) angeboten. Nach 52 Wochen fand sich in der mit Vedolizumab alle 8 Wochen behandelten Gruppe eine klinische Remissionsrate von 41,8 % (bezogen auf die Patientenzahl in Woche 6), in der 4-Wochen-Gruppe von 44,8 % und von 15,9 % unter Plazebo ( $P < 0.001$ ). Für die anti-TNF $\alpha$ -Antikörper naiven Patienten lagen die Remissionsraten bei 46% (Vedolizumab) versus 19% (Plazebo)<sup>59</sup>. Auch die Mukosa-Heilungsraten (Mayo Endoskopie Index 0-1) waren mit Vedolizumab in der 8-Wochen-Vedolizumab-Gruppe mit 51,6 % und in der 4-Wochen-Vedolizumab-Gruppe mit 56,0 % signifikant höher als mit 19,8 % in der Plazebo-Gruppe. Die beschriebenen Mukosa-Heilungsraten lagen wieder höher als die klinischen Remissionsraten, was darin begründet sein könnte, dass nach der Definition in der Vedolizumab-Studie eben auch ein Mayo Endoskopie-Index von 1 als Mukosaheilung eingestuft wurde. Definiert man nur einen Wert von 0 als Mukosaheilung bei Woche 52, dann wird der absolute Wert der Mukosaheilung zwar etwas kleiner, aber der Effekt von Vedolizumab gegenüber Plazebo wird eher noch

deutlicher (Mayo 0 bei Woche 52: Plazebo 8,7%, Vedolizumab alle 4, bzw. 8 Wochen 45,2 bzw. 31,4 %) <sup>35</sup>.

Eine steroidfreie Remission nach 52 Wochen fand sich in 13,9 % in der Plazebo-Gruppe, in 31,4 % in der 8-Wochen-Vedolizumab-Gruppe und bei 45,2 % in der 4-Wochen-Vedolizumab-Gruppe. Eine stabile klinische Remission, d. h. bei Woche 6 und 52 war eine klinische Remission nachweisbar, fand sich allerdings nur bei 24,0 % in der 4-Wochen-Vedolizumab-Gruppe und bei 20,5 % in der 8-Wochen-Vedolizumab-Gruppe im Vergleich zu 8,7 % in der Plazebo-Gruppe.

In den patientenbezogenen Zielparametern (PRO: patient-related-outcomes) fand sich als Ausdruck der Verbesserung der Lebensqualität (QoL) bei Woche 6 ein Anstieg des IBDQ um 29 Punkte in der Vedolizumab-Gruppe gegenüber 11 Punkten bei Plazebo ( $p < 0,001$ ) <sup>35</sup>. Über 30 und 52 Wochen blieb der IBDQ unter Vedolizumab konstant, während er unter Plazebo deutlich abfiel ( $p < 0,001$ ). Ein weiterer Anstieg des IBDQ in Relation zur Zunahme der klinischen Remissionen im Verlauf bis 52 Wochen war allerdings nicht nachweisbar.

Zusammengefasst ist damit die klinische Wirkung der Substanz bei der Colitis ulcerosa eindeutig mit gegenüber Plazebo signifikanten Remissionsraten und Mukosaheilung bei der Induktion und Erhaltungstherapie nachgewiesen. Eine solche Differenzierung zeigte sich auch in der Subgruppe der Patienten mit einer vorherigen anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie. Da ein Vergleich mit der anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie nicht durchgeführt wurde, kann eine Wirkungsabschätzung nur indirekt erfolgen. Nominell lagen die erzielten partiellen Therapieantworten und Remissionsraten im gleichen Bereich wie die für Infliximab, wobei allerdings eine Vermeidung von Kolektomien, wie bei Infliximab dokumentiert, für Vedolizumab nicht berichtet wurde. Die Kinetik der Remissionsinduktion ist im Übergang von der Induktion in die Erhaltungstherapie, in die Patienten mit einer partiellen Therapieantwort

(„response“) eingeschlossen wurden, schwer abschätzbar, zeigt aber einen gegenüber Infliximab deutlich protrahierteren Zeitverlauf.

## **Vedolizumab bei Morbus Crohn: klinische Studien**

In die Gemini II-Studie wurden 1115 mäßig- bis schwergradig aktive Patienten (CDAI 220-450) mit einem Morbus Crohn eingeschlossen<sup>34</sup>. In der Induktionsstudie wurden 368 Patienten zwischen Vedolizumab (Medikation zu Woche 0 und 2) und Plazebo randomisiert und 747 Patienten erhielten eine offene Vedolizumab-Induktion (Woche 0 und 2). Die primären Zielkriterien bei Woche 6 waren einerseits eine Remission (CDAI  $\leq$  150 Punkte) oder andererseits eine Therapieantwort, die über einen CDAI-Abfall von  $\geq$  100 Punkte definiert wurde. Das primäre Therapieziel (CDAI-Abfall um  $\geq$  100 Punkte) differenzierte Vedolizumab nicht signifikant gegenüber Plazebo (31,4% bei Vedolizumab gegenüber 25,7 % in der Plazebo-Gruppe,  $p=0,23$ ), allerdings war die Induktion einer Remission (CDAI  $\leq$  150 Punkte) bei 14,5 % der Vedolizumab Patienten gegenüber 6,8 % unter Plazebo statistisch signifikant häufiger ( $p=0,02$ ).

In der Erhaltungstherapie wurden 461 Vedolizumab behandelte Patienten mit einem partiellen Therapieansprechen in der Woche 6 (CDAI-Abfall um  $\geq$  70 Punkte) über 52 Wochen erneut zwischen Plazebo und Vedolizumab-Gaben (entweder alle 4 oder 8 Wochen) randomisiert. Die Remissionsrate nach 52 Wochen (CDAI  $\leq$  150) lag nach 8-wöchiger Gabe von Vedolizumab bei 39,0 % (bezogen auf die Population in der Woche 6) und nach 4-wöchiger Gabe bei 36,4 % gegenüber 21,6 % unter Plazebo, was jeweils signifikant war ( $p<0,01$ ). Bei den anti-TNF $\alpha$ -Antikörper-naiven Patienten fanden sich Remissionen in 57 % (Vedolizumab) versus 27 % (Plazebo) ein<sup>60</sup>. Auch ein Abfall des CDAI um  $\geq$  100 Punkte bzw. das Erreichen einer steroidfreien Remission (31,7% bzw. 28,8 % unter Vedolizumab vs. 15,9% unter Plazebo) waren nach 52 Wochen signifikant häufiger in beiden Vedolizumab-Gruppen als in der Plazebo-Gruppe. Allerdings konnte das Eintreten einer „dauerhaften klinische Remission“ („durable clinical remission“, definiert als Remission bei  $\geq$  80% der

Folgetermine und der Abschlussvisite) in den Vedolizumab-Gruppen (21,4% bzw. 16,2 %) nicht signifikant häufiger als in der Plazebo-Gruppe (14,4 %) erreicht werden.

Die Gemini III-Studie wurde als ergänzende zweiarmige, doppelblinde Phase-III Induktionsstudie (Vedolizumab gegen Plazebo) mit dem Endpunkt klinische Remission zu 6 Wochen bei 416 Patienten mit (76%) oder ohne vorheriges anti-TNF $\alpha$ -Antikörper-Versagen durchgeführt<sup>61</sup>, wobei 66 % der anti-TNF $\alpha$  Versager bereits als Versager auf mindestens zwei anti-TNF $\alpha$ -Antikörper Präparate klassifiziert wurden. Primärer Endpunkt war die Remissionsrate bei der Subgruppe der zuvor anti-TNF $\alpha$ -Antikörper exponierten Patienten zur Woche 6. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem eine Remission zu Woche 10 bei anti-TNF $\alpha$ -Antikörper-exponierten Patienten und im Gesamtkollektiv. Der primäre Endpunkt „Remission von anti-TNF $\alpha$ -Antikörper-exponierten Patienten zu Woche 6“ wurde mit 15 % der Patienten unter Vedolizumab gegenüber 12 % unter Plazebo ( $p=0,43$ ) nicht erreicht. Nach 10 Wochen fand sich allerdings bei diesen Patienten ein signifikanter Unterschied mit einer Remissionsrate von 27 % unter Vedolizumab und 12 % unter Plazebo ( $p<0,01$ ). In der anti-TNF $\alpha$ -Antikörper naiven Subpopulation lagen die Remissionsraten zur Woche 6 bei 31% (Vedolizumab) versus 12% (Plazebo) bzw. zur Woche 10 bei 35% versus 16%<sup>61</sup>. Der direkte Vergleich zur anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie ist nicht möglich, insbesondere sind die Populationen was die Vorbehandlung durch anti-TNF $\alpha$ -Antikörper angeht sicher nicht vergleichbar. Jedoch sind die absoluten Erfolgsraten insbesondere in der Induktion nominell deutlich niedriger als in Studien zu anti-TNF $\alpha$ -Antikörper beim Morbus Crohn (Abb. 2). Die Differenzierung gegen Plazebo, die unter Vedolizumab erst in der Woche 10 der Induktionstherapie erreicht wurde, steht einer regelhaften Differenzierung bei den anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern, die in vergleichbaren Patientenpopulationen dann nach 2-6 Wochen erreicht wurde, gegenüber (Abb. 2). In der Schnelligkeit des Ansprechens bei der Induktion in Kombination mit der absoluten Effizienz scheinen anti-TNF $\alpha$ -Antikörper Vedolizumab überlegen zu sein.

Bezüglich der krankheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) zeigte sich in der Erhaltungstherapie im Hinblick auf den IBDQ (LOCF) keine weiteren relevanten Änderungen im Verlauf bis Woche 52 (IBDQ-Änderung von Woche 6 bis 52 unter Vedolizumab alle 4 Wochen (IBDQ: -1) und alle 8 Wochen (IBDQ: -5) im Vergleich zu Plazebo (IBDQ: -10)<sup>34</sup>. Demgegenüber hat die anti-TNF $\alpha$ -Antikörper-Therapie in den großen Zulassungsstudien für Infliximab, Adalimumab und Certolizumab pegol, die mit dem gleichen Design wie Gemini II durchgeführt wurden, jeweils zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität geführt<sup>15</sup>.

Zu Heilungsraten von Fisteln bei Morbus Crohn in der Gemini II-Studie gibt es nur relativ kleine Zahlen, die keine endgültige und statistisch sichere Beurteilung ermöglichen<sup>34</sup>. Zur Woche 52 fand sich ein Sekretionsstopp bei zuvor aktiven Fistelpatienten bei 7/17 (Vedolizumab alle 8 Wochen), bzw. bei 5/22 (Vedolizumab alle 4 Wochen) Vedolizumab-Patienten gegenüber 2/18 unter Plazebo. Demgegenüber wurde in der anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie ein Fistelverschluss statistisch signifikant für Infliximab als primärem Endpunkt und für Adalimumab und Certolizuma pegol als sekundärem Endpunkt gezeigt<sup>61,62</sup>.

In der Induktionstherapie zeigte Vedolizumab keine signifikante Besserung des CRP (bei Patienten mit einer CRP-Erhöhung bei Randomisierung) im Vergleich zu Plazebo<sup>34</sup>. In der Erhaltungstherapie bis 52 Wochen war bei Patienten unter Vedolizumab mit erhöhtem CRP zur Woche 6 zwar ein leichter Trend zur Normalisierung (22,5 %, bzw. 20,0 % unter Vedolizumab, gegenüber 11,1 % unter Plazebo) zu finden, der aber statistisch nicht signifikant war. Demgegenüber findet sich unter anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten ein solches CRP-Ansprechen früh und andauernd in signifikanter Weise<sup>58</sup>.

## **Sicherheitsdaten zur Vedolizumab-Therapie**

Ein relevanter Aspekt der Therapieentscheidung ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis. In der Gemini I-Studie (Colitis ulcerosa) fand sich bei den Nebenwirkungen kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Behandlungsgruppe mit Vedolizumab. Schwere Infektionen waren nicht häufiger unter Vedolizumab als unter Placebo und es fand sich bei keinem Fall eine PML. 3,7 % der untersuchten Blutproben zeigten irgendwann im Verlauf die Bildung von anti-Vedolizumab-Antikörpern und 1,0 % der Patienten wiesen durchgehend anti-Vedolizumab-Antikörper auf<sup>35</sup>. In der Gemini II-Studie (Morbus Crohn) wurde über eine geringe Erhöhung der Nebenwirkungsrate gegenüber Placebo berichtet. Die Inzidenz der schweren Nebenwirkungen („SAEs“) in der Vedolizumab-Gruppe war mit 24,4 % gegenüber 15,3 % bei Placebo nominal höher. Auch die Rate von schweren Infektionen war unter Vedolizumab mit 5,5 % gegenüber 3,0 % unter Placebo leicht, aber nicht signifikant erhöht. Infektionen wurden insbesondere im Bereich der Atemwege dokumentiert. PML-Fälle wurden nicht nachgewiesen. Klinisch relevante Infusionsreaktionen waren sehr selten und nur 1 Patient von 814 Patienten brach die Vedolizumab-Therapie wegen einer schweren Infusionsreaktion ab, wobei dieses wohl keine anaphylaktische Reaktion war. Bei 4,1 % der Patienten konnten durch mindestens einen Test im Verlauf der Nachweis von Antikörpern gegen Vedolizumab nachgewiesen werden (2,3 % neutralisierend). Ein Nachweis von Antikörpern gegen Vedolizumab bei zwei oder mehr Messungen war nur in 0,4 % positiv. Die begleitende Therapie mit oralen Immunsuppressiva (Azathioprin) war mit einer reduzierten Immunogenität verbunden<sup>34</sup>. Signale für ein erhöhtes Malignitätsrisiko unter Vedolizumab fanden sich weder in der Gemini I-, noch in der Gemini II-Studie.

Die anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie zeigt demgegenüber ein erhöhtes Risiko<sup>63</sup> für schwere Infektionen (TREAT-Registry: HR=2,24), allerdings fand sich keine erhöhte Mortalität unter Infliximab und es war auch kein signifikant erhöhtes Malignomrisiko nachweisbar<sup>64</sup>. Ähnliche Daten zeigte auch eine Langzeituntersuchung mit Adalimumab<sup>65</sup>. In einer anderen

Untersuchung war allerdings ein gering erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Melanoms nachweisbar<sup>66,67</sup>.

Durchgehend zeigte sich im gesamten Studienprogramm ein günstiges Sicherheitsprofil von Vedolizumab. Klinisch relevante Infusionsreaktionen waren sehr selten. In den bis heute mehr als 3000 Vedolizumab-exponierten Patienten mit einem Behandlungszeitraum von bis zu 6 Jahren kam es zu keinem Fall von PML. Begleitende Infektionen waren unter Vedolizumab in der Morbus Crohn-Studie etwas vermehrt gegenüber Plazebo nachweisbar. In der Colitis ulcerosa fand sich ein solches Signal nicht. Im Gegensatz dazu kann die anti-TNF $\alpha$ -Antikörper-Therapie zu relevanten immunsuppressiven Nebenwirkungen führen, die unmittelbar mit dem Wirkmechanismus der Substanz verbunden sind. Um hier die Datenlage noch zu verbessern läuft momentan eine Langzeitsicherheitsstudie mit Vedolizumab (Gemini LTS), die 2016 beendet werden soll.

## **Mukosaheilung unter Therapie**

Eine Abheilung der Mukosa wird als einer der wesentlichen Indikatoren für eine Beeinflussung des natürlichen Verlaufs der CED angesehen<sup>68,69</sup>. Durch die anti-TNF $\alpha$ -Antikörper Therapie wird beim Morbus Crohn in 25-45 % und bei der Colitis ulcerosa in 43-60 % eine Mukosaheilung erreicht<sup>70,71</sup>. Diese ist beim Morbus Crohn mit selteneren Krankenhausaufenthalten und Operationsraten und bei Colitis ulcerosa mit einer reduzierten Rate von Kolektomien assoziiert<sup>71</sup>. Bislang wurden keine vergleichenden Daten unter Vedolizumab gegenüber Plazebo zu Krankenhausaufenthalten oder Operationen zur Verfügung gestellt und diese Parameter wurden in den Studien nicht prospektiv definiert erfasst.

Zur Abheilung der Mukosa unter Vedolizumab lassen sich nur bei der Colitis ulcerosa Aussagen machen, da diese beim MORBUS Crohn nicht untersucht wurde. Die Mukosa-Heilungsrate („mucosal healing“), die in dieser Studie als Mayo-Score 0-1 definiert wurde



und höher als die klinischen Remissionsdaten lag, sollte in der indirekt vergleichenden Bewertung nur in der korrigierten Form (Mayo Endoskopie-Index von 0) herangezogen werden. Diese liegen dann in einer Größenordnung, wie sie auch beim Einsatz von Infliximab erreicht wurden.

## **Gleiche Effizienz von Vedolizumab bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn?**

In den vorgestellten Studiendaten scheinen die Raten für eine Therapieantwort bzw. für eine Remissionsinduktion durch Vedolizumab bei der Colitis ulcerosa zu einer klareren Separation gegenüber Placebo als beim Morbus Crohn zu führen. Dieses ist insbesondere auch in der fehlenden statistischen Signifikanz für den Abfall des CDAI um  $\geq 100$  Punkte, der als ein primäres Zielkriterium beim Morbus Crohn zur Woche 6 in GEMINI II definiert war, erkennbar. In GEMINI III, wo dies nicht das primäre Zielkriterium war, wäre eine statistische Separation erfolgt. Trotz dieser Probleme findet sich eine Evidenz, dass eine Wirkung der Substanz bei beiden Erkrankungen vorliegt, wobei zu diskutieren ist, ob der Endpunkt beim Morbus Crohn nach 6-wöchiger Therapie eventuell zu frühzeitig gewählt ist.

Möglicherweise könnte die differentielle Wirkung von Vedolizumab (der eine schwächere Wirkung der anti-TNF $\alpha$ -Antikörper bei der Colitis ulcerosa gegenüber dem Einsatz beim M. Crohn gegenüber steht) ein Hinweis auf eine biologische Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sein. Diese Diskussion könnte auch durch die überraschenden negativen Resultate einer IL-17 Blockade bei Morbus Crohn fortgeführt werden<sup>72</sup>. Auch die fehlende Effizienz einer IL-10 Therapie beim Morbus Crohn<sup>73</sup> deutet darauf hin, dass hier weniger Störungen der adaptiven Immunität pathophysiologisch relevant sind. Die genetischen Ursachenprofile der beiden Erkrankungen überlappen zwar in einem großen Maße, zeigen jedoch den Morbus Crohn als eine Erkrankung mit einer kompromittierten angeborenen Immunität und die Colitis ulcerosa als eher durch eine Fehlsteuerung der adaptiven Immunität vermittelt<sup>74</sup>. Möglicherweise ist die scheinbar schwächere Wirkung von

Vedolizumab beim Morbus Crohn aber auch auf die höhere Zahl an anti-TNF $\alpha$ -Antikörper-exponierten Patienten in der Morbus Crohn-Studie zurückzuführen. Die Zulassung von Vedolizumab ist für die Anwendung bei der Colitis ulcerosa und beim Morbus Crohn erfolgt und differenziert hier nicht.

## **Primäre Wahl von Vedolizumab oder einer anti-TNF-alpha-Antikörper Therapie?**

Die Remissionsraten und Prozente des klinischen Ansprechens in der anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie sind in Tab. 1, sowie in Abb. 2+3 den therapeutischen Ergebnissen der Vedolizumab Therapie in einem indirekten Vergleich gegenüber gestellt<sup>4,5,7,9,10,12,13,14,74,75,76,77</sup>.

Gegenüber der anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie scheint die Wirkung beim Morbus Crohn weniger ausgeprägt zu sein. Dieses war interessanterweise bereits für das Natalizumab zu beobachten, das einen langsameren Wirkungseintritt und nominell geringere Remissionsraten als Infliximab oder Adalimumab zeigte. Es ist jedoch generell zu beobachten, dass die fortschreitende Komplexität der Erkrankung, die sich mit der Krankheitsdauer durch Zerstörung der anatomischen Strukturen entwickelt<sup>78</sup>, ein wichtiger Faktor für den therapeutischen Erfolg ist. In posthoc-Analysen der großen Zulassungsstudien wurde für Adalimumab, Certolizumab pegol aber auch für Natalizumab zudem eine bessere Wirkung bei kürzerer Krankheitsdauer belegt<sup>19,20,21,22,23</sup>. Beim Infliximab erlaubt der indirekte Vergleich zwischen den Ergebnissen der ACCENT I-Studie (Krankheitsdauer 7,9 Jahre) mit der SONIC-Studie (Krankheitsdauer 2,3 Jahre) einen ähnlichen Schluss. Eine solche Analyse liegt für das Vedolizumab nicht vor<sup>9</sup>.

Der indirekte Vergleich der NNT-Analysen für anti-TNF $\alpha$ -Antikörper und für Vedolizumab unterstützt diese Einordnung von Vedolizumab (Tab. 2)<sup>4,5,7,9,10,12,13,14,75,76,77,80</sup>. Die NNTs sind für die Colitis ulcerosa für Induktion und Erhaltungstherapie vergleichbar mit anti-TNF $\alpha$ -Präparaten, unterstreichen jedoch auch die Schwachstellen der Vedolizumab-Therapie beim Morbus Crohn. Sie dokumentieren auch die sehr guten Langzeitwirkungen des Präparates

bei denjenigen Patienten, die darauf ansprechen. Die geringe Immunogenität von Vedolizumab, die wahrscheinlich mit einer Optimierung des Antikörpers durch moderne molekularbiologische Techniken zusammenhängt, könnte zu den sehr guten Erhaltungseigenschaften der Substanz beitragen. Ein ähnlich niedriges Immunogenitätsprofil weist in der anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie nur das Golimumab auf. Gleichzeitig dokumentieren die NNTs der kombinierten Induktions- und Erhaltungstherapie für alle Biologika dass auch weiterhin nur ein Teil der exponierten Patientenpopulation eine volle Effizienz der Präparate erlebt.

Unklar bleibt, warum die CRP-Spiegel im Verlauf der Vedolizumab-Therapie nicht entsprechend absanken und eine klare Verbesserung der Lebensqualität in den „patient-related outcomes“ unter Vedolizumab nicht erfolgte. Diese Fragen wären nur durch eine vergleichende Studie gegen die anti-TNF $\alpha$ -Antikörper-Therapie zu beantworten, die bislang nicht durchgeführt wurde. Eine solche vergleichende Studie wäre auch von hoher Wichtigkeit, um zu klären, ob das Therapieansprechen für die anti-TNF $\alpha$ -Antikörper bzw. die Vedolizumab-Therapie von denselben Patientenpopulationen getragen wird oder sich hier eine Komplementarität ergibt.

Durchgehend zeigte sich im gesamten Studienprogramm ein gutes Sicherheitsprofil von Vedolizumab. Signale für ein erhöhtes Malignitätsrisiko unter Vedolizumab fanden sich nicht. Klinisch relevante Infusionsreaktionen waren extrem selten. Ein schwaches Signal für ein gehäuftes Auftreten für Infektionen, auch schwerer Infektionen fand sich nur beim Morbus Crohn. Demgegenüber ist das Risiko schwerer Infektionen in der anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie bei beiden Formen der CED deutlich erhöht und im Krankheitsverlauf konstant. Daher wäre Vedolizumab eine Alternative insbesondere für diejenigen Patienten, die in der Vergangenheit ein erhöhtes Infektionsrisiko aufwiesen. Ob die mit dem Wirkungsmechanismus von Vedolizumab verbundene Unterdrückung des mukosalen Immunsystems zu seltenen neuen, bislang unbekanntem Nebenwirkungen führen kann,

werden nur große Patientenzahlen durch eine breite Anwendung in Beobachtungsstudien klären können.

## **Möglichkeiten der Effizienzsteigerung: Dosiserhöhung oder Ko-Medikation mit Immunsuppressiva?**

In der Praxis erfolgt bei vielen Patienten eine Dosiserhöhung der remissionserhaltenden anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie. Die Analyse der Induktionstherapie weist darauf hin, dass die verwendeten Dosen für einen signifikanten Teil der Patientenpopulation zu tief sind. Eine an rationalen Kriterien orientierte individuelle Dosisanpassung wurde jedoch für die anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie bislang nicht etabliert. Auch in den Induktionsstudien mit Vedolizumab wurde ersichtlich, dass ein Teil der Patientenpopulation von höheren Induktionsdosen profitieren würde. Für die Erhaltungstherapie liegen noch keine der anti-TNF $\alpha$ -Antikörper vergleichbaren Erfahrungen zur Notwendigkeit der Dosisanpassung vor. Die deutsche Zulassung für Vedolizumab erlaubt ausdrücklich die Verwendung einer erhöhten Dosis. Dabei ist eine Halbierung der Infusionsfrequenz aus pharmakologischen Gründen geeigneter als eine Dosisverdopplung, da hierdurch die Exposition des Patienten maximiert wird.

Die Durchführung einer Monotherapie wäre ohne Zweifel ein besseres Behandlungskonzept als die Notwendigkeit verschiedener Kombinationstherapien. Eine Ko-Immunsuppression mit Azathioprin steigert jedoch die Effizienz der Infliximab-Therapie beim Morbus Crohn. Posthoc-Analysen weisen auf eine ähnliche Wirkungspotenzierung bei Adalimumab beim Morbus Crohn und auch für die Colitis ulcerosa hin. Der Mechanismus ist unklar. Bislang wurde angenommen, dass die Immunogenität des Biologikums unterdrückt wird und damit der Wirkstoff langsamer abgebaut wird. Auch die Vedolizumab-Daten lassen eine gesteigerte Wirksamkeit in der Anwesenheit von Azathioprin erkennen<sup>81,82</sup>. Allerdings ist Vedolizumab nur wenig immunogen und das Vorliegen sowie ggfs. der Mechanismus einer Wirkungspotenzierung sollte in prospektiven Studien exploriert werden.

Eine Kombination einer anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie mit Vedolizumab kann ausdrücklich nicht empfohlen werden. Hierzu liegen keine Daten vor und die Sicherheitssituation für den Patienten ist schwer abschätzbar. Idealerweise sollten fünf Halbwertszeiten vergehen bevor nach der letzten anti-TNF Gabe Vedolizumab gegeben wird. In der Praxis wird dies jedoch angesichts akuter Beschwerden der Patienten häufiger unterlaufen werden. Eine solche Kombination sollte allerdings zunächst in klinischen Studien untersucht werden. Eine Studie zur Kombination von Natalizumab und Infliximab über 3 Monate bei trotz laufender IFX-Therapie noch aktiven Morbus Crohn-Patienten erbrachte keinen Anhalt für Sicherheitsprobleme, es kam aber auch zu keiner nachhaltigen Besserung, was auch mit der relativ kurzen Natalizumab-Therapie begründet sein könnte<sup>83</sup>.

## **Zukünftige Therapie-Algorithmen und Ausblick**

Die Therapie mit anti-Integrin-Molekülen, hier mit einem neuen zugelassenen Vertreter dieser Medikamentenklasse der Adhäsionshemmer, Vedolizumab, wird einen festen Platz in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen finden. Sicherlich definieren Patienten, die mit einem anti-TNF $\alpha$ -Antikörper nicht zufriedenstellend behandelt werden können, eine Gruppe, die unmittelbar von der Vedolizumab-Therapie profitieren könnte. Die Zulassung erlaubt die Anwendung jedoch auch für Patienten, die auf eine andere immunsuppressive Therapie nicht angesprochen haben („Patienten ohne ein Ansprechen oder mit Intoleranz auf konventionelle Therapien“). Hier ist das günstige Nebenwirkungsprofil der Vedolizumab-Therapie gegenüber der breiten therapeutischen Erfahrung und der nachgewiesenen positiven Beeinflussung des Langzeitverlaufs der Erkrankung (Abheilung der Mukosa, Reduktion von Komplikationen und Komorbiditäten) durch die anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie abzuwägen. Auch die in der jeweiligen Situation erforderliche Geschwindigkeit des Wirkungseintritts in der Induktion ist ein wichtiger Parameter. Mit der kommenden Verfügbarkeit der ersten anti-TNF $\alpha$ -Antikörper Biosimilars werden dann auch ökonomische Aspekte Teil des Entscheidungsprozesses werden müssen. Insbesondere

beim Morbus Crohn wäre eine vergleichende Studie hilfreich, um die Wirkungspotenz von Vedolizumab und die Effizienzpopulationen korrekt gegen die anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie abschätzen zu können. Solche Studien sollten einem cross-over-Design folgen oder gegebenenfalls eine Kombination von Vedolizumab und anti-TNF $\alpha$ -Strategien evaluieren. Langfristigere Studien zum Effekt einer Kombination von Azathioprin mit Vedolizumab fehlen, wenn auch erste Signale erahnen lassen, dass auch hier das Ansprechen eventuell über eine Reduktion der Immunogenität eher verbessert werden würde<sup>34,35</sup>. Für einen breiten Einsatz als primäres Biologikum sind Daten zur Beeinflussung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung insbesondere beim Morbus Crohn (Krankenhausaufenthalte, Operationen, Abheilung der Mukosa) ebenso unerlässlich wie die Optimierung der individuellen Dosierung zur Induktion und die Entwicklung von Biomarkern zur Therapiesteuerung.

## **Literaturverzeichnis**

1. Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980 to 1995. A prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5(2):79-84
2. Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis 1980-1995. A prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol* 1999;37:1079-1084
3. Bokemeyer B. CED-Behandlung in Deutschland. Betrachtungen zur sinnvollen Vernetzung. *Der Gastroenterologe* 2007;6 (Vol.2):447-455
4. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. 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;337:1029-1035
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65
6. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:807-817
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238
8. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885
9. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002;359 (9317):1541-1549
10. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results for the CLASSIC II trial. *GUT* 2007;56:1232-1239
11. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991-1030
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476
13. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780-787
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate- to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.e1.

15. Targan SR et al. Comparison of Remission at Week 4. The New England journal of medicine 1997;337:1029-1035
16. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: The CLASSIC-I Trial. Gastroenterol 2006;130:323-333
17. Baert F, Moortgart L, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. Gastroenterology 2010;138:463-468
18. Bokemeyer B, Helwig U, Teich N et al. TNF-alpha as induction therapy for Crohn's disease: a comparison of adalimumab and infliximab - a prospective observational study in Germany. ECCO 2014. Journal of Crohn's and Colitis Vol. 8 Supplement 1:205
19. Sandborn WJ, Colombel JF, Panes J, Scholmerich J, Mccolm J, Schreiber S. Higher remission and maintenance of response rates with subcutaneous monthly certolizumab pegol in patients with recent-onset Crohn's disease: data from precise 2. Am J Gastroenterol 2006;101:434-435
20. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF et al. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with Adalimumab: sub-analysis of charm. Gastroenterology 2007;132:A-147
21. Siegel CA, Melmed GY. Predicting Response to Anti-TNF Agents for the Treatment of Crohn's Disease. Therap Adv Gastroenterol 2009;2:245-251
22. Ananthkrishnan AN. Personalizing Therapy for Inflammatory Bowel Disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013;7:549-558
23. Spurio FF, Aratari A, Margagnoni G, Doddato M, Papi C. Early Treatment on Crohn's Disease: Do We Have Enough Evidence to Reverse the Therapeutic Pyramid? J Gastroinestin Liver Dis 2012;21:67-73
24. Gilroy L, Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease? Clinical and Experimental Gastroenterology 2014;7:163-172
25. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:987-995
26. Leung Y, Panaccione R. Anti-adhesion molecule strategies for Crohn disease. BioDrugs 2008;22:259-264
27. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of Infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. Am J Gastroenterol 2009;104:760-767
28. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab : a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:829-838



29. Milch C, Wyant T, Xu J et al. Vedolizumab, a monoclonal antibody to the gut homing  $\alpha 4\beta 7$  integrin, does not affect cerebrospinal fluid T-lymphocyte immunophenotype. *J Neuroimmunol* 2013;264:123-126
30. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN et al. International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007;132:1672-1683
31. Sandborn WJ. The future of inflammatory bowel disease therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2012;30 Suppl 3:140-144
32. Sandborn WJ; Colombel JF, Enns R et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-1925
33. FDA Drug Safety Communication: New risk factor for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (Natalizumab) [webpage on the Internet. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm>. Accessed October 30, 2013
34. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-721
35. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710
36. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002;110:673-687
37. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinmann L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992;356:63-66
38. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996;272:60-66
39. Lawrence IC. What is left when anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases fails? *World J Gastroenterol* 2014;20:1248-1258
40. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301-314
41. Ahiro S, Ohtani H, Suzuki M et al. Differential expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAdCAM-1) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pathol Int* 2002;52:367-374

42. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol* 1997;151:97-110
43. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361:2066-2078
44. Allorca M, Fiorino G, Vermeire S, Reinisch W, Cataldi F, Danese S. Blockade of lymphocyte trafficking in inflammatory bowel disease therapy: importance of specificity of endothelial target. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:885-895
45. Wyant T, Leach T, Sankoh S et al. Vedolizumab affects antibody response to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut* 2014; Published Online First: 24 April 2014. Doi:10.1136/gutjnl-2014-307127
46. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial [webpage on the Internet]. Available from [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-6736\(14\)60661-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-6736(14)60661-9). Published online May 9,2014
47. Armuzzi A, Felice C. Etrolizumab in moderate-to-severe ulcerative colitis. *Lancet* 2014; S0140-6736(14)60529-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60529-8. [Epub ahead of print]
48. Werr J, Johansson J, Eriksson E, Hedqvist P, Ruoslahti E, Lindbom L. Integrin  $\alpha 2\beta 1$  (VLA-2) is a principal receptor used by neutrophils for locomotion in extravascular tissue. *Blood* 2000;95:1804-1809
49. Pan WJ, Hsu H, Rees Wa et al. Pharmacology of AMG 181, a human anti-  $\alpha 4\beta 7$  antibody that specifically alters trafficking of gut-homing T cells. *British Journal of Pharmacology* 2013;169:51-68
50. Parikh A, Leach T, Wyant T et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflammat Bowel Dis* 2012;18:1470-1479
51. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:635-646
52. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin. *N Engl J Med* 2005;352:2499-2507
53. Gledhill T, Bodger K. New and emerging treatment for ulcerative colitis: a focus on Vedolizumab. *Biologics* 2013;7:123-130
54. Shukla R, Vender RB. Pharmacology of TNF inhibitors. Weinberg JM, Buchholz R. *TNF-alpha Inhibitors. Milestones in Drug Therapy* 2006. Springer Verlag. ISBN: 978-3-7643-7248-4.

55. Assesment Report for Simponi:EPAR – European Medicines Agency2009. [webpage on the Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000992/WC500052372.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000992/WC500052372.pdf)
56. Brandse JF, Wildenberg M, de Bruyn JR, Wolbrink G, Lowenberg M, Ponsioen C, van den Brink GR, D'Haens G: Fecal Loss of Infliximab as a Cause of Lack of Response in Severe Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2013; 144 Supplement 1: 36
57. Armuzzi A, Biancone L, Daperno M, Coli A et al. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Adalimumab in active ulcerative colitis: a “real-life” observational study. *Dig Liver dis* 2013;45:738-743
58. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95
59. Feagan B, Rutgeerts P, Sands B et al. Vedolizumab Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Results of GEMINI I a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Multicenter Phase 3 Trial. Abstract 1522, ACG Oct 2012
60. Hanauer S, Colombel JF, Feagan B et al. Vedolizumab Maintenance Therapy for Crohn's Disease: Results of GEMINI II a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Multicenter Phase 3 Trial. *The American Journal of Gastroenterology* 107;608-695
61. 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 Had Failed. *Gastroenterology* 2014.
62. Colombel JF: Adalimumab for fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-940
63. Ford AC. Efficacy of Biological Therapies in IBD: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106, 644-659
64. Lichtenstein GR, Feagan BG, Russel DC et al. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-1422
65. Burmester GR, Pannaccione R, Gordon KB, McIllraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-524

66. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390-399
67. Everett SM, Hamlin PJ. Evidence-based Use of Anti-TNF alpha Therapie in Crohn's Disease. *Frontline Gastroenterol* 2011;2:144-150
68. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007;133:412-422
69. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1194-1201
70. Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Gut* 2012;61:1619-1635
71. Chevaux JB, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos PL, Schoepfer A, Peyrin-Biroulet L. Mucosal healing with anti-TNF antibodies. *Digestion* 2012;86 Suppl. 1:16-22
72. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693-700
73. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human Interleukin 10 in Chronic Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2000;119:1461-1472
74. Geramia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:3-10
75. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85-95
76. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC et al. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250
77. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab Induces an Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257-265
78. Pariente B, Cosnes J, Danese S et al. Development of Crohn's disease digestive damage scor, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-1422
79. Sands BE. Maintenance infliximab in ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1127-1136

80. Talley NJ. An Evidence-Based Systematic Review on Medical Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106,2-25
81. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al. GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-721. Supplement
82. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013;369: 699-710. Supplement
83. Sands BE, Kozarek R, Spainhour J et al. Safety and tolerability of concurrent Natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*;13:2-11

## **Abbildungsverzeichnis:**

- Abb. 1: Wirkungsmechanismus der Adhäsionshemmer
- Abb. 2: Indirekter Vergleich der Remissionsraten bei der Colitis ulcerosa für Vedolizumab und anti-TNF $\alpha$ -Antikörper in der Remissionsinduktion und im Remissionsgesamtverlauf (Induktion und Erhaltung) in den Zulassungsstudien (Daten nach Tab. 1)
- Abb. 3: Indirekter Vergleich der Remissionsraten beim Morbus Crohn für Vedolizumab und anti-TNF $\alpha$ -Antikörper in der Remissionsinduktion und im Remissionsgesamtverlauf (Induktion und Erhaltung) in den Zulassungsstudien (Daten nach Tab. 1)
- Tab. 1: Indirekter Effizienzvergleich der klinischen Remissionsraten (ITT) von Vedolizumab zur anti-TNF $\alpha$ -Antikörpertherapie bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (ADA: Adalimumab; GOL: Golimumab; IFX: Infliximab)
- Tab. 2: NNTs für die klinische Remission in der Induktions- und Erhaltungstherapie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (ITT) (ADA: Adalimumab; GOL: Golimumab; IFX: Infliximab)

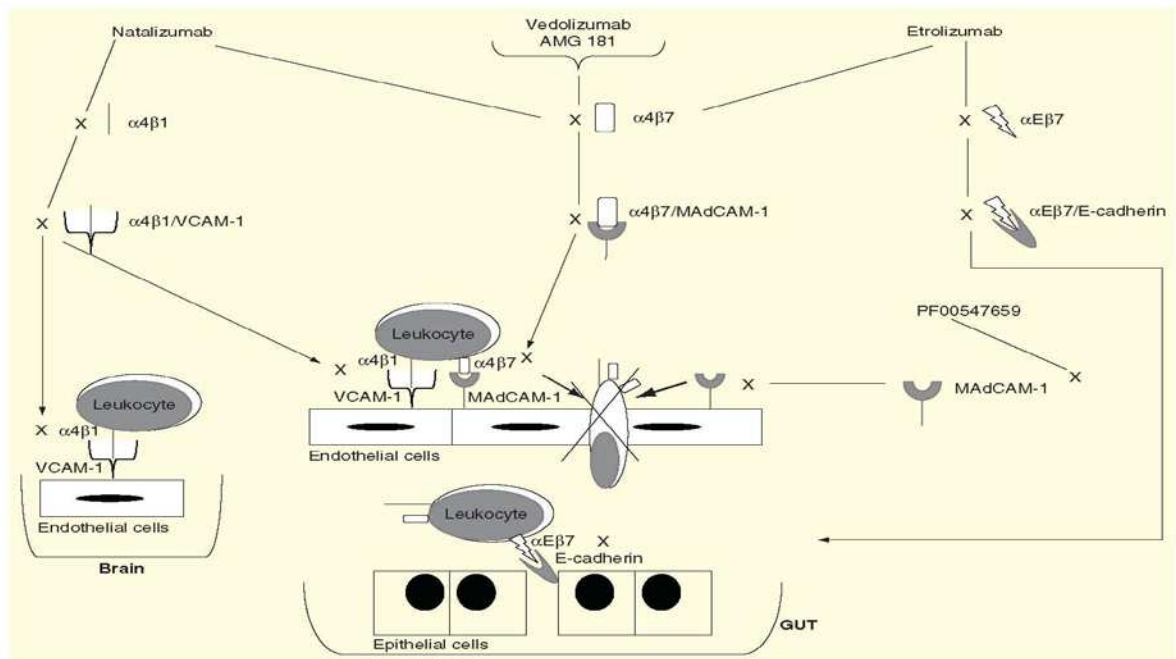


Figure 1. The different modes of action of antiadhesion molecules in inflammatory bowel diseases. MAdCAM-1: Mucosal addressin cell adhesion molecule 1.

Abb. 1: Wirkungsmechanismus der Adhäsionshemmer

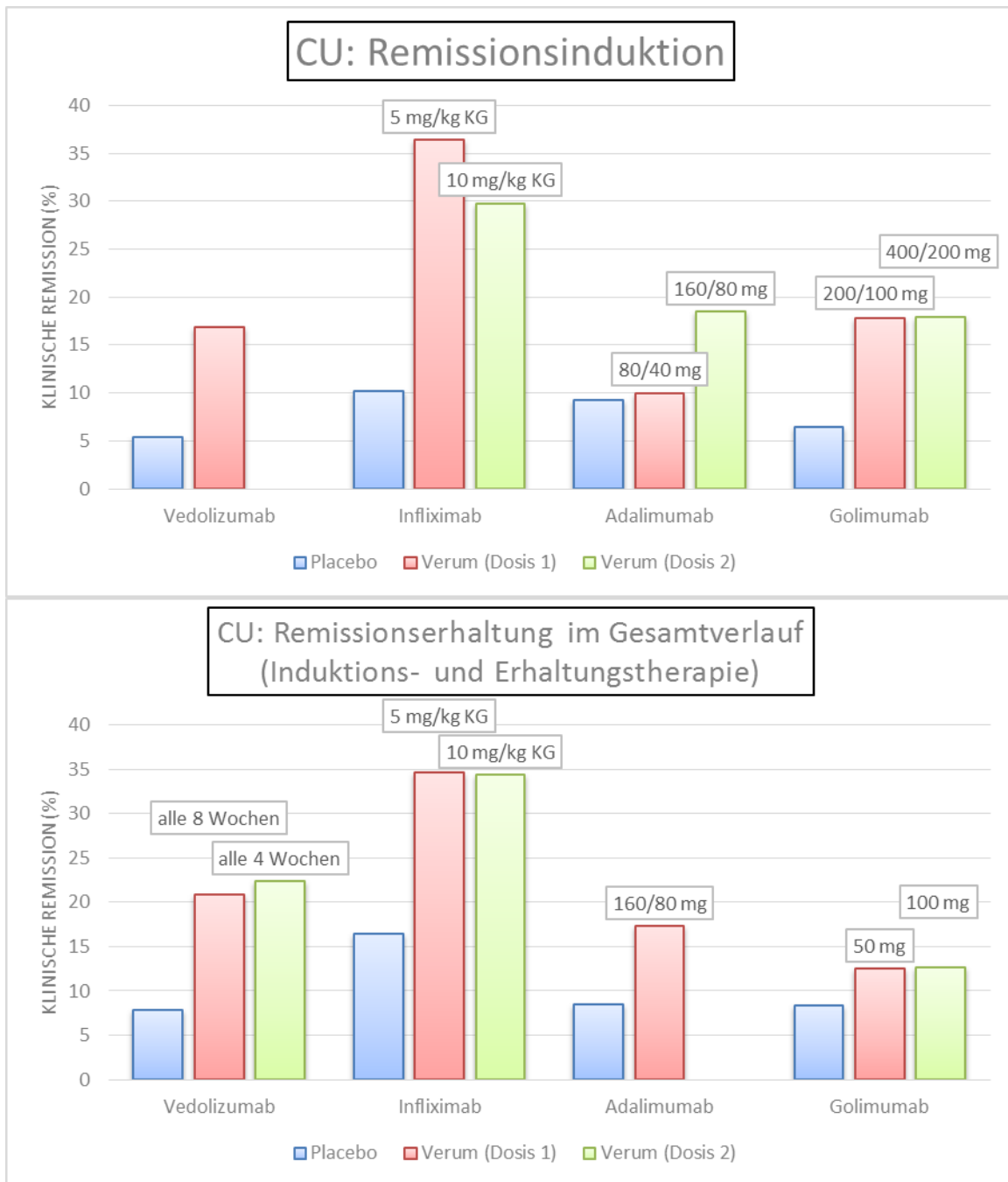


Abb. 2: Indirekter Vergleich der Remissionsraten bei der Colitis ulcerosa für Vedolizumab und anti-TNF $\alpha$ -Antikörper in der Remissionsinduktion und im Remissionsgesamtverlauf (Induktion und Erhaltung) in den Zulassungsstudien (Daten nach Tab. 1)

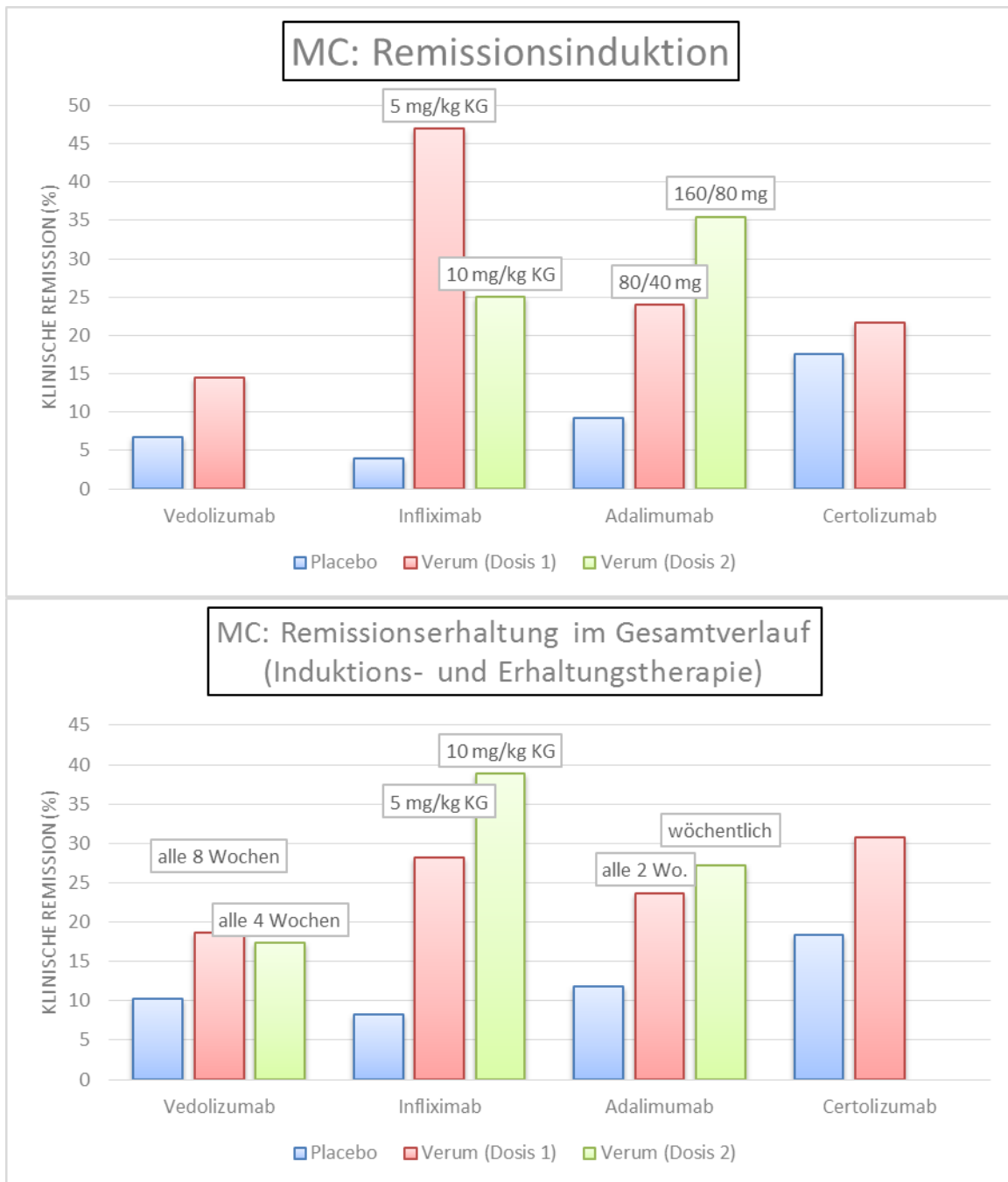


Abb. 3: Indirekter Vergleich der Remissionsraten beim Morbus Crohn für Vedolizumab und anti-TNF $\alpha$ -Antikörper in der Remissionsinduktion und im Remissionsgesamtverlauf (Induktion und Erhaltung) in den Zulassungsstudien (Daten nach Tab. 1)



<b>Biologika</b> * < 0,05 ** < 0,01	Remission (%) (vs. Plazebo) (Induktion Woche 2-8)	Remission (%), Wo. 54 (vs. Plazebo) (nur Erhaltungsphase)	Remission-Gesamtverlauf (%) (Induktion und Erhaltung)	Bemerkungen	Literatur
<b>Colitis ulcerosa</b>					
Vedolizumab:	16,9 (vs. 5,4)**				35
		43,3 (vs. 15,9)**	21,7 (vs. 7,9)	nur bei Ansprechen Woche 6	35
Infliximab:	33,1 (vs. 10,2)**		34,6 (vs. 16,5)**	ACT 1 (IFX 5 mg/kg KG)	12,14.73
Adalimumab:	18,5 (vs. 9,2)*			ADA 160/80	13
			17,3 (vs. 8,5)**	ADA 160/80	75
Golimumab:	17,8 (vs. 6,4)**				73
		33,4 (vs. 22,1)*	12,6 (vs. 8,3)	nur bei Ansprechen Wo. 6 Remission Woche 54	14
<b>Morbus Crohn</b>					
Vedolizumab:	14,5 (vs. 6,8)*	37,7 (vs. 21,6)**	18,0 (vs. 10,3)		34
	28,7 (vs. 13,0)**			zu Woche 10 – Woche 6: 19,1 (vs. 12,1)*	61
Infliximab:	33,0 (vs. 4,0)**				4
		33,5 (vs. 14,1)*	19,4 (vs. 8,2)	nur bei Ansprechen Woche 2	9
Adalimumab:	35,5 (vs. 12,2)*			ADA 160/80	16
		38,6 (vs. 11,8)**	23,8 (vs. 7,8)	bei Ansprechen Wo. 4: ADA 80/40 Remission Woche 26+56	5
Certolizumab:	21,6 (vs. 17,5)				7
		48,0 (vs. 29,0)**	30,7 (vs. 18,3)	nur 26 Wochen bei CDAI-100 Ansprechen Woche 6	74

<b>Biologika</b>	NNT-Remission (Induktion Woche 2-8)	NNT-Remission, Wo 54 (nur Erhaltungsphase)	NNT-Gesamtverlauf (Induktion und Erhaltung)	Bemerkungen	Literatur
<b>Colitis ulcerosa</b>					
Vedolizumab:	9				35
		4	7	nur bei Response Woche 6	35
Infliximab:	4		6	ACT 1 (IFX 5 mg/kg KG)	12,14,73
Adalimumab:	11			ADA 160/80	13,
			11	ADA 160/80	75
Golimumab:	9				73
		8	22	nur bei Response Woche 6 GOL 100 mg: Remission Woche 30+54	14
<b>Morbus Crohn</b>					
Vedolizumab:	13	6	13		34
	6			zu Woche 10 (NNT Woche 6: 16)	61
Infliximab:	2			IFX 5 mg/kg KG	4
		7	12	nur bei Response Woche 2	9
Adalimumab:	4			ADA 160/80	16
		4	6	nur bei Response Woche 4 ADA 80/40	5
Certolizumab:	24				7
		5	8	nur 26 Wochen bei CDAI-100 Response Woche 6	74

