

Trilogie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen – Pathogenese und medikamentöse Therapie im ganzheitlichen Konzept

C. Schäfer und E.F. Stange

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart und Medizinische Klinik I, Universitätsklinik Tübingen

Schlüsselwörter

entzündliche Darmerkrankungen – M. Crohn – Colitis ulcerosa – Pathogenese – mukosale Barriere – Therapie

Key words

inflammatory bowel diseases – Crohn's disease – ulcerative colitis – pathogenesis – mucosal barrier – therapy

Trilogie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen – Pathogenese und medikamentöse Therapie im ganzheitlichen Konzept

Der Ausgangspunkt der Pathogenese der CED, die Barriestörung, ist bisher nicht therapierbar. Ansätze mit günstiger Veränderung des Mikrobioms, beispielsweise durch Probiotika oder Stuhltransfer, können bei manchen Patienten den Krankheitsverlauf bessern, aber nicht die Erkrankung heilen. Dies gilt prinzipiell auch für alle aktuellen Therapien mit Immunsuppressiva, monoklonalen Antikörpern oder JAK-Inhibitoren. Die langfristigen klinischen Effekte sind im Vergleich zum „Hype“ und den Kosten dieser Substanzen eher bescheiden, auch wenn einzelne ansonsten therapierefraktäre Patienten durchaus profitieren.

A trilogy of inflammatory bowel disease – An integral approach to pathogenesis and medical therapy

Therapeutic correction of the barrier defect, the starting point of IBD pathogenesis, is still not feasible. Influencing the microbiome by probiotics or fecal transfer may improve the course of disease in some patients but not cure the disease. The same holds true for current therapies including immunosuppressants, monoclonal antibodies or JAK-inhibitors. Considering the hype about these drugs and their cost the therapeutic results are rather modest, even though some otherwise refractory patients may well benefit.

Einleitung

Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bleiben ein Enigma der Inneren Medizin, speziell der Gastroenterologie. Die Virus-Hepatitiden könnten durch

Impfung bzw. pangenotypische Therapie eliminiert werden, *Helicobacter pylori* ist entdeckt und auf dem Rückmarsch, während CED noch nicht einmal in Gänze verstanden sind: leider kein Virus, keine Infektion, noch nicht einmal eine richtige Autoimmunerkrankung.

Die Pathogenese ist komplex und beruht im Wesentlichen auf drei Komponenten: Mikrobiom, Schleimhautbarriere und angeborene Immunität sowie adaptive Immunität, die jeweils Therapieziele darstellen (Abb. 1). Das Mikrobiom rückte als Auslöser (nicht unbedingt Ursache) erst in den letzten Jahren in den Fokus, die Barriestörung ist schon länger bekannt und die vermutlich sekundär aktivierte, adaptive Immunität ist immer noch der zentrale therapeutische Angriffspunkt. Diese drei Ebenen sollen hier nur knapp beleuchtet werden, der Anspruch auf Vollständigkeit wird anderswo eingelöst [1].

Mikrobiom

Pathogenese

Die Idee einer bakteriellen Ursache ist so alt wie die Diagnose M. Crohn. Die Diskussion möglicher spezifische Auslöser reichte von Listerien über Masernviren bis zu *Mycobacterium paratuberculosis*. Das aktuelle Konzept eines unspezifischen „Triggers“ der Immunabwehr durch die kommensale Flora beruht auf mehreren Beobachtungen (Tab. 1). Zunächst fand sich im Tierexperiment, und zwar weitgehend unabhängig vom benutzten Modell, dass bei gnotobiotischen, sterilen Tieren eine experimentelle Colitis nicht auftrat oder weniger ausgeprägt war

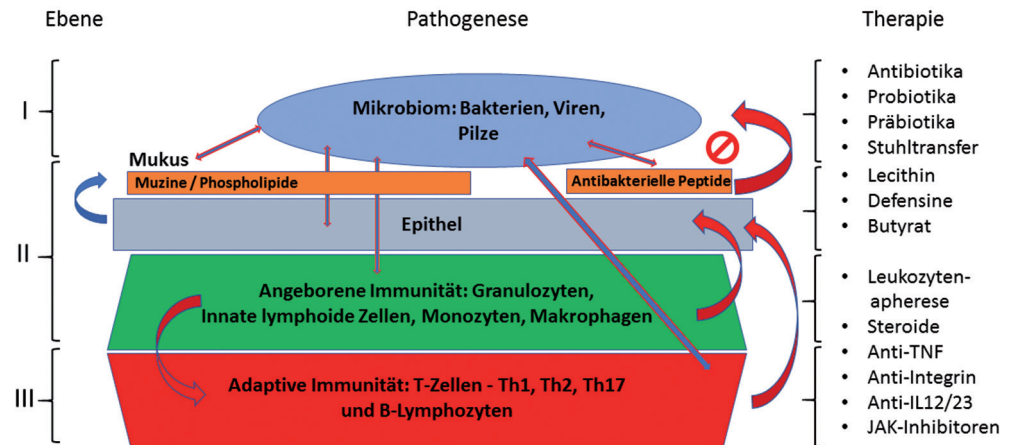


Abb. 1. Die drei Ebenen der Pathogenese und zugeordnete Therapien.

Das Darmmikrobiom ist bei CED deutlich alteriert

als bei normal besiedelten Tieren. Außerdem zeigten elegante mikroskopische Verfahren, dass bei CED der epithelnahe, normalerweise sterile Mukus bakteriell kontaminiert ist, verschiedene Keime auch das Epithel überwinden und in die Mukosa invadieren können. Zudem ist die gesamte adaptive Immunabwehr gegen die kommensale Flora gerichtet, und nicht etwa gegen körpereigene Antigene. Damit sind CED keine Autoimmunerkrankungen: anti-Pankreasantikörper bei M. Crohn und ANCA bei Colitis ulcerosa sind die Ausnahme, vermutlich Kreuzreaktionen.

Dieses Mikrobiom besteht vor allem aus der unglaublichen Zahl von 10^{14} Bakterien unterschiedlichster, überwiegend anaerober Spezies. Damit enthält der menschliche Körper ebenso viele Bakterien wie humane Zellen. Hinzu kommen verschiedene interindividuell sehr unterschiedliche Pilzspezies und natürlich enterale Viren und Bakteriophagen, sowie bereits in das Genom integrierte Viren, sogenannte HERVs. Die Frage, inwieweit dem Mikrobiom bei CED eine primäre Rolle zukommt, ist offen.

Der erste auffällige Unterschied zur normalen Flora ist bei CED eine Verminderung der bakteriellen Diversität [2]. Wer die gegenwärtige Umweltdiskussion verfolgt, kennt dieses beunruhigende Phänomen aus der gesamten Natur in ihrer Konfrontation mit der Zivilisation. Damit ist die Zahl der Spezies insbesondere bei M. Crohn deutlich reduziert, wohl aber auch bei Colitis ulcerosa. Zudem sind aber auch bestimmte

protektive Spezies vermindert, wie *Faecalibacterium prausnitzii*. Betrachtet man die Punktwolken der sogenannten Principal Components im Bakteriom, fällt eine weitgehende, aber nicht komplette Überlappung mit der normalen Situation auf [3]. Ausnahmen sind vermehrt *Hämophilus*, *Escherichia* und *Fusobakterien*, während *Bacteroides* und *Ruminococcus* eher vermindert sind: allerdings sind diese Verschiebungen abhängig von der Krankheitsaktivität. Ähnlich war die Alteration der bakteriellen Flora bei Colitis ulcerosa nur nachweisbar im Schub oder bei kurz dauernder Remission, nach längerer Remission war diese Veränderung nicht mehr zu erkennen. Außerdem wurde unter erfolgreicher Therapie mit TNF-Antikörpern eine Normalisierung des Mikrobioms beobachtet, die bei ausbleibendem Therapieerfolg nicht auftrat [4]. Nicht offensichtlich war aber eine Beziehung zwischen dem faekalen Calprotectin und dem Abstand des Mikrobioms von der gesunden Ebene [5]. Trotzdem kann man in der Zusammenschau vermuten, dass ein wesentlicher Anteil der Veränderungen auf die Entzündung zurückzuführen ist und nicht notwendigerweise diese auslöst. Zahlreiche Faktoren könnten diese Veränderungen der Bakterienarten auslösen: so fanden sich bereits bei Risikoträgern für CED-Gene auch ohne CED in Abhängigkeit vom genotypischen Risiko beispielsweise weniger *Roseburia*-Bakterien [6]. Schließlich können bereits Veränderungen allein der Stuhlkonsistenz einen ganz wesentlichen Einfluss auf

Tab. 1. Argumente für eine mikrobiomgerichtete Immunreaktion bei CED.

- Gnotobiotische Tiere refraktär gegenüber experimenteller Colitis
- CED lokalisiert in Segmenten mit höchster Bakteriendichte
- Eingeschränkte antibiotische Aktivität der Mukosa bei CED
- Diversion (Stoma) führt meist zu distaler Abheilung, Rezidiv bei Aufhebung der Diversion
- Adhärenz und abnorme Flora bei CED
- Serologische und T-Zell-Immunität gerichtet gegen bakterielle Antigene
- Risikogene Dünndarmpfad betreffen die Panethzelle: Bakterien-erkennung-NOD2, intra- (ATG16L1) und extrazelluläre Bakterienabtötung (NOD2), Zelldifferenzierung (Wnt-Signalweg TCF4, LRP6)
- Antibiotika wirksam bei Pouchitis und als Prophylaxe postoperativ nach Ileumresektion

Mikrobiomveränderungen sind wahrscheinlich nicht der primäre Auslöser der CED, können aber die Entzündung deutlich verstärken

das Mikrobiom haben [7], und damit ist auch die einfache Diarrhoe eine Fehlerquelle für Mikrobiomanalysen, die generell nicht hinreichend standardisiert und nicht immer reproduzierbar sind.

Allerdings, und dies spricht für eine primäre Rolle des Mikrobioms, lässt sich tierexperimentell durch Mikrobiomtransfer unter bestimmten Bedingungen eine Enteritis auslösen oder verschlimmern [8]. Es versteht sich von selbst, dass man diese Versuche nicht am Menschen wiederholen kann, damit bleibt die Frage der Übertragbarkeit offen. Vermutlich spielen auch mukophile Bakterien eine Rolle, die Mukus degradieren können. Interessanterweise wenden diese sich erst dem Mukus zu, wenn Ballaststoffe als ihre alternative Energiequelle in der Nahrung fehlen [9]. Ein weiterer auffälliger Befund ist die Reduktion Butyrat produzierender Bakterien, insbesondere bestimmter Clostridien, im CED-Mikrobiom (siehe unten). Eine mögliche Interpretation der Datenergebnisse wäre, dass das Mikrobiom primär durch das entzündliche Milieu verändert wird, aber diese Inflammation dann wegen der Verschiebung in Richtung „aggressiverer“ Keime verschlechtert oder verlängert wird (im Sinne eines Circulus vitiosus).

Der fäkale Mikrobiomtransfer zeigt bei der Colitis ulcerosa erste Erfolge

Konsequenz: Therapie des Mikrobioms

Eine mikrobiomgerichtete Therapie ist in vier Richtungen denkbar: Antibiotika, Probiotika, Präbiotika und Stuhltransfer. Die am besten etablierte, aber oft versäumte, Indika-

tion für ein Antibiotikum wie Metronidazol ist die postoperative Gabe über 3 Monate zur Rezidivprophylaxe [10]. Metronidazol zeigte in einer kontrollierten Studie auch eine gewisse Wirksamkeit bei aktivem Crohn, ebenso wie Rifaximin. Es ist nicht überraschend, dass diese Ergebnisse nicht in die Klinik kamen, weil eine Langzeitantibiose keine gute Lösung ist. Eine Sterilisierung des Darmlumens, die vermutlich erforderlich wäre, ist schon gar nicht dauerhaft möglich und sinnvoll. Schließlich gibt es Erfolge durch Antibiose bei perianalen Fisteln, allerdings nur kurzfristig, sowie bei Pouchitis.

Probiotika sind bei M. Crohn grundsätzlich nicht wirksam, bei Colitis ulcerosa aber sehr wohl. Hier ist *E. coli Nissle* in der Rezidivprophylaxe nach einem Schub in drei Studien mit Mesalazin vergleichbar effektiv [11]. Präbiotika sind „nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die ihren Wirt günstig beeinflussen, indem sie das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen und somit die Gesundheit des Wirts verbessern“. Diese sind meist komplexe Kohlenhydrate, aus denen z.B. kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat entstehen können (siehe unten). Bisher sind keine Präbiotika in der Therapie der CED integriert, im Gegenteil führen sogenannte „fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole“ (FODMAPs) eher zu unspezifischen Beschwerden.

Die interessanteste Applikation des „Targets Mikrobiom“ ist allerdings der Stuhltransfer mit drei von vier positiven Studien bei Colitis ulcerosa. In der Arbeit von Moayyedi [12] lag die klinische Remission bei 24% nach Stuhltransfer im Vergleich zu 5% bei Placebo, die Response bei 39 vs. 24%. Die Studie war zunächst negativ und wurde dann durch einen „Superspender“, der bei den letzten fünf Patienten zum Einsatz kam, ins Positive gedreht. Auch eine australische Studie [13] mit repetitiver Gabe einer Mixtur des Stuhls von 3 – 7 Spendern war mit einer steroidfreien Remission von 44 vs. 20% (Placebo) erfolgreich. Es wird spekuliert, dass die Diversität im Spenderstuhl für die Wirksamkeit entscheidend ist. Obwohl ästhetische und auch hygienische, aber vor allem juristische Gründe diese Therapieform komplizieren, ist der Ansatz doch bei ansonsten therapierefraktären Patienten viel-

Bei M. Crohn ist die Bildung antimikrobiell wirksamer Defensine gestört, bei C. ulcerosa die Mukusqualität gemindert

versprechend. Unklar bleibt die Dauer der Mikrobiomalteration, und vermutlich damit assoziiert, der Remission. Der relative Erfolg dieses Therapieverfahrens belegt natürlich nicht eine primäre Rolle des Mikrobioms, es lässt sich aber eine modulierende Funktion auf die Immunreaktion ableiten.

Barriere und angeborene Immunität

Pathogenese

Die entscheidende physische Mukosabarriere ist natürlich das Epithel, das bei ulcerierenden Erkrankungen wie CED partiell durchbrochen ist. Dieses bildet in Becherzellen als wichtige erste Schutzschicht eine weitere physische und chemische antibakterielle Lage, den Mukus. Dieser Schleim besteht aus einer semiliquiden lumenseitigen Schicht von 700 µm Dicke, die durch den direkten Kontakt mit dem luminalen Mikrobiom bakteriell kontaminiert ist [14].

Diese Schicht liegt auf einer weiteren sehr festen Mukuslage von 100 µm, die direkt dem Epithel anhaftet, reich an antibakteriellen Peptiden und dadurch steril ist.

Diese Peptide wurden allmählich in das Konzept der CED-Pathogenese integriert und erklären zahlreiche Aspekte, die allein auf Basis einer „Dysregulation“ der adaptiven Immunität nicht erklärbar sind [14]. Die wichtigsten antibakteriellen Peptide sind die Defensine, daneben gibt es das Cathelicidin und etliche andere, das bekannteste ist wohl das Lysozym. Die α -Defensine HD5 und HD6 werden ausschließlich durch die Panethzellen im Dünndarm synthetisiert, diese können aber auch bei CED metaplastisch im Colon vorkommen. Das Colonepithel schützt sich gegen bakterielle Invasion vorwiegend durch die β -Defensine: dauerhaft und konstitutiv wird HBD1 exprimiert, das durch Spaltung seiner Disulfidbrücken aktiviert wird [15]. Bei Infektion oder Inflammation (z.B. CED) werden die β -Defensine HBD2 und HBD3 zusätzlich induziert und in den Mukus sezerniert. Damit entsteht eine chemische antibakterielle Barriere, da die positiv geladenen Defensine (und das Cathelicidin LL37) reversibel an die negativ ge-

ladenen Muzine binden und die den Mukus penetrierenden Bakterien abtöten [16].

Bei M. Crohn des Ileums ist die Bildung beider α -Defensine HD5 und HD6 unabhängig von lokaler Entzündung vermindert [17], dies lässt sich auch schon bei älteren Kindern mit M. Crohn beobachten [18]. Zumindest teilweise kann diese Synthesestörung durch genetische Defekte der Panethzelle erklärt werden, die die intrazelluläre Bakterienerkennung (NOD2), die Degradation der Bakterien durch Autophagie (ATG16L1) und/oder die endosomale Stressreaktion (XBP1) betreffen. Eine weitere Rolle spielen Differenzierungsfaktoren aus dem Wnt-System. Durch diesen lokalisationspezifischen Defekt ist auch ersichtlich, warum manche Patienten eine Dünndarmbeteiligung haben, andere nur einen isolierten Colonbefall. Dieser ist nämlich durch einen anderen Mechanismus charakterisiert, hier ist die Bildung des konstitutiven HBD1 vermindert und die Induktion von HBD2 und HBD3 reduziert. Alle diese Defekte führen naturgemäß zu einer eingeschränkten bakteriellen Abwehr und dadurch zu einer potenziellen Keim invasion. Da Defensine auch Pilze und Viren mit Hülle abtöten können, sind die Patienten auch gegen diesen Teil des Mikrobioms weniger geschützt.

Bei Colitis ulcerosa ist demgegenüber die Defensinbildung normal und sogar adäquat induziert [14], hier liegt das Problem wohl eher in der Mukusbildung und Struktur. Wird beim Versuchstier das Mucin2-Gen ausgeschaltet, kommt es zu einer Colitis. Weite Areale der entzündeten Colonoberfläche bei Colitis ulcerosa sind mukusfrei und damit ist das Epithel direkt exponiert. Zudem ist der Mukus eher liquide und haftet damit nicht am Epithel. Ausserdem gibt es Hinweise auf einen geringeren Phospholipidgehalt im Mukus. Durch den Mukusverlust können die adäquat induzierten Defensine nicht in der Schutzschicht retiniert werden und gehen ins Lumen verloren.

Nach Überwindung des Epithels werden die Bakterien dann mit der nächsten Abwehrlinie konfrontiert, den Granulozyten, Monozyten und Makrophagen. Auch diese gehören ebenso wie die antibakteriellen Peptide zur angeborenen Immunität. Hinzu kommen innate lymphoide Zellen und dendritische Zellen, die Antigene präsentieren und damit das adaptive Immunsystem akti-

Nach wirksamen Therapieansätzen zur Verbesserung der Barrierefunktion wird noch gesucht

vieren können. Auch Granulozyten enthalten Defensine (HNP1-HNP4), die hier für die Bakterien-Degradation zuständig sind. Auch in Granulozyten sind Defekte beschrieben, die zu einer verstärkten Inflammation durch eine kompromittierte zelluläre „Defense“ beitragen könnten [19]. Zudem wurde ein Monozytendefekt bei der Aktivierung der Panethzelle gefunden. Insgesamt scheint somit beiden CED eine Barriestörung zugrunde zu liegen, die in der Pathogenese zentral und durch ihre genetische Grundlage primär zu sein scheint [20]. Auf der Grundlage von Tierexperimenten ist es wahrscheinlich, dass diese Alterationen im Defensinsystem die oben erwähnten Veränderungen des Mikrobioms nach sich ziehen oder zumindest die Zusammensetzung wesentlich steuern.

Konsequenz: Therapie der Barriere

Eine überraschende Idee zur Verbesserung der Barriere entsprang den Arbeiten aus Heidelberg zu den Phospholipiden im Mukus (s.o.). Hier wurde versucht, durch zusätzliche Gabe von oralem Lecithin, mit Freisetzung im terminalen Ileum, die Mukusstruktur bei Colitis ulcerosa zu stabilisieren. Dies gelang auch in einer ersten Phase-II-Studie [21], ließ sich dann aber in Phase III wohl nicht bestätigen. Eine andere Option zur Verbesserung der Barriere ist das Butyrat. Es wird, wie oben erwähnt, bakteriell produziert und hat eine Panazee von Effekten, neben der Energieversorgung des Epithels auch die Abdichtung von Tight-Junctions, Regulation von Makrophagen und regulatorischen T-Zellen. Vor allem aber induziert diese kurzkettige Fettsäure Defensine und Cathelicidin, vermutlich über den G-Proteinrezeptor 43. Auffälligerweise scheint das Mikrobiom bei CED relativ defizient bezüglich der Butyratproduktion, und zwar abhängig von einem bestimmten Inflammasomrezeptor [22]. Trotz dieser vielversprechenden Wirkungen waren bisher die Therapieeffekte eines butyrathaltigen Einlaufs bei Colitis ulcerosa oder Pouchitis nicht überzeugend [23].

Auch die Alternative, nämlich die Gabe oder Unterstützung von Bakterien mit hoher Butyratproduktion ist bisher nicht realisiert.

In Tübingen arbeiten wir derzeit an einem anderen Prinzip, nämlich der oralen Applikation von Defensinen zur Kontrolle der Entzündung über eine Verbesserung der antibakteriellen Barriere. Tierversuche waren in verschiedenen experimentellen Modellen erfolgreich, aber die Anwendung am Menschen bedarf natürlich einer sehr aufwändigen weiteren Entwicklungsarbeit. Die Beeinflussung der zellulären angeborenen Immunität ist so alt wie die ersten Therapieversuche bei Colitis ulcerosa durch Kortikosteroide. Diese hemmen zahlreiche Funktionen von Granulozyten und Monozyten/Makrophagen, könnten aber gerade dadurch das Überleben von Kommensalen in der Mukosa begünstigen. Vielleicht deshalb dienen Kortikosteroide bekanntlich auch nicht der Erhaltung einer Remission. Andererseits geht man davon aus, dass die Freisetzung von Proteasen u.a. Effektoren ganz wesentlich zur Gewebsdestruktion beitragen. Schließlich wurde versucht, durch Zellapherese die angeborenen Entzündungszellen aus der Zirkulation zu eliminieren und damit die Krankheitsaktivität zu verringern. Obwohl dieser Ansatz auch in Deutschland immer noch verfolgt wird [24], hat sich das Verfahren nicht durchgesetzt. Die unten genannten Antikörper gegen TNF und Integrine beeinflussen neben ihrer Wirkung auf die adaptive Immunität auch Funktion und Zahl der angeborenen Immunzellen, dies soll im folgenden Kapitel besprochen werden. Insgesamt muss leider festgestellt werden, dass Therapieansätze zur Verbesserung der Barrierefunktion bisher versagten oder die richtigen Angriffspunkte noch nicht gefunden und umgesetzt wurden.

Adaptive Immunität

Pathogenese

Ähnlich komplex wie die angeborene ist die adaptive mukosale Immunität [25]. Beide sind verschränkt aktiv, indem antigenpräsentierende Zellen über sogenannte Pathogen-associated-molecular Patterns (PAMPS, z.B. Lipopolysaccharid), die an entsprechende Toll-like- oder NOD-Rezeptoren binden, naive T-Zellen stimulieren und zu Th1- bzw. Th2-Zellen konvertieren. Dies

Moderne CED-Medikamente beeinflussen sekundäre Veränderungen der angeborenen und adaptiven Immunität

erfolgt auch durch Zytokinsekretion, wobei IL-12 in Richtung Th1 und IL-4 in Richtung Th-2 differenziert. IL-6 und IL-23 führen zur Ausbildung von Th17-Zellen, die wiederum IL-22 sezernieren, welches die Defensinproduktion steigert. Die T-Zellen der Lamina propria sind überwiegend CD4-Memory-T-Zellen, die bereits Antigen-Kontakt hatten, während die intraepithelialen meist zytotoxische CD8-Zellen sind. CD4-Helferzellen unterstützen die B-Zellen bei der Umwandlung zur Plasmazelle und deren spezifischer Antikörperproduktion im Darm mit einer Konversion von IgG zu sekretorischem IgA. Um es nicht zu einer unkontrollierten Inflammation bei andauernder Antigenkonfrontation kommen zu lassen, unterdrücken regulatorische T-Zellen die adaptive Immunabwehr, auch die innatens lymphoiden Zellen (ILC) können stark reagierende CD4-T-Zellen in Apoptose bringen. Dies wird gefördert durch anti-inflammatorische Zytokine wie IL-4 und IL-10. Nach Eindringen eines Antigens reagiert die angeborene Immunität sofort und schützt uns damit auch als Neugeborene, während die spezifische adaptive Immunität etwa 3 Tage benötigt.

Bei CED ist diese Balance einer relativen „Toleranz“ aufgehoben und es kommt, vermutlich ausgelöst durch die kontinuierliche bakterielle Invasion, zu einer massiven Induktion proinflammatorischer Zytokine: bei M. Crohn vorwiegend TNF α , Interferon- γ sowie IL-12 und IL-23 im Rahmen der Th1-Antwort. Typisch für Colitis ulcerosa ist eher eine Th2-Reaktion mittels IL-13 und IL-5 sowie IL-4. Die Aktivität der immunsuppressiven T-Regulatorzellen und von ILCs ist offenbar vermindert. Aus Makrophagen und T-Zellen stammen große Mengen von proinflammatorischem TNF α und IL-1, bis die Entzündung durch Gegenregulation bzw. Therapie wieder terminiert wird. Für den Patienten bedeutet dies die klinische Remission.

Konsequenz: Therapie der adaptiven Immunität

Streng genommen sind moderne Medikamente nicht spezifisch gegen die adaptive Immunität gerichtet, auch wenn sie ursprünglich so konzipiert waren. Sowohl bei TNF- als auch bei Integrintantikörpern lassen

sich Effekte zumindest auch auf die angeborene zelluläre Immunität nachweisen, die durchaus einen Teil der protektiven Wirkung erklären. Hier soll nur auf diese neueren Medikamente eingegangen werden (Tab. 1), die älteren Immunsuppressiva wie Azathioprin und Methotrexat oder Calcineurin-Inhibitoren sind natürlich nach wie vor wirksam und sinnvoll einzusetzen, wurden aber früher bereits ausführlich besprochen [26].

TNF-Antikörper

Ebenso wie die oben erwähnten Kortikosteroide sind TNF-Antikörper pleiotrop und neutralisieren einerseits lösliches TNF, andererseits können sie über die Bindung membranständigen TNFs sowohl Monozyten als auch T-Zellen in Apoptose bringen [27]. Das Fusionsprotein Etanercept kann nur lösliches TNF binden, nicht aber Apoptose induzieren und ist dementsprechend bei rheumatoider Arthritis wirksam, aber bei M. Crohn unwirksam. Kürzlich wurde darüber hinaus gezeigt, dass die TNF-Blockade IL-22-bindendes-Protein (IL-22-BP) herunterreguliert [28]. Dadurch bleibt IL-22, welches für die mukosale Barriere und deren antibakterielle Peptide eine wichtige Rolle spielt, ungebunden und wirksam. Somit scheint neben den oben erwähnten immunsuppressiven Mechanismen auch die Freisetzung protektiver Faktoren ein plausibler Mechanismus zu sein. Patienten mit gutem Ansprechen auf die Anti-TNF-Therapie hatten zudem eine verminderte IL-22-BP-Expression, während refraktäre Patienten durch eine erhöhte Bildung des Zytokins Oncostatin charakterisiert sind [29].

Die klinischen Wirkungen der TNF-Antikörper sind überzeugend, aber nicht überwältigend. Auf Infliximab hatten bei M. Crohn nur 58% eine „Response“, nur diese wurden weiterbehandelt und hatten zu Woche 30 in 39% eine Remission. Dies bedeutet schlicht, dass nach etwa einem halben Jahr nur 23% der Ausgangspopulation eine Remission erreichen [30]. Da die meisten Zulassungsstudien ähnlich konzipiert sind, sollten die Remissionsraten entsprechend berechnet werden, die Ergebnisse für ca. 6 Monate und 12 Monate Beobachtungsdauer sind in Tabelle 2 dargestellt. Somit zeigt sich, dass bei M. Crohn Adalimumab ähnlich

Die Chance, mit modernen CED-Medikamenten eine längere Remission zu erzielen, liegt bei ca. 20 – 30%

effektiv ist wie Infliximab [31]. Bei Colitis ulcerosa hingegen wurden mit Adalimumab und mit dem nur für diese Indikation zugelassenen Golimumab deutlich niedrigere Remissionsraten als mit Infliximab erzielt [32, 33, 34, 35].

Für Infliximab und Adalimumab stehen im Übrigen neben den Originalsubstanzen wirkungsäquivalente Biosimilars zur Verfügung, was die Therapiekosten längerfristig senken wird.

Eine nachlassende Wirkung von Infliximab oder Adalimumab kann unter Umständen auch durch ein zu rasches Absinken der Wirkstoffspiegel zwischen den Gaben bedingt sein. Bevor zu einem anderen Medikament gewechselt wird, lohnt es sich daher, den Spiegel am Ende des Intervalls zu messen. Bei subtherapeutischen, aber noch messbaren Konzentrationen des Infliximab- oder Adalimumabspiegels ist es gerechtfertigt, die Intervalle zu verkürzen [36].

Eine weitere Optimierungsstrategie ist die Kombination von Infliximab mit Azathioprin. Bei M. Crohn und C. ulcerosa zeigte die Kombination gegenüber einer Monotherapie mit Infliximab tendenziell höhere Erfolgsraten [37, 38], dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass Azathioprin die Bildung von inaktivierenden Antikörpern (Anti-Drug-Antikörper) gegen Infliximab hemmt. Bei Adalimumab hingegen, das im Gegensatz zu Infliximab eine rein humane Struktur hat, lassen sich Anti-Drug-Antikörper viel seltener nachweisen. Nur wenn dies der Fall ist, ist die zusätzliche Gabe von Azathioprin sinnvoll [39].

Antikörper gegen Integrine und IL-12/IL-23

Vedolizumab verhindert durch die Bindung an das Integrin $\alpha 4\beta 7$ die Interaktion mit Mucosal addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1) auf mukosalen Endothelien und damit die Lymphozyteninvasion [40]. Obwohl das Integrin $\alpha 4\beta 7$ auch auf Eosinophilen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen nachweisbar ist, beeinträchtigt es wohl vor allem das Einwandern von Memory-T-Zellen. Es fand sich eine positive Korrelation der $\alpha 4\beta 7$ -Expression mit dem Therapieansprechen bei Colitis ulcerosa. Allerdings ließen sich in einer kürzlich veröffentlichten

Studie keine wesentlichen Veränderungen im mukosalen T-Zell-Repertoire nachweisen, beeinträchtigt waren vor allem die Makrophagenpopulation und Mechanismen der angeborenen Immunität. Somit ist der Wirkmechanismus wesentlich komplexer als ursprünglich bei der Konstruktion dieses Antikörpers gedacht [41].

Für Vedolizumab, dessen Wirkungseintritt erst nach 6 – 14 Wochen erfolgt, gilt ähnliches wie für die TNF-Antikörper. Langzeitremissionen (bezogen auf die Ausgangsgruppe) lassen sich nur bei ca. einem Fünftel aller Crohn- oder Colitis-Patienten beobachten [42, 43]. Sollte bei diesem Medikament die Wirkung im Verlauf nachlassen, ist es sinnvoll, die Intervalle auf 6 oder 4 Wochen zu verkürzen.

Ustekinumab ist ein gegen die Untereinheit p40 der Cytokine IL-12 (bestehend aus p35/p40) und IL-23 (p19/p40) gerichteter monoklonaler Antikörper. Er neutralisiert nach Bindung deren proinflammatorische Wirkung. Der Partner von IL-12, der IL-12-Rezeptor, wird vor allem auf aktivierten T-Zellen und NK-Zellen exprimiert, aber auch auf dendritischen Zellen und B-Zellen. IL-12 induziert die Bildung von Interferon produzierenden Th1-Zellen, während IL-23 vor allem die Aktivierung von Th17-Zellen übernimmt.

Bei einer Induktionstherapie lag das klinische Ansprechen („Response“) zu Woche 6 bei ca. 34% der mit anti-TNF-Antikörpern vorbehandelten Patienten und bei 52 – 55% der TNF-naiven Patienten vs. 21 – 29% in der Placebo-Gruppe [44]. Das klinische Ansprechen zeigt sich dabei eher rasch, meist bereits nach 3 Wochen. Bei den initialen „Respondern“ fand sich eine klinische Remission in Woche 44 mit einer Erhaltungsdosis von 90 mg s.c. alle 8 oder 12 Wochen bei 53,1 bzw. 48,8% im Vergleich zu 35,9% in der Placebo-Gruppe. Maximal waren somit 29% der initialen Patientengruppe in Remission. Kürzlich vorgestellte Daten zu Colitis ulcerosa waren noch weniger eindrucksvoll.

Bisher gibt es keine systematischen Studiendaten dazu, ob die Effektivität der neueren Antikörper Vedolizumab und Ustekinumab durch Kombinationstherapien signifikant gesteigert werden kann. Auf jeden Fall treten Anti-Drug-Antikörper bei diesen beiden Substanzen deutlich seltener als bei

Tab. 2. Übersicht über Biologika/JAK-Inhibitor bei CED.

Substanz (Dosis der Erhaltungstherapie)	Wirkprinzip	Remissionsrate nach 26 – 32/nach 52 – 56 Wochen	Literatur	Wichtige Nebenwirkungen
Infliximab (5 mg/kg/8 Wo.)	TNF-Antikörper (chimärisch)	MC: 23%/17% CU: 34%/35%	[30] [32]	Infektionen (z.B. Reaktivierung einer Tbc, Hepatitis B)
Adalimumab (40 mg/2 Wo.)	TNF-Antikörper (humanisiert)	MC: 23%/21% CU: –/17%	[31] [33]	Allergische Reaktion Demyelinisierungssyndrome
Golimumab (100 mg/4 Wo.)	TNF-Antikörper (humanisiert)	MC: nicht zugelassen CU: 14%/14%	[34, 35]	Melanom, Lymphom (?), u.v.a.m.
Vedolizumab (300 mg/8 Wo.)	$\alpha_4\beta_7$ -Integrin-AK	MC: –/21% CU: –/22%	[42] [43]	Nasopharyngitis
Ustekinumab (90 mg/12 Wo.)	IL-12/23-Antikörper	MC: 29% (44 Wo.) CU: nicht zugelassen	[44]	Selten opportunist. Infektionen
Tofacitinib (10 mg/d)	JAK-Inhibitor	CU: –/23%	[45]	Herpes zoster Lipiderhöhung (LDL-C, HDL-C, Triglyceride)

Die Daten wurden den zitierten Zulassungsstudien entnommen. Die Remissionsraten wurden berechnet für die jeweilige Ausgangspopulation zu Beginn der Studie. MC = M. Crohn, CU = C. ulcerosa.

Infliximab auf und scheinen klinisch auch kaum relevant zu sein.

JAK-Inhibitoren

Neu bei Colitis ulcerosa ist jetzt der direkte JAK-Inhibitor Tofacitinib, der oral appliziert werden kann. Dieser ist breit wirksam auf alle Januskinasen (JAK), vor allem aber inhibiert er JAK1 und 3. Diese sind intrazelluläre Transkriptionsfaktoren, die die IL-2R- und auch die IL-6R-Familie einschließlich IL-12 und IL-23 aktivieren. Außerdem wurden parallel etliche andere JAK-Inhibitoren mit unterschiedlichen Spezifitäten entwickelt.

Die Daten für das kürzlich zugelassene Tofacitinib zeigten in in der Octave 1-Studie in der Induktionsphase eine Remissionsrate von 18,5% im Vergleich zu Placebo mit 8,2%, vergleichbar mit den Biologika [45]. In einer zweiten Studie (Octave 2) wurden ähnliche Ergebnisse in der Induktion erzielt. Auch hier wurden nur die Responder wieder in die Erhaltungsphase randomisiert und erreichten nach einem Jahr bei unterschiedlichen Dosierungen in 34 – 41% eine Remission. Bezogen auf die Ausgangspopulation war es allerdings nur etwa jeder vierte.

Von den anderen JAK-Inhibitoren waren Filgotinib und Upadacitinib bei M. Crohn in Phase II-Studien wirksam, die Zulassungsstudien stehen noch aus.

Fazit

Motto 1: Es gibt kein richtiges Leben im falschen (Th. W. Adorno).

Die derzeitige Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist unbefriedigend, weil sie nicht die primäre Barrierestörung [46] korrigiert, sondern nur sekundäre zelluläre Mechanismen der angeborenen und adaptiven zellulären Immunität angreift.

Motto 2: Wir müssen uns Sisyphos als einen glücklichen Menschen vorstellen (A. Camus).

Um eine Heilung der Erkrankung zu erreichen, muss der initiale und relevante Defekt korrigiert werden. Nur dann bleibt der Stein oben, aber diese Entwicklungsarbeit ist durchaus spannend und vielleicht sogar erfolgreich.

Interessenkonflikt

C. Schäfer erhielt Vortragshonorare von der Firma Janssen.

E.F. Stange erhielt Vortragshonorare und/oder Honorare für Beratertätigkeit von folgenden Firmen: Abbvie, Curevac, Falk Pharma, Ferring, Janssen, MSD, Novartis, Takeda.

Literatur

- [1] Stange EF, ed. Entzündliche Darmerkrankungen. Klinik, Diagnostik und Therapie. Erste Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2016.
- [2] Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006; 55: 205-211. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014; 15: 382-392. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Lewis JD, Chen EZ, Baldassano RN, Otley AR, Griffiths AM, Lee D, Bittinger K, Bailey A, Friedman ES, Hoffmann C, Albenberg L, Sinha R, Compher C, Gilroy E, Nessel L, Grant A, Chehoud C, Li H, Wu GD, Bushman FD. Inflammation, antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2015; 18: 489-500. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, Vázquez-Baeza Y, Walters WA, Bramer LM, D'Amato M, Bonfiglio F, McDonald D, Gonzalez A, McClure EE, Dunklebarger MF, Knight R, Jansson JK. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2017; 2: 17004. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Fu J, Gevers D, Visschedijk MC, Spekhorst LM, Alberts R, Franke L, van Dullemen HM, Ter Steege RWF, Huttenhower C, Dijkstra G, Xavier RJ, Festen EAM, Wijmenga C, Zhernakova A, Weersma RK. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018; 67: 108-119. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Van de Putte D, Falony G, Vieira-Silva S, Tito RY, Joossens M, Raes J. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates. *Gut*. 2016; 65: 57-62. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Schaubeck M, Clavel T, Calasan J, Lagkouvardos I, Haange SB, Jehmlich N, Basic M, Dupont A, Hornef M, von Bergen M, Bleich A, Haller D. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut*. 2016; 65: 225-237. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, Pudlo NA, Kitamoto S, Terrapon N, Muller A, Young VB, Henrissat B, Wilmes P, Stappenbeck TS, Núñez G, Martens EC. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*. 2016; 167: 1339-1353.e21. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995; 108: 1617-1621. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Krusis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11: 853-858. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onishi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015; 149: 102-109.e6. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389: 1218-1228. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113: 72-82.
- [15] Schroeder BO, Wu Z, Nuding S, Groscurth S, Marcinowski M, Beisner J, Buchner J, Schaller M, Stange EF, Wehkamp J. Reduction of disulphide bonds unmasks potent antimicrobial activity of human β -defensin 1. *Nature*. 2011; 469: 419-423. [CrossRef PubMed](#)
- [16] Antoni L, Nuding S, Weller D, Gersemann M, Ott G, Wehkamp J, Stange EF. Human colonic mucus is a reservoir for antimicrobial peptides. *J Crohn's Colitis*. 2013; 7: e652-e664. [CrossRef PubMed](#)
- [17] Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schröder JM, Bevins CL, Fellermann K, Stange EF. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*. 2004; 53: 1658-1664. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Haberman Y, Schirmer M, Dexheimer PJ, Karns R, Braun T, Kim MO, Walters TD, Baldassano RN, Noe JD, Rosh J, Markowitz J, Crandall WV, Mack DR, Griffiths AM, Heyman MB, Baker SS, Kellermayer R, Moulton D, Patel AS, Gulati AS, et al. Age-of-diagnosis dependent ileal immune intensification and reduced alpha-defensin in older versus younger pediatric Crohn Disease patients despite already established dysbiosis. *Mucosal Immunol*. 2018. doi: 10.1038/s41385-018-0114-4. [Epub ahead of print]. [CrossRef PubMed](#)
- [19] Hayee B, Rahman FZ, Sewell G, Smith AM, Segal AW. Crohn's disease as an immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6: 585-596. [CrossRef PubMed](#)
- [20] Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, Hampe J, Krawczak M. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet*. 2005; 6: 376-388. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Karner M, Kocjan A, Stein J, Schreiber S, von Boyen G, Uebel P, Schmidt C, Kupcinskas L, Dina I, Zuelch F, Keilhauer G, Stremmel W. First multicenter study of modified release phosphatidylcholine "LT-02" in ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled trial in mesalazine-refractory

- courses. *Am J Gastroenterol.* 2014; *109*: 1041-1051. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Tye H, Yu CH, Simms LA, de Zoete MR, Kim ML, Zakrzewski M, Penington JS, Harapas CR, Souza-Fonseca-Guimaraes F, Wockner LF, Preaudet A, Mielke LA, Wilcox SA, Ogura Y, Corr SC, Kanojia K, Kouremenos KA, De Souza DP, McConville MJ, Flavell RA, et al. NLRP1 restricts butyrate producing commensals to exacerbate inflammatory bowel disease. *Nat Commun.* 2018; *9*: 3728. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Steinhart AH, Hiruki T, Brzezinski A, Baker JP. Treatment of left-sided ulcerative colitis with butyrate enemas: a controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; *10*: 729-736. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Dignass A, Akbar A, Baumgart DC, Bommelaer G, Bouguen G, Cadot G, Gillessen A, Grimaud JC, Hart A, Hoque S, Makins R, Michiels C, Moreau J, Premchand P, Ramlow W, Schanz S, Subramanian S, von Tirpitz C, Bonaz B. Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for the treatment of therapy-refractory chronic active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2018; *53*: 442-448. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Wittig B. Adaptive Immunität. In: Stange EF (ed). *Colitis ulcerosa – Morbus Crohn*. 5. Auflage. Bremen: Unimed Verlag; 2016. p. 23-31
- [26] Herrlinger K, Fellermann K, Stange EF. Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Standards, Kontroversen und Perspektiven. *Internist (Berl).* 2014; *55*: 906-917. [CrossRef PubMed](#)
- [27] 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; *22*: 9300-9313. [CrossRef PubMed](#)
- [28] Pelczar P, Witkowski M, Perez LG, Kempski J, Hammel AG, Brockmann L, Kleinschmidt D, Wende S, Haueis C, Bedke T, Witkowski M, Krasemann S, Steurer S, Booth CJ, Busch P, König A, Rauch U, Benten D, Izbicki JR, Rösch T, et al. A pathogenic role for T cell-derived IL-22BP in inflammatory bowel disease. *Science.* 2016; *354*: 358-362. [CrossRef PubMed](#)
- [29] West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, Bullers SJ, Linggi B, Buonocore S, Coccia M, Görtz D, This S, Stockenhuber K, Pott J, Friedrich M, Ryzhakov G, Baribaud F, Brodmerkel C, Cieluch C, Rahman N, Müller-Newen G, Owens RJ, Kühl AA, et al; Oxford IBD Cohort Investigators. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Med.* 2017; *23*: 579-589. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002; *359*: 1541-1549. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007; *132*: 52-65. [CrossRef PubMed](#)
- [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; *353*: 2462-2476. [CrossRef PubMed](#)
- [33] Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012; *142*: 257-265.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [34] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; *146*: 85-95. quiz e14-e15. [CrossRef PubMed](#)
- [35] Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; *146*: 96-109.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [36] Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, Simoens S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015; *148*: 1320-1329.e3. [CrossRef PubMed](#)
- [37] 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; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; *362*: 1383-1395. [CrossRef PubMed](#)
- [38] Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; *146*: 392-400.e3. [CrossRef PubMed](#)
- [39] Ungar B, Kopylov U, Engel T, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Lang A, Williet N, Paul S, Chowers Y, Bar-Gil Shitrit A, Eliakim R, Ben-Horin S, Roblin X. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; *45*: 276-282. [CrossRef PubMed](#)
- [40] Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol.* 2018; *24*: 2457-2467. [CrossRef PubMed](#)
- [41] 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, et al. Vedolizumab is associated with changes in innate rather than adaptive immunity

- in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2019; 68: 25-39. [CrossRef PubMed](#)
- [42] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369: 711-721. [CrossRef PubMed](#)
- [43] Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369: 699-710. [CrossRef PubMed](#)
- [44] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, et al; UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1946-1960. [CrossRef PubMed](#)
- [45] Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panès J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1723-1736. [CrossRef PubMed](#)
- [46] Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 1165-1179. [CrossRef PubMed](#)



Prof. Dr. Eduard F. Stange
Medizinische Klinik I
Universitätsklinik Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen
eduard.stange@rbk.de