

CHRONISCH ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN - NEUE THERAPIEN -

**PD Dr. med. Yildiz Yildiz
Landeskrankenhaus Bregenz
9. aks Sommerschule 2015**

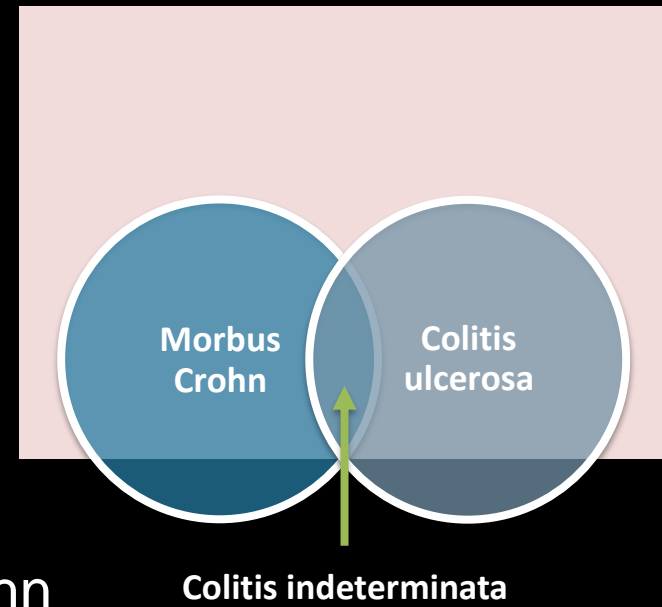
Definition

- **Englisch: inflammatory bowel disease (IBD)**
- **Chronische, in Schüben verlaufende Entzündung des Verdauungstraktes**

- **Krankheitsbilder**

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

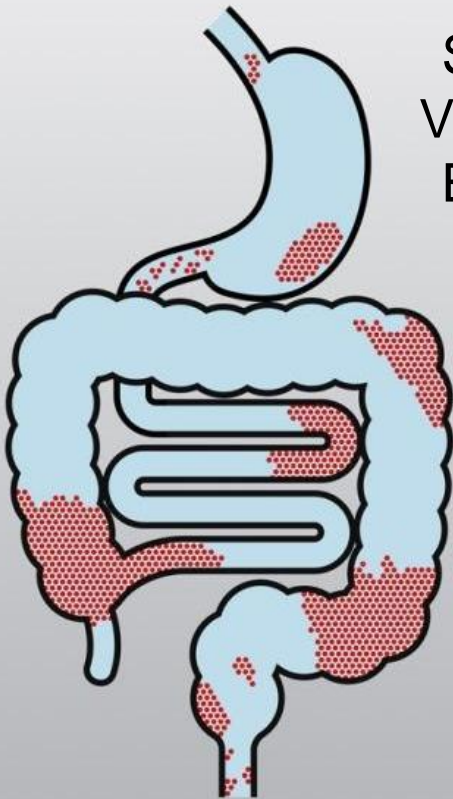
- **Colitis indeterminata:**
keine eindeutige
Unterscheidung zwischen Morbus Crohn
und Colitis ulcerosa möglich (10%)



Typische Befallsmuster

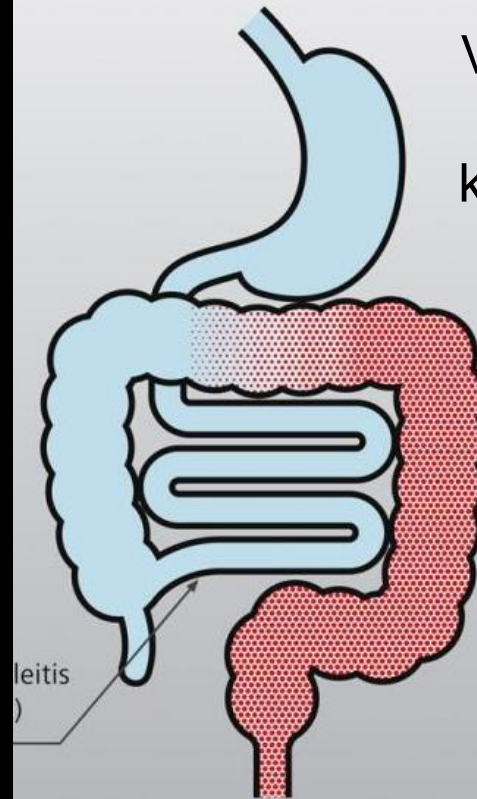
Morbus Crohn

Segmentale
Verteilung der
Entzündung



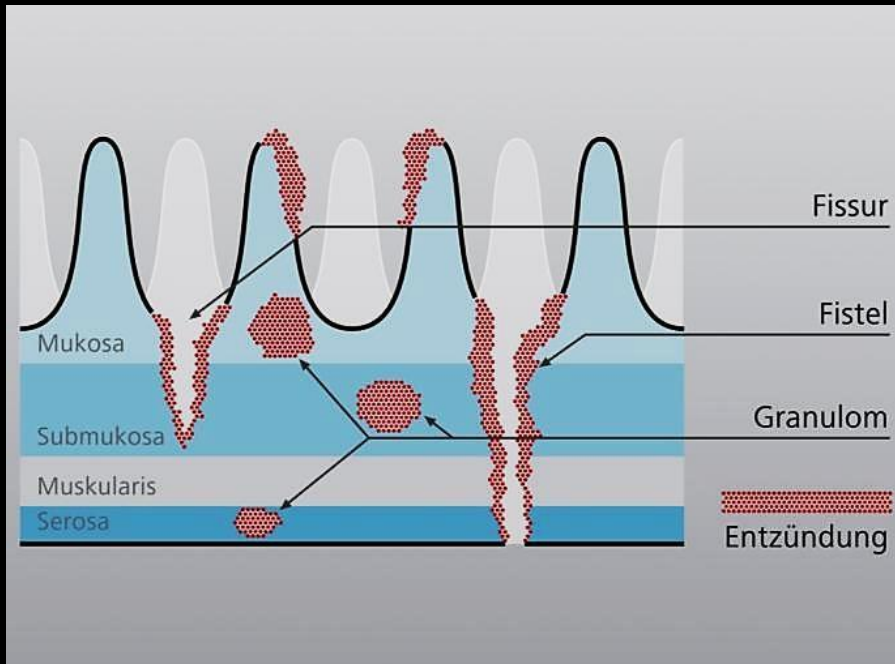
Colitis ulcerosa

Vom Enddarm
ausgehende
kontinuierliche
Entzündung

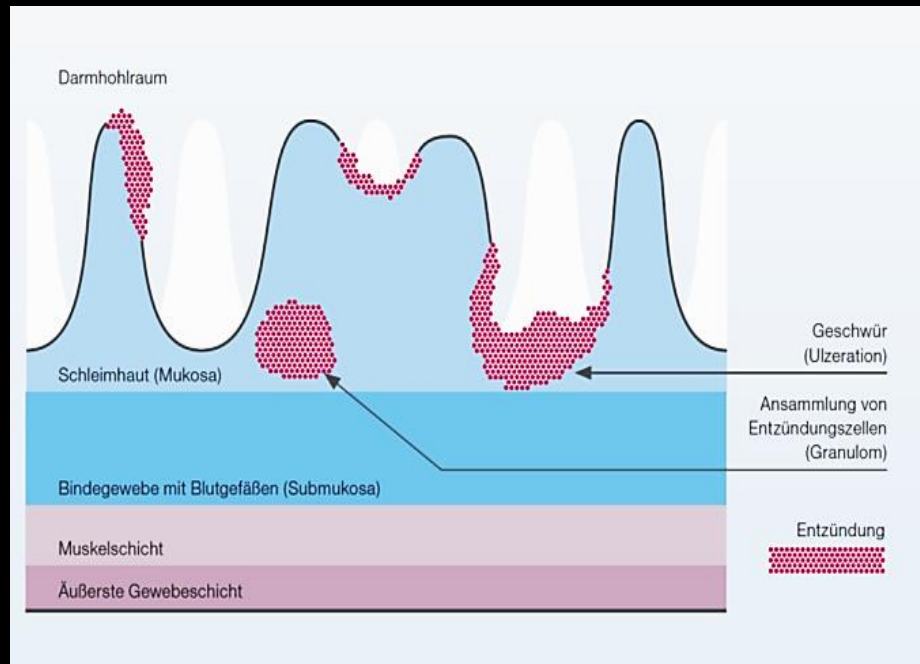


Entzündung der Darmwand

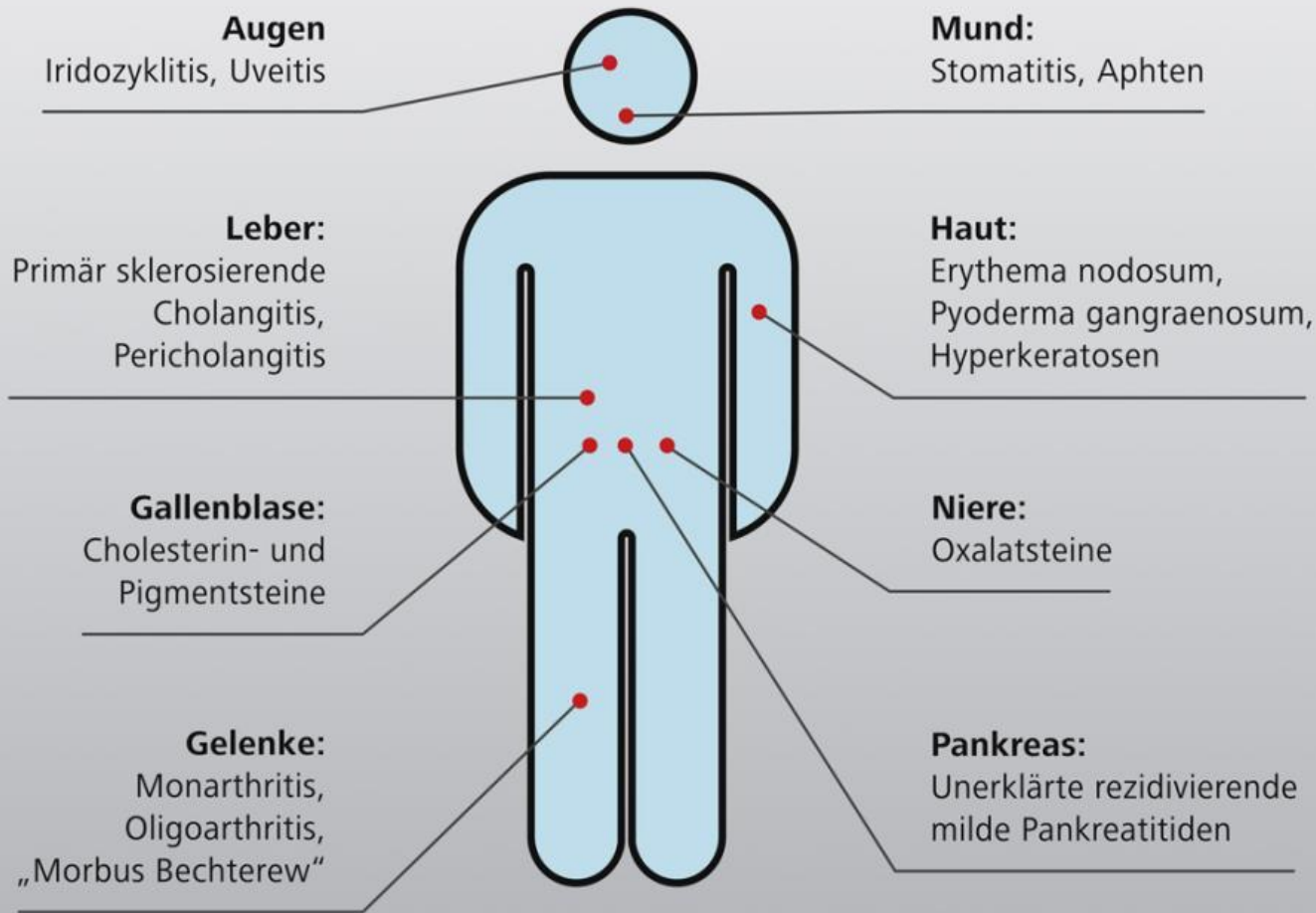
Morbus Crohn



Colitis ulcerosa



Extraintestinale Manifestationen



- Beschwerden außerhalb des Verdauungstrakts
- Können Initialsymptome sein
- Können in direktem Zusammenhang mit CED-Aktivität stehen
- Können auch unabhängig von der CED-Aktivität auftreten

Symptome

Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Breiige / flüssige Durchfälle meist ohne Blut	Kleinvolumige, blutig, schleimige Durchfälle
Bauchschmerzen, oft krampfartig, häufig im rechten Unterbauch	Bauchschmerzen, krampfartig, oft mit Stuhlentleerung, oft im linken Unterbauch
	Schmerzhafter Stuhldrang („Tenesmus“)
Befall der Afterregion („perianal“)	Blutungen aus dem After
Symptome einer Mangelversorgung mit Nährstoffen (vor allem bei MC)	
Gewichtsverlust (vor allem bei MC)	
Blutarmut, Müdigkeit und Abgeschlagenheit	

Epidemiologie

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Häufigkeit	~150.000	~168.000
Prävalenz (Betroffene pro 100.000 Einwohner)	120-200	160-250
Inzidenz (Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/J)	5 - 8	3 - 4
Altersgipfel (Hauptmanifestationsalter)	Jugendliche und junge Erwachsenen (meist zwischen 15 und 25 Jahren)	
Geschlechtsverteilung	Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen	
Geographische Unterschiede	„Nord-Süd-Gefälle“ (häufiger in Nordeuropa und Nordamerika als in Südeuropa, Südamerika, Asien und Afrika)	

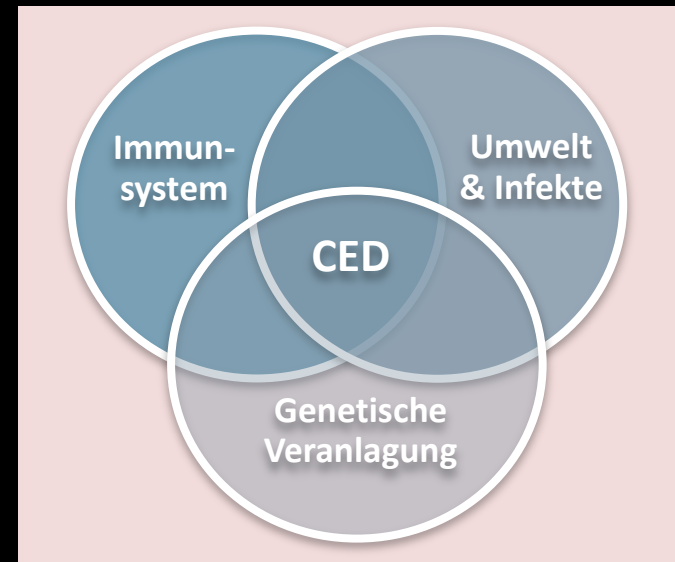
Scherer et al, Z Gastroenterol 2011
 Dignass et al, Z Gastroenterol 2011
 Hoffmann JC et al, Z Gastroenterol. 2008

Ursache

Genaue Ursache unbekannt

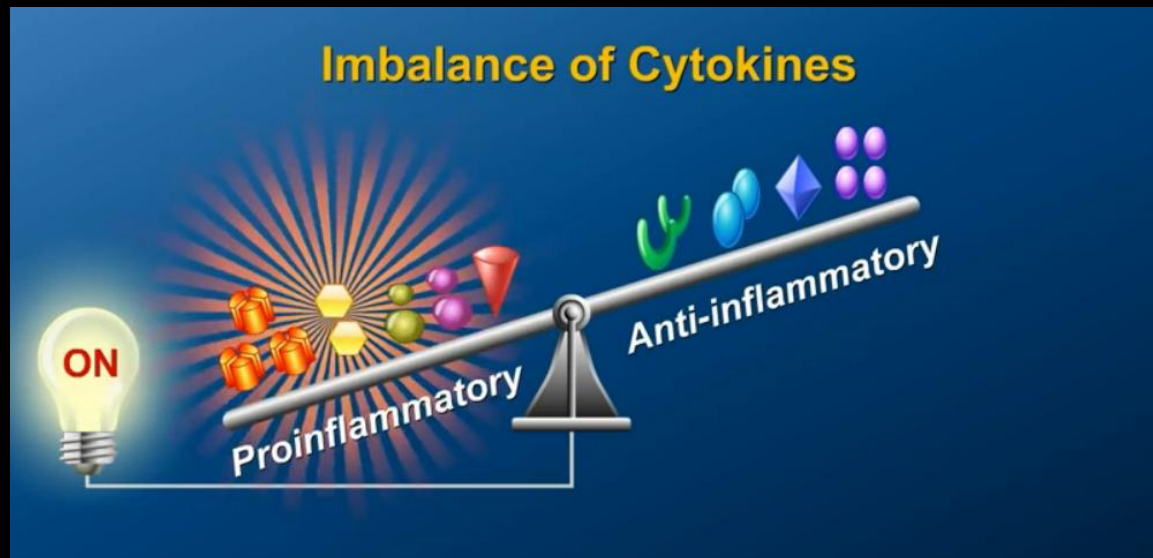
Nicht ein Auslöser, mehrere Faktoren müssen zusammenkommen (multifaktoriell)

- Erbliche Veranlagung (NOD2-Gen, CARD15; IL17REL)
- Umweltfaktoren, z.B. Infekte, Nahrungsbestandteile, Lebensstil
- Störung der Schleimhautbarriere
- Fehlleitung des Immunsystems führt zu überschießender Immunreaktion/Entzündung



Ursache

- Unbekannte Auslöser aktivieren lymphatische Zellen der Darmwand
- Bildung von Entzündungsmediatoren
- Ausbildung lokaler Gewebsschädigungen mit Erosionen, Nekrosen und Ulzerationen



Umweltfaktoren mit Einfluss auf das Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung

	Morbus Crohn		Colitis ulcerosa	
	Schutz	Risiko	Schutz	Risiko
Hoher Hygienestandard		✓		✓
Infekte/Antibiotikatherapie		✓		✓
Rauchen		✓	✓	
Appendektomie		✓	✓	
Hoher Vitamin D Status	✓			
Ballaststoffe	✓			
Depression, psychischer Stress, Schlafstörung		✓		
Orale Kontrazeptiva („Pille“)		✓		
Aspirin		✓		
Postmenopausaler Hormonersatz				✓

Diagnose

- **Basiert immer auf Ergebnissen verschiedener diagnostischer Verfahren**
- **Diagnostische Mittel**
 - Anamnese und körperliche Untersuchung
 - Laboruntersuchungen
 - Bildgebende Verfahren (z.B. Darmspiegelung und Ultraschall)
 - Histologie (Gewebeuntersuchung)
 - Aktivitätsscores (Bestimmung der Krankheitsaktivität anhand einer Skala)

Labor Stuhldiagnostik

Fäkales Calprotectin

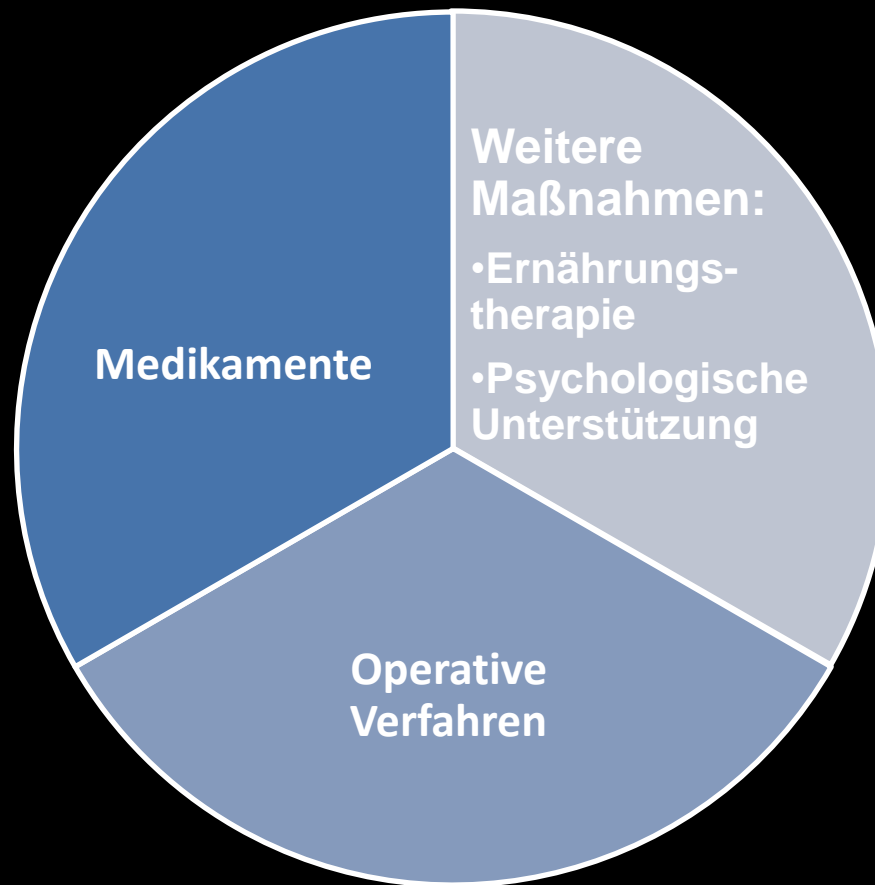
- Abgrenzung zu Darminfektionen
- Untersuchung z. B. auf
 - Yersinien
 - Campylobacter
 - pathogene Escherichia coli
 - Salmonellen
 - Shigellen
 - Clostridium-difficile-Toxin
 - Aeromonaden
 - Parasiten

- Überwachung der Entzündungsaktivität
- Marker eines zellulären entzündlichen Prozesses
- Wert zeigt das Ausmaß der entzündlichen Aktivität im Darm an
- Möglicherweise zur Rezidiv-Vorhersage bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa geeignet

Therapieziele bei CED

- **Symptomkontrolle: Rasche Besserung der Akutsymptome (Diarrhoe, Bauchschmerz, Blutung etc.)**
- **Erhalt der klinischen Remission**
- **Mukosaheilung**
- **Verhinderung von Komplikationen / Spätfolgen und damit ggf. verbundenen chirurgischen Eingriffen bzw. Krankenhauseinweisungen**
- **Senkung des Karzinomrisikos (v.a. bei Colitis ulcerosa)**
- **Erhalt/Verbesserung der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit**

Therapieoptionen CED



Probiotika

E. coli Nissle

Aminosalizylate

Mesalazin

Sulfasalazin

Olsalazin

Steroide

Prednison

Prednisolon

Methylprednison

Budesonid

Supportiva

Loperamid

Ballaststoffe

Cholestyramin

Spasmolytika

Schmerzmedikamente

Vitamine

Medikamentöse Therapie CED

Immunmodulatoren + Biologika

Azathioprin/6-MP

Tacrolimus/Cyclosporin

Adalimumab/Infliximab

Ernährungstherapie

parenteral

enteral

Antibiotika

Ciprofloxacin

Metronidazol

Rifaximin

Chirurgie

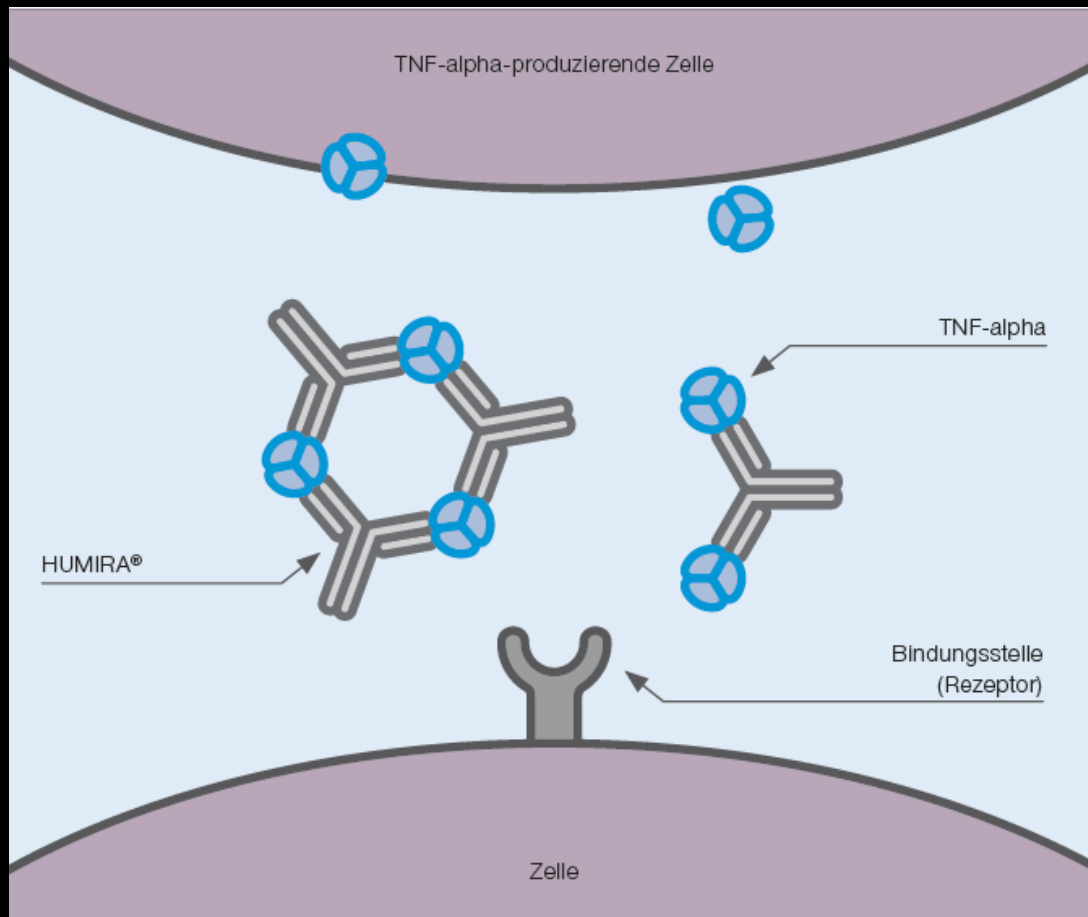
z.B. bei Stenosen, Dysplasien, Karzinom, refraktäre Verläufe, Therapienebenwirkungen

Therapeutika bei IBD

Wirkstoffgruppe	Substanzen	Mechanismus	Eigenschaften	Indikationen
Aminosalicylate (5-ASAs)	Salazopyrin	Moderate Hemmung der Freisetzung von Zytokinen und freien O ₂ -Radikalen aus Epithelzellen	<ul style="list-style-type: none"> • Freisetzung im Darm • Orale und topische Formulierungen 	UC (CD)
Steroide (CS)	Prednisolon Beclomethason Methylprednisolon Hydrocortison Budesonid	Senkt Produktion inflammatorischer Zytokine, reduziert NF-κB Aktivierung	<ul style="list-style-type: none"> • Orale, topische Formulierungen • Induktion, aber <i>nicht Erhaltung</i> der Remission • Systemische Effekte 	CD UC
Immunmodulatoren/ Immunsuppriva	Purin-Analoga (Azathioprin, 6-Mercaptopurine) Calcineurin-Hemmer (Cyclosporin A, Tacrolimus) Methotrexat	Hemmung der Purin-Synthese Anti-inflammatorisch (Hemmung der T-Zell-Proliferation, IL-2 Transkription) Generell Hemmung der Zell-Proliferation	<ul style="list-style-type: none"> • Steroid-sparender Effekt • Orale, topische, parenterale Formulierungen • Systemische Effekte 	CD und UC

Biologika bei CED

Wirkung von TNF- α -Inhibitoren am Beispiel Adalimumab



Adalimumab verbindet sich mit dem Botenstoff TNF- α und fängt ihn ab.

Das Zytokin kann nicht mehr an den Rezeptor andocken.

Der Krankheitsmechanismus ist unterbrochen, da der Rezeptor nicht aktiviert wird und kein Signal für die Entzündung gibt.

Die Entzündung kann abklingen und die Beschwerden verschwinden.

Durch die Bindung wird TNF- α „markiert“ und so vom Immunsystem als „schädlich“ erkannt und abgebaut.

Biologika bei CED

TNF- α –Antagonisten

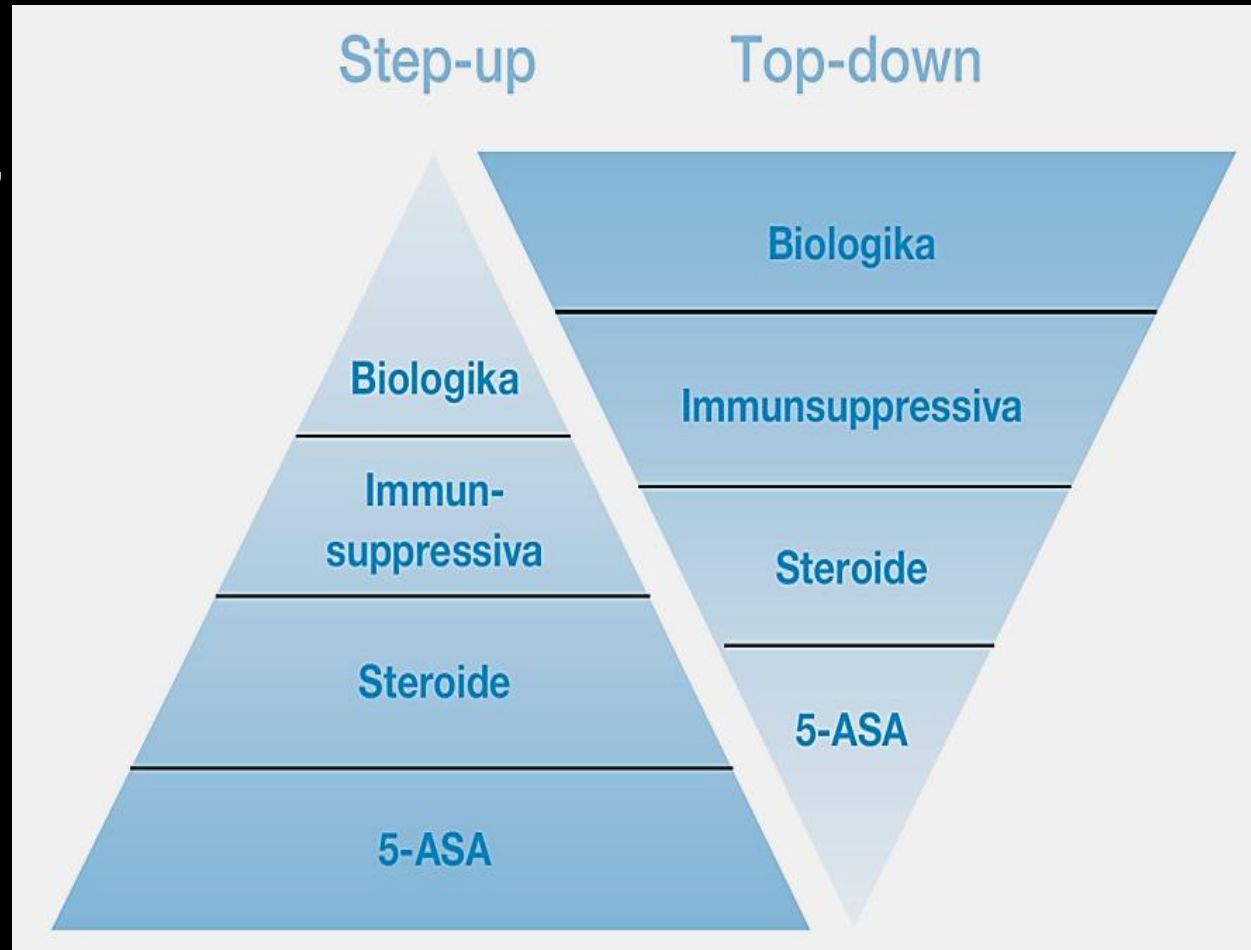
- Infliximab (Remicade®)
- Adalimumab (Humira®)
- Golimumab (Simponi®)



TNF- α : Zytokin/Signalstoff des Immunsystems, welcher bei Entzündungen eine Rolle spielt, und hauptsächlich von aktivierten Makrophagen produziert wird.

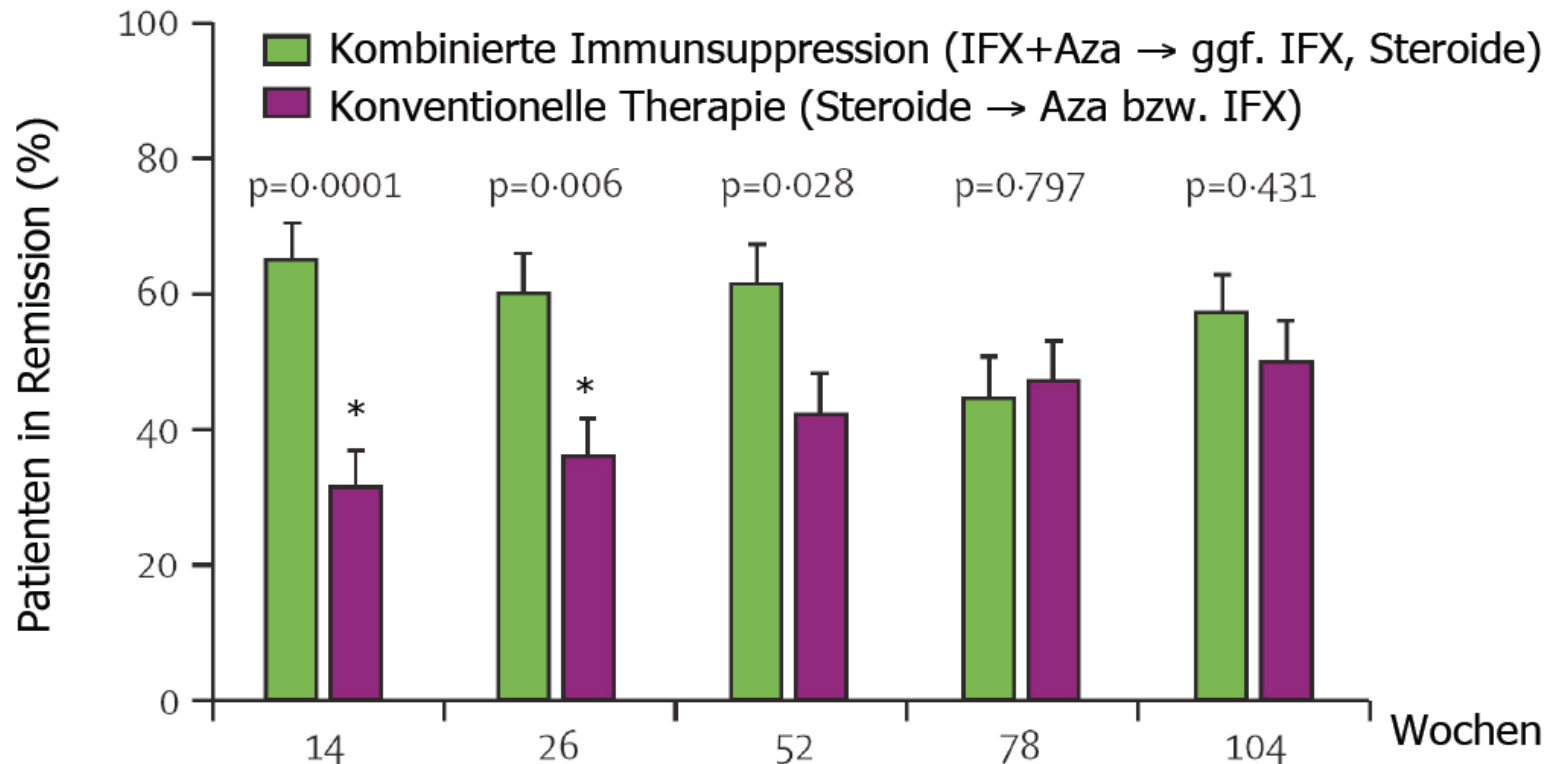
Therapiestrategien

- Individuelle, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapie, die potenziellen Nutzen und mögliche Risiken abwägt
- Konventionelle, konservative „Step-up“-Abfolge von Medikamenten
- Neuerer Ansatz: „Top-down“-Strategie mit frühzeitigem Einsatz von Biologika und Immunsuppressiva



Step-up versus Top-down

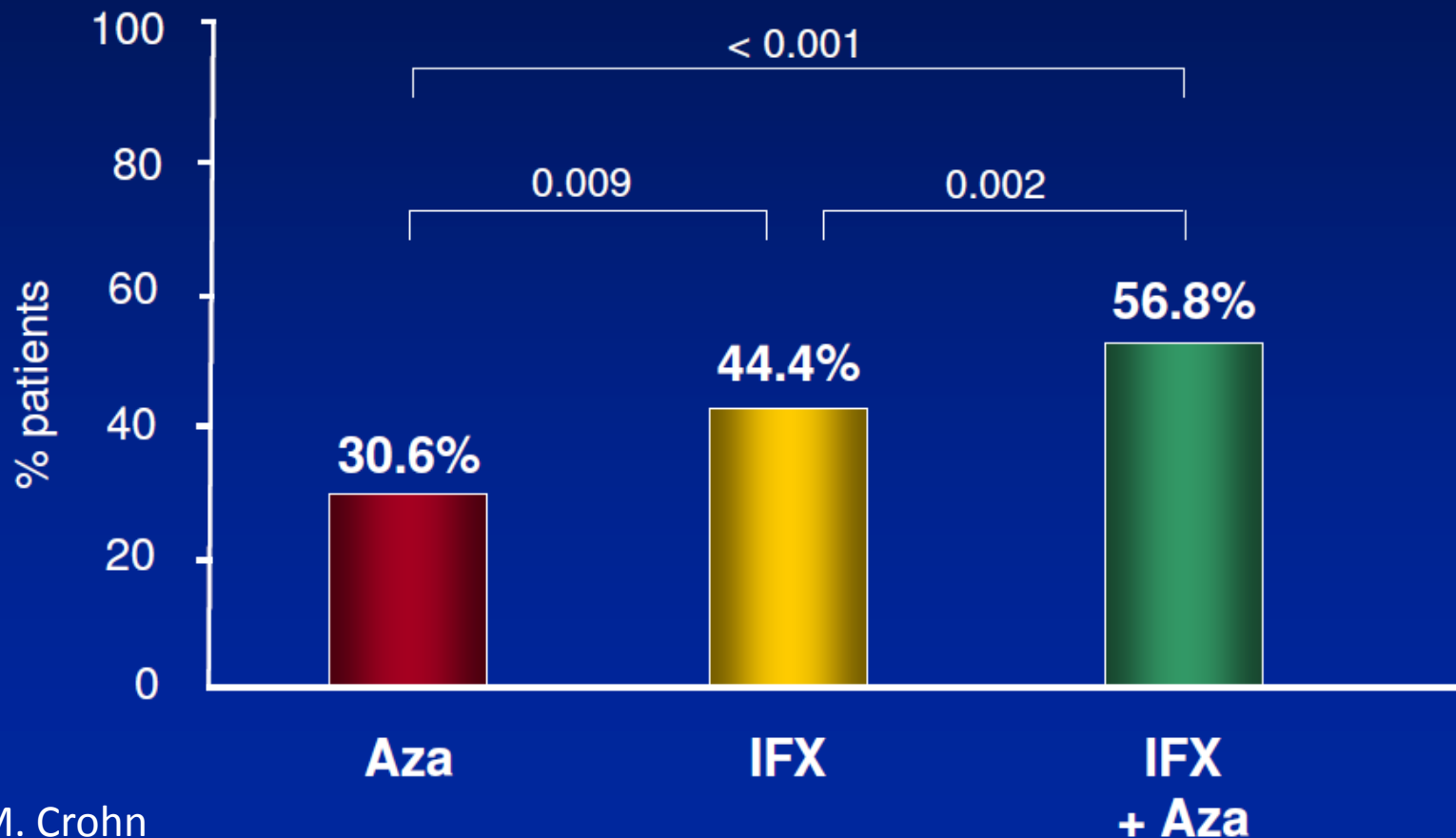
Frühe kombinierte Immunsuppression oder konventionelle Behandlung bei neu diagnostiziertem MC ? Die „Step-up versus Top-down“ Studie (II)



TOP-DOWN vs. STEP-UP

- Ergebnisse der SONIC Studie -

Steroidfreie Remission in Woche 26



M. Crohn

Anti-TNF- α Therapie

Prozentualer Wirkungsverlust

Infliximab

Adalimumab

Certolizumab

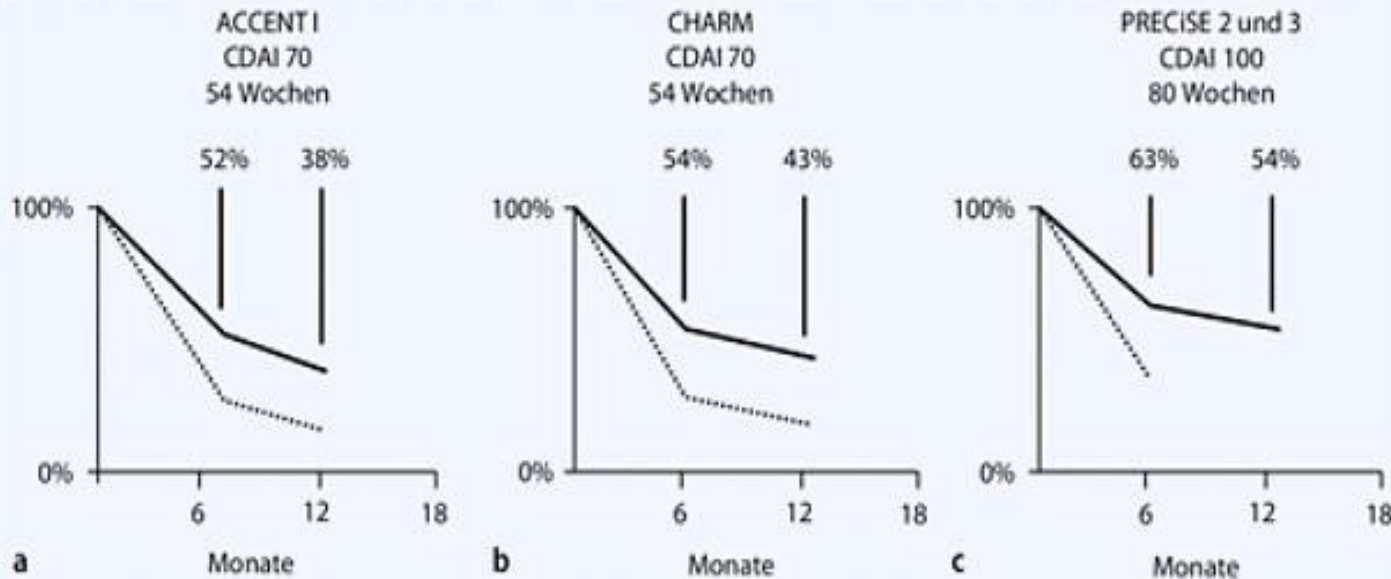


Abb. 2 ◀ Anti-TNF- α -Therapie. Prozentualer Wirkungsverlust innerhalb eines Jahres in den Phase-III-Studien mit Infliximab (**a**, ACCENT I, [12]), Adalimumab (**b**, CHARM, [6]) und Certolizumab (**c**, PRECISE 3, [19]). CDAI Crohn's Disease Activity Index; TNF Tumor-Nekrose-Faktor

Versagen der Anti-TNF- α Therapie

- **Primäres Nicht-Ansprechen (10 – 30%)**
- **Sekundärer Wirksamkeitsverlust wahrscheinlich
Zusammenhang mit niedrigen Medikamentenspiegeln
und Bildung von Antikörpern gegen die eingesetzten
TNF-Blocker Adalimumab oder Infliximab (13 – 24%).**

Monoklonaler TNF- α Antikörper Golimumab (Simponi)

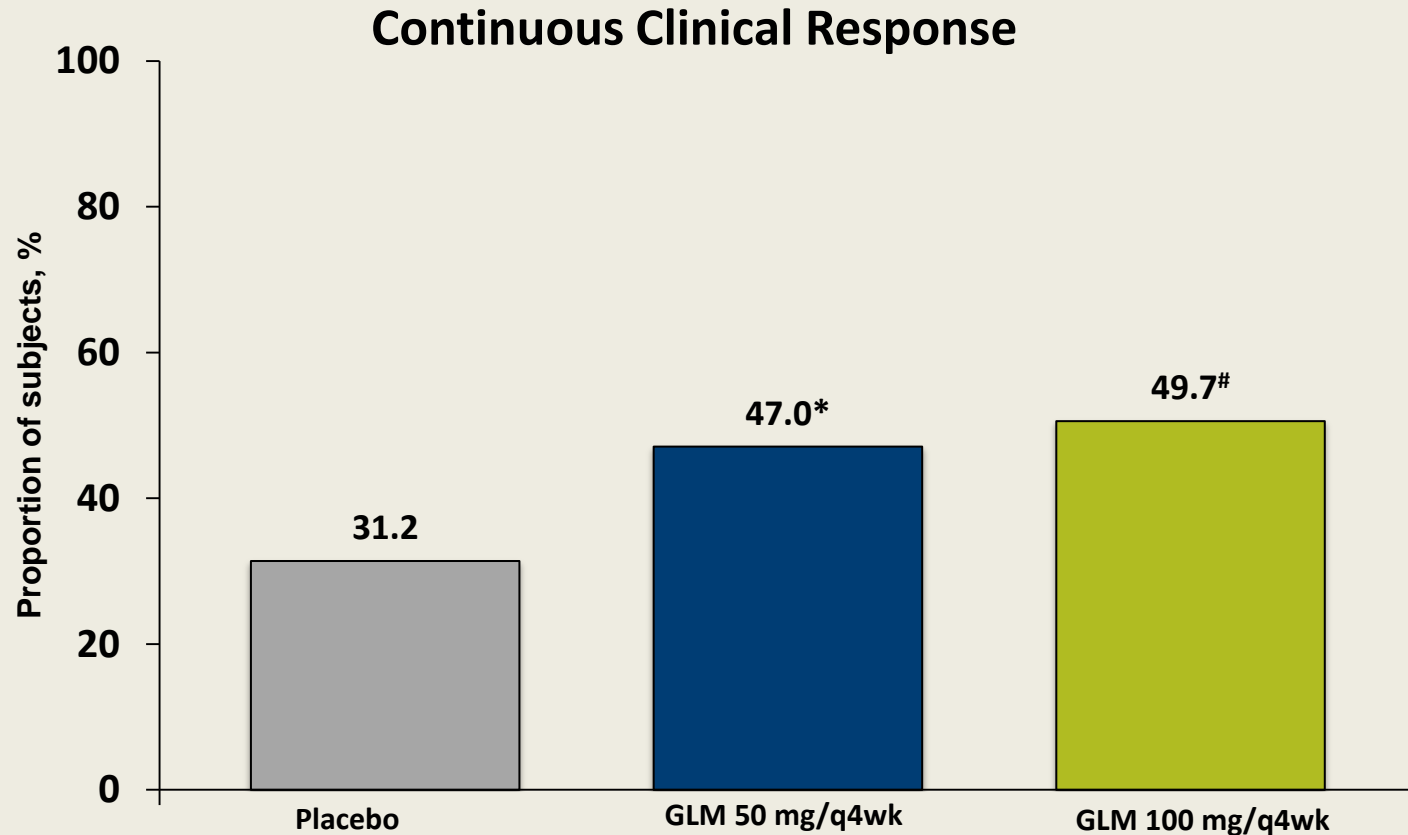
Humaner monoklonaler TNF- α -Antikörper (IgG1)

Applikation: Subkutane Selbstinjektion durch
den Patienten

Indikation Colitis ulcerosa

Mittelschwere bis schwere aktive CU bei
Nichtansprechen, Unverträglichkeit oder
Kontraindikation der konventionellen Therapie
(inkl. Steroide, 6-MP und AZA)

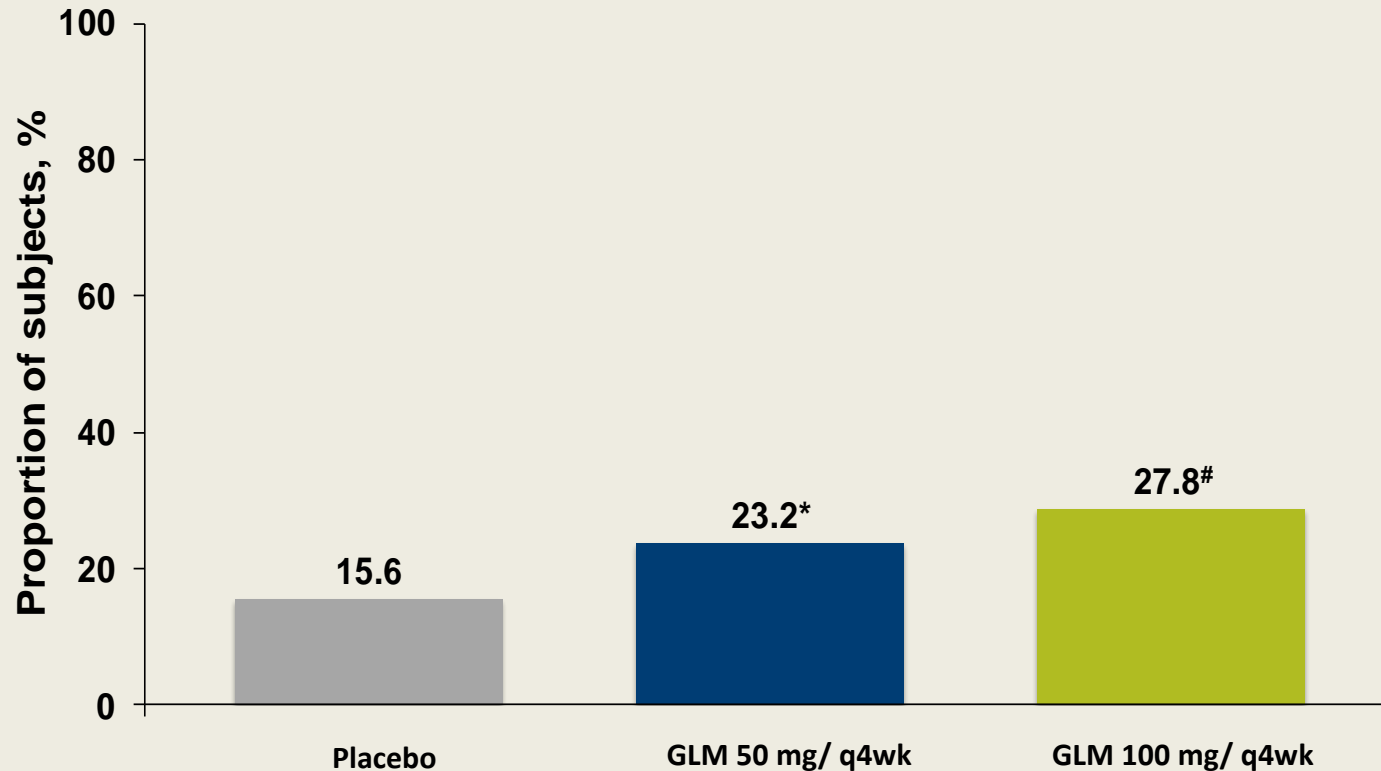
Golimumab Clinical Response



GLM=golimumab; SC=subcutaneous; q4wk=every 4 weeks

Golimumab Induction Responders

Durable Clinical Remission

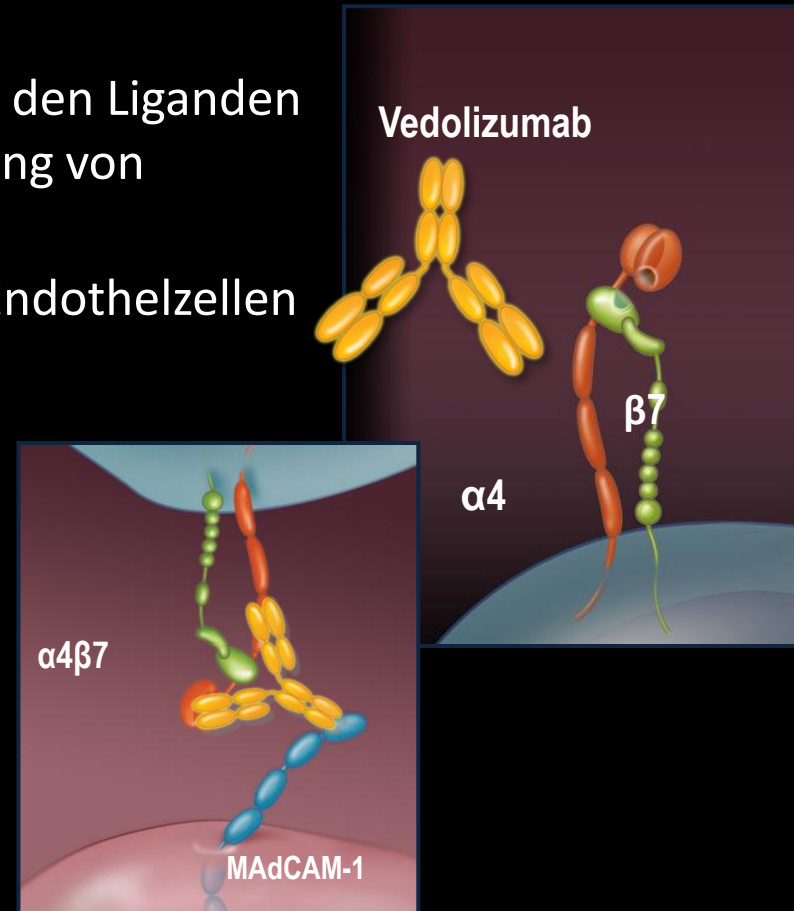


Nebenwirkungen Golimumab

	Golimumab induction only (placebo) ^{a,b}	Golimumab	
		50 mg ^a	100 mg ^a
Subjects randomized	156	154	154
Mean duration of follow-up, weeks	32.7	44.3	46.3
Mean exposure, no. of injections	8.2	11.1	11.3
≥ 1 Adverse event, n (%)	103 (66.0%)	112 (72.7%)	113 (73.4%)
Preferred terms			
Colitis, ulcerative	29 (18.6%)	27 (17.5%)	24 (15.6%)
Nasopharyngitis	11 (7.1%)	14 (9.1%)	21 (13.6%)
Headache	14 (9.0%)	12 (7.8%)	12 (7.8%)
Arthralgia	12 (7.7%)	11 (7.1%)	8 (5.2%)
Abdominal pain	4 (2.6%)	11 (7.1%)	11 (7.1%)
Upper respiratory tract infection	4 (2.6%)	8 (5.2%)	9 (5.8%)
Rash	3 (1.9%)	9 (5.8%)	7 (4.5%)
Pharyngitis	4 (2.6%)	8 (5.2%)	5 (3.2%)
Cough	5 (3.2%)	5 (3.2%)	9 (5.8%)

Blockade von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin Vedolizumab (Entyvio®)

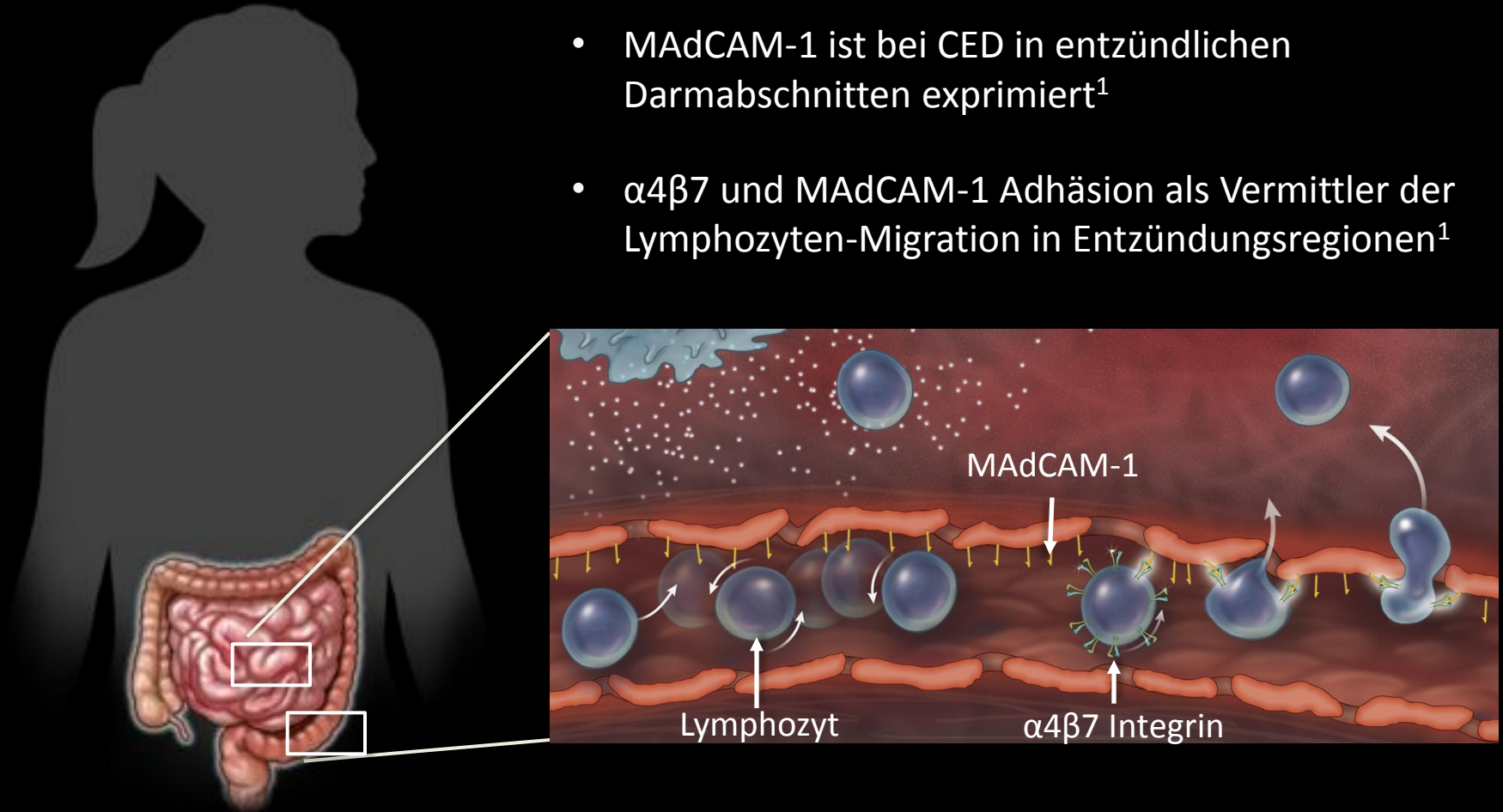
- Vedolizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an $\alpha 4\beta 7$ -Integrin bindet, das von einer bestimmten Untergruppe von Gedächtnis-T-Zellen exprimiert wird.
- Dieses Adhäsionsmolekül ist durch Bindung an den Liganden MAdCAM-1 verantwortlich für die Einwanderung von Lymphozyten speziell ins Darmgewebe.
- Die Zellen benötigen das Integrin, um an den Endothelzellen anzudocken und die Blutgefäße zu verlassen.
- Verhindert folgende Mechanismen:
 - komplement-vermittelte Zytotoxizität
 - Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
 - Freisetzung von Zytokinen



Lymphozyten-Migration in GI-Mukosa

Zentrale Rolle von $\alpha 4\beta 7$ -Integrin und MAdCAM-1

- MAdCAM-1 ist bei CED in entzündlichen Darmabschnitten exprimiert¹
- $\alpha 4\beta 7$ und MAdCAM-1 Adhäsion als Vermittler der Lymphozyten-Migration in Entzündungsregionen¹

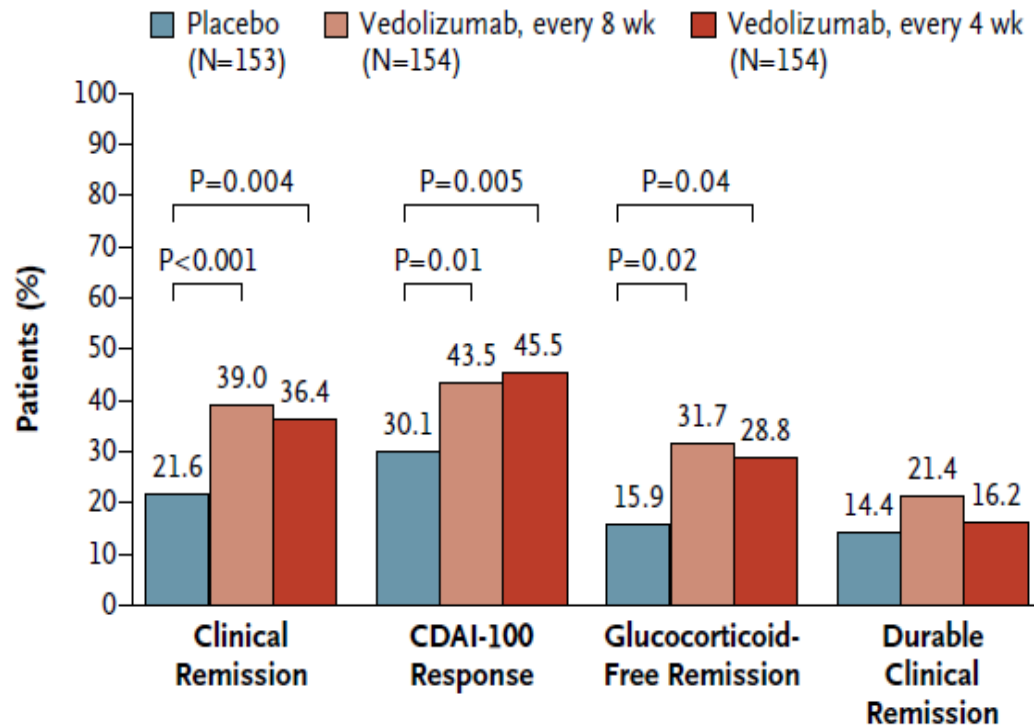


1. Briskin M, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol.* 1997;151(1):97-110.

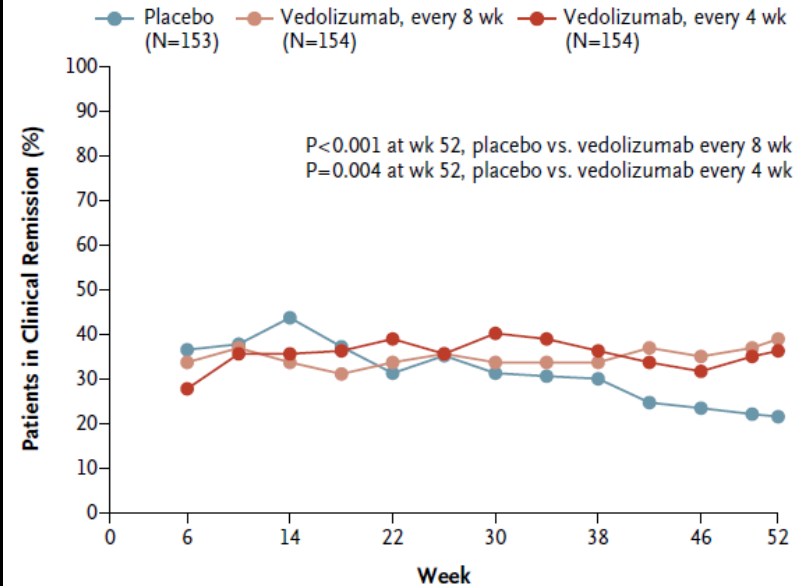


Vedolizumab bei M. Crohn

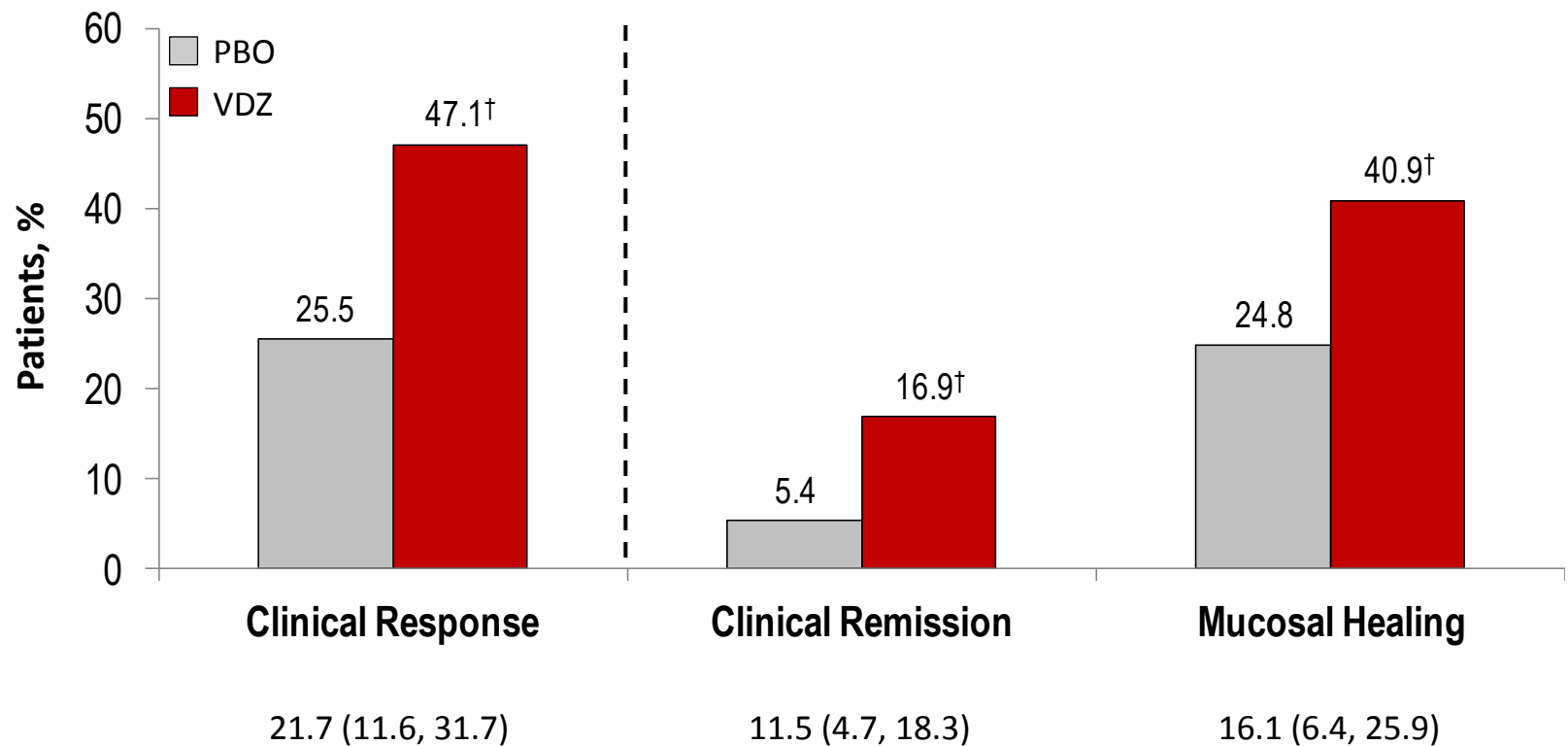
A



B

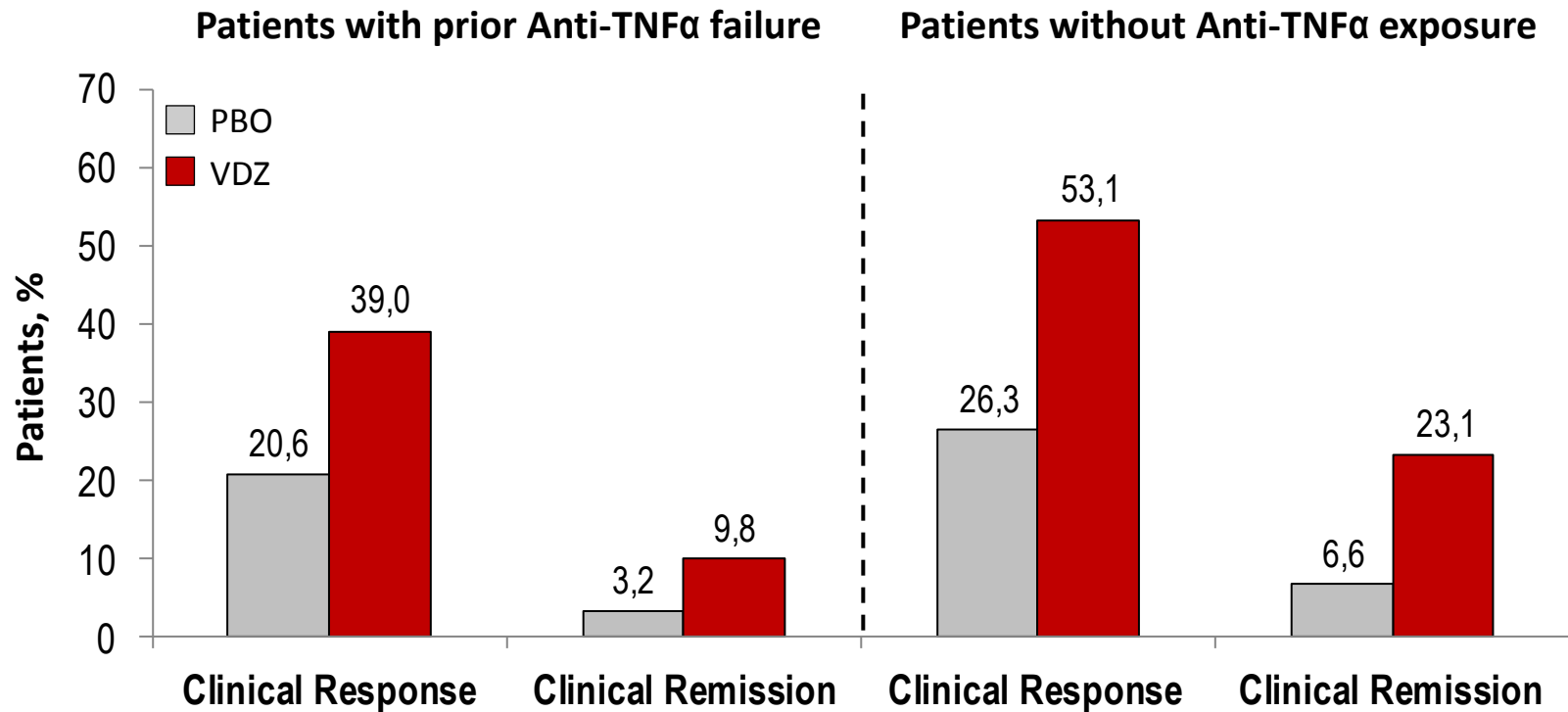


Vedolizumab nach 6 Wo bei Colitis ulcerosa



Vedolizumab

TNF α -Versager versus-naiv



Vedolizumab Nebenwirkungen

Preferred Term, n (%)	Placebo (n=189)	Vedolizumab (n=519)
Subjects with at least 1 infection	43 (23)	161 (31)
Nasopharyngitis	12 (6)	45 (9)
Upper respiratory tract infection	9 (5)	39 (8)
Influenza	4 (2)	15 (3)
Herpes simplex	1 (<1)	12 (2)
Sinusitis	1 (<1)	7 (1)
Pharyngitis	0	7 (1)
Viral infection	1 (<1)	5 (<1)
Viral upper respiratory tract infection	0	5 (<1)
Bronchitis	2 (1)	4 (<1)
Clostridial infection	2 (1)	4 (<1)

Table 2. Adverse Events Affecting at Least 5% of Patients Who Received Vedolizumab.*

Event	Placebo (N = 301)	Vedolizumab (N = 814)
	no. (%)	
Adverse event		
Crohn's disease exacerbation	65 (21.6)	164 (20.1)
Arthralgia	40 (13.3)	110 (13.5)
Pyrexia	40 (13.3)	103 (12.7)
Nasopharyngitis	24 (8.0)	100 (12.3)
Headache	47 (15.6)	97 (11.9)
Nausea	30 (10.0)	90 (11.1)
Abdominal pain	39 (13.0)	79 (9.7)
Upper respiratory tract infection	17 (5.6)	54 (6.6)
Fatigue	14 (4.7)	53 (6.5)
Vomiting	23 (7.6)	49 (6.0)
Back pain	12 (4.0)	38 (4.7)
Any serious adverse event	46 (15.3)	199 (24.4)
Any serious infection†	9 (3.0)	45 (5.5)
Any cancer‡	1 (0.3)	4 (0.5)

Zusammenfassung Therapie Vedolizumab

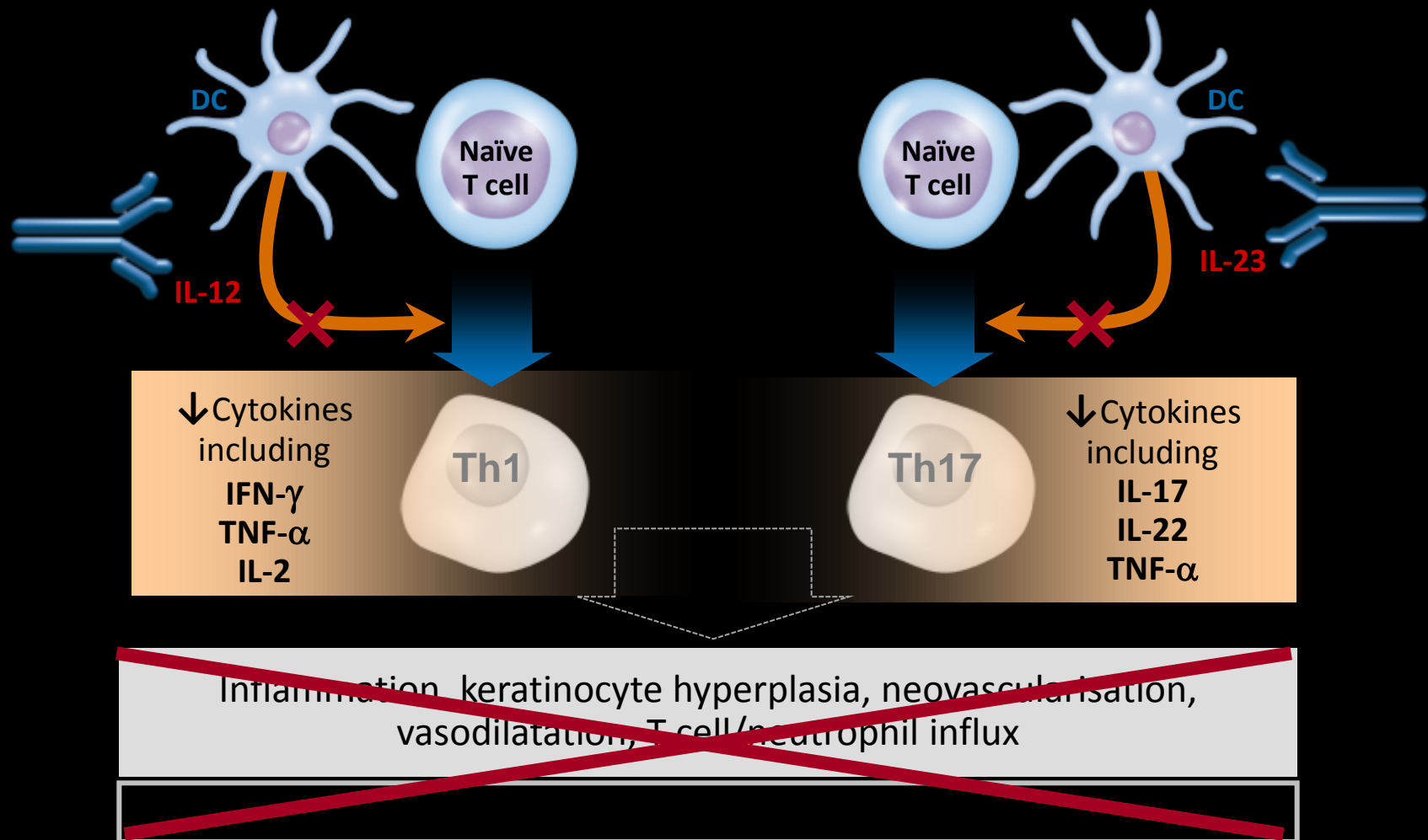
Kurzfristige Ansprechrate nach 6 Wochen:

- **Morbus Crohn 31% versus 26% Placebo**
- **Colitis ulcerosa 47% versus 26% Placebo**

**Langfristige Remissionsrate der nach 6 Wochen
ansprechenden Patienten:**

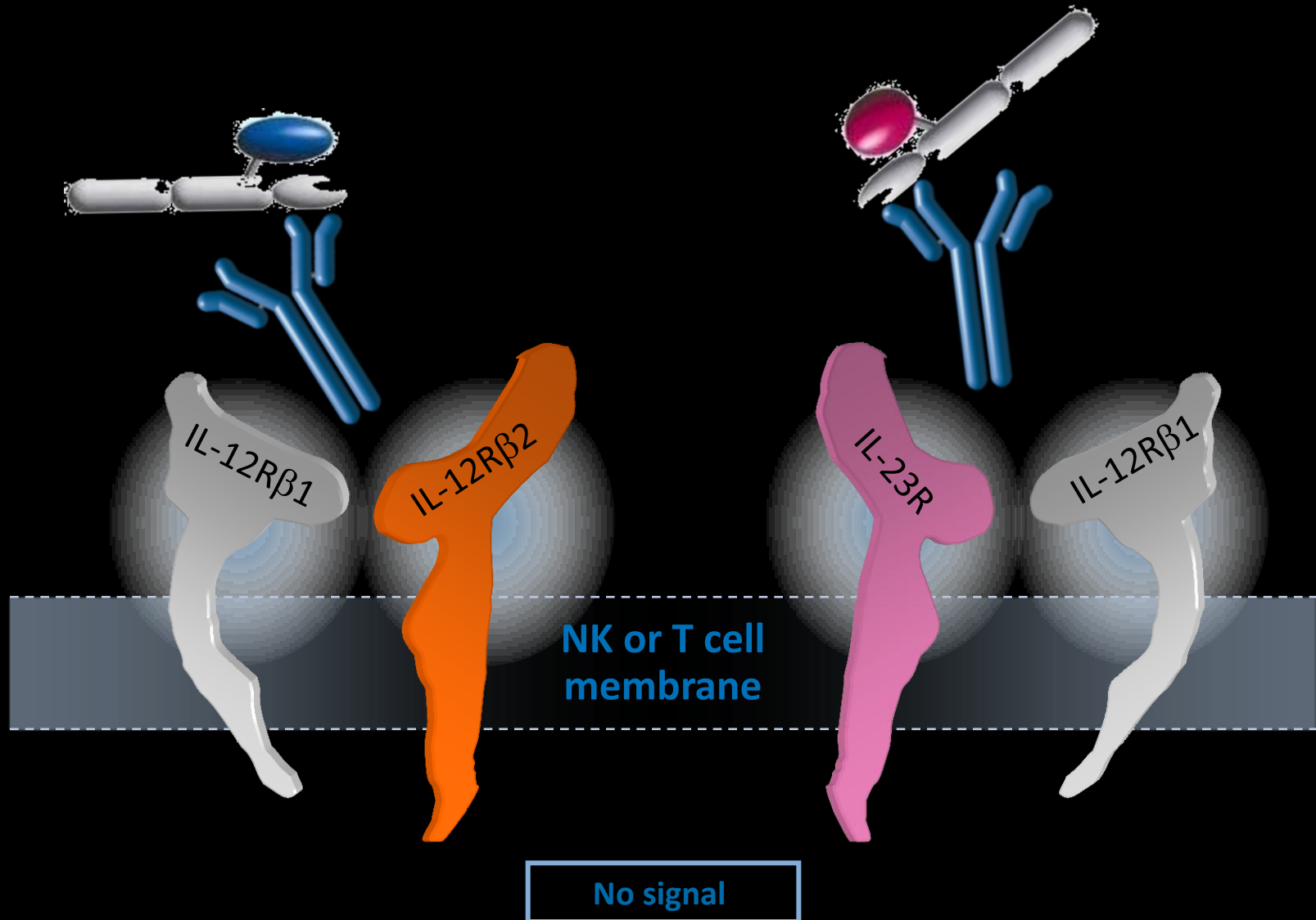
- **Morbus Crohn 36% versus 22% Placebo**
- **Colitis ulcerosa 42% versus 16% Placebo**

IL-12 und IL-23 und die Rolle von Ustekinumab

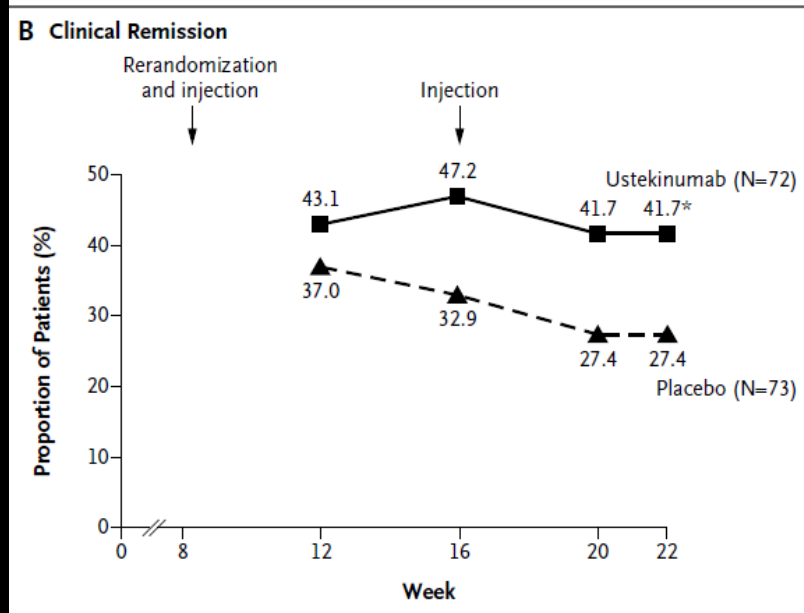
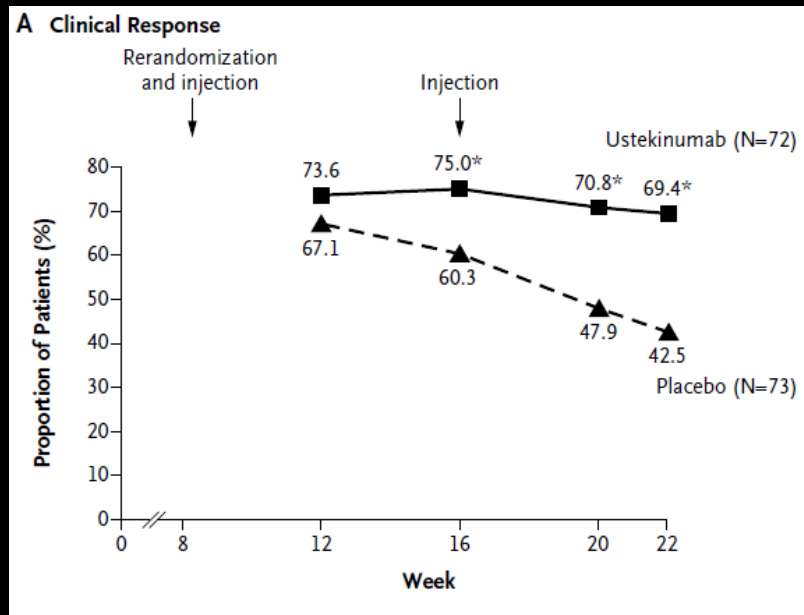


Ustekinumab

IL-12 and IL-23 Inhibitor



Ustekinumab bei M. Crohn



Bei Patienten nach Ansprechen (clinical response) auf die Induktionstherapie

Ustekinumab Nebenwirkungen

Table 3. Adverse Events during the Maintenance Phase (Week 8 to Week 36).

Adverse Event	Patients with Response to Ustekinumab at Week 6		Patients with No Response to Ustekinumab at Week 6		All Patients	
	Placebo (N = 73)	Ustekinumab (N = 72)	Placebo (N = 110)	Ustekinumab (N = 109)	Placebo (N = 183)	Ustekinumab (N = 181)
			<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	62 (84.9)	54 (75.0)	89 (80.9)	86 (78.9)	151 (82.5)	140 (77.3)
Common adverse events*						
Crohn's disease event	22 (30.1)	11 (15.3)	25 (22.7)	17 (15.6)	47 (25.7)	28 (15.5)
Abdominal pain	8 (11.0)	3 (4.2)	11 (10.0)	10 (9.2)	19 (10.4)	13 (7.2)
Nausea	5 (6.8)	7 (9.7)	8 (7.3)	4 (3.7)	13 (7.1)	11 (6.1)
Nasopharyngitis	6 (8.2)	5 (6.9)	0	6 (5.5)	6 (3.3)	11 (6.1)
Arthralgia	3 (4.1)	5 (6.9)	12 (10.9)	5 (4.6)	15 (8.2)	10 (5.5)
Cough	4 (5.5)	1 (1.4)	3 (2.7)	4 (3.7)	7 (3.8)	5 (2.8)
Infection						
Any	29 (39.7)	23 (31.9)	44 (40.0)	48 (44.0)	73 (39.9)	71 (39.2)
Serious	3 (4.1)	2 (2.8)	4 (3.6)	2 (1.8)	7 (3.8)	4 (2.2)
Serious adverse event†						
Any	12 (16.4)	9 (12.5)	21 (19.1)	22 (20.2)	33 (18.0)	31 (17.1)
Malignant neoplasm	0	1 (1.4)‡	0	0	0	1 (0.6)

Zusammenfassung

Neue „Biologika“ bei CED

	Mechanismus	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Golimumab	Anti-TNF- α		+
Vedolizumab	Anti-Integrin $\alpha 4\beta 7$	+	+
Ustekinumab	Anti-IL12/23 p40	+ (nach anti-TNF Versagen)	
Mongerson p.o.	SMAD7-Inhibitor	+	
Tofacitinib p.o.	JAK 1/3-Inhibitor		+

Wann kann die Therapie beendet werden ?

Vorschläge des EPACT-2 update panels für M. Crohn:
V. Pittet et al ECCO 2013

Grundsätzliche Überlegung nach 4 Jahren Therapie Anti-TNF-Therapie

- nach 2 Jahren klinischer und endoskopischer Remission
- nach 4 Jahren klinischer Remission

AZA bzw. MTX

nicht innerhalb der ersten 2 Jahre, unabhängig von klinischer/
endoskopischer Remission bzw. früherer chirurg. Intervention

Trotz „deep remission“ muß mit einer Rezidivrate von 30 – 50% /Jahr gerechnet werden

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

