

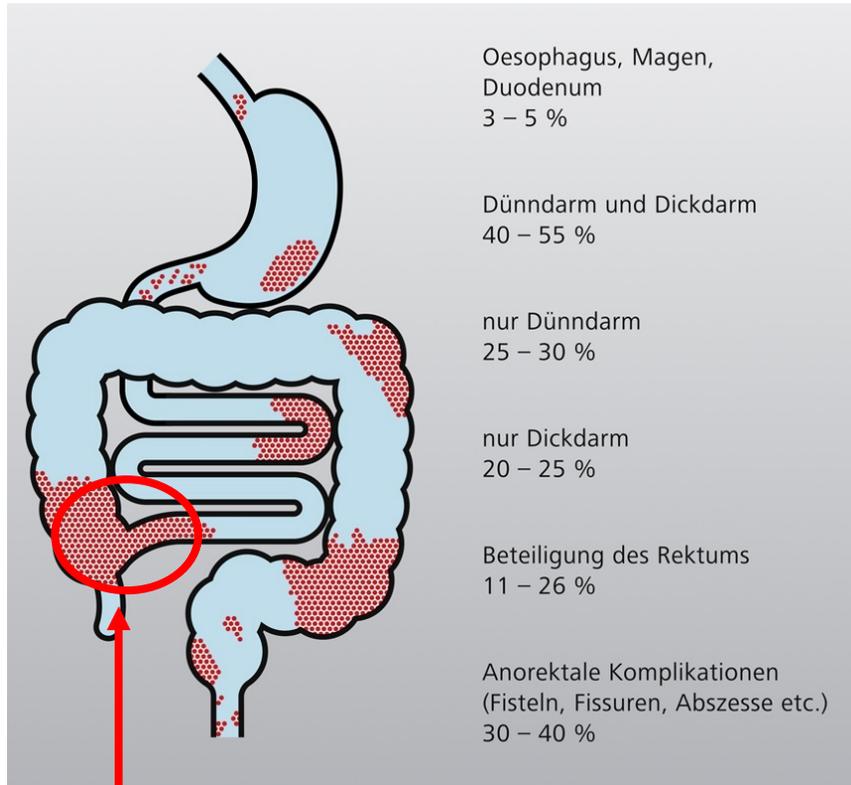
Aktuelle Behandlungsoptionen bei Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Prof. Dr. Petr Hruz, Gastroenterologie und Hepatologie, Clarunis
Jasmin Herzog, Gastroenterologie und Hepatologie, Clarunis



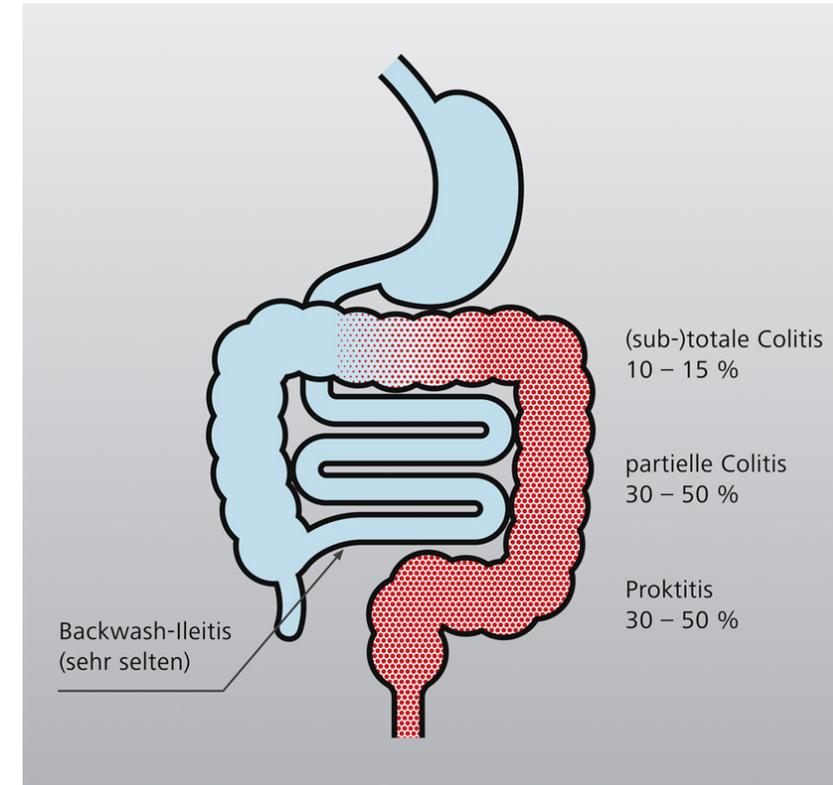
IBD: Morbus Crohn vs. Colitis ulcerosa

Morbus Crohn

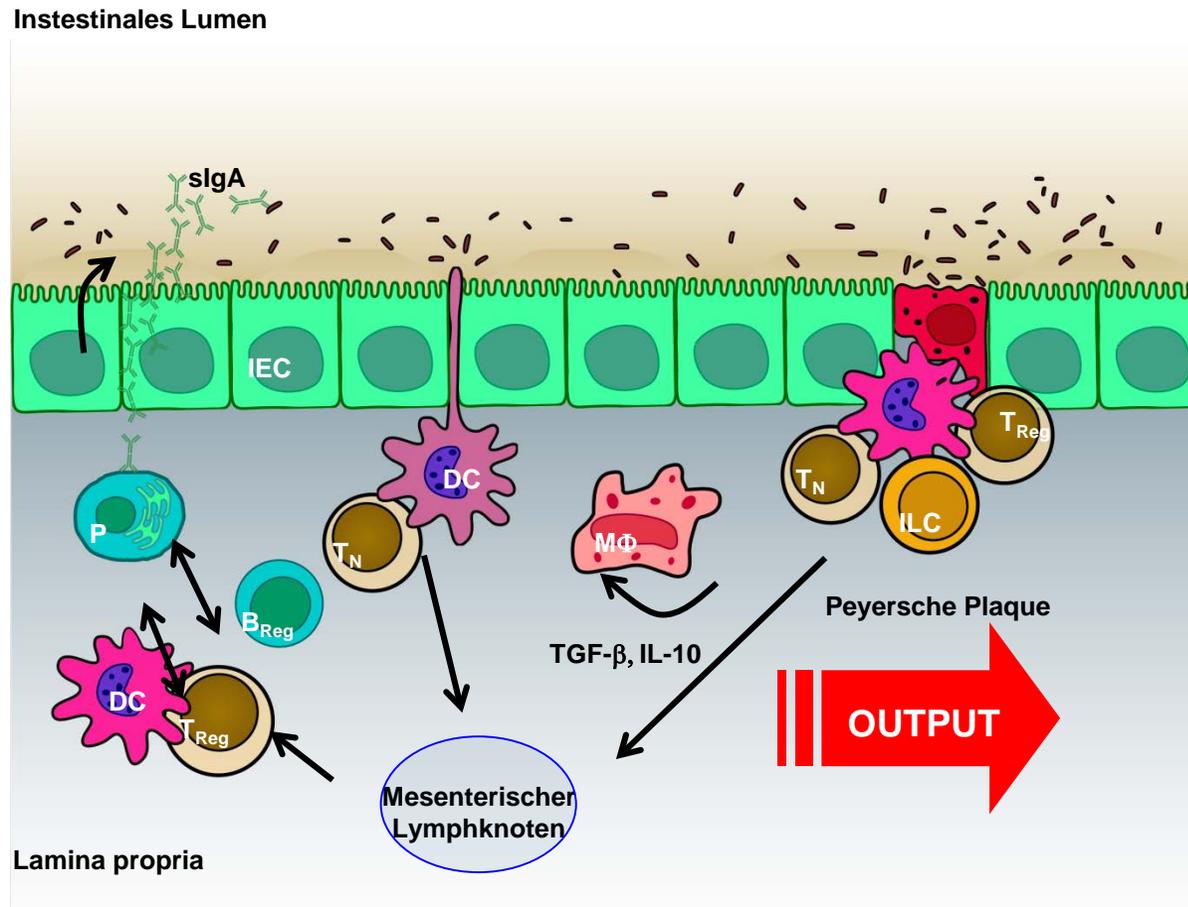


Klassisch: Ileozökalbefall

Colitis ulcerosa



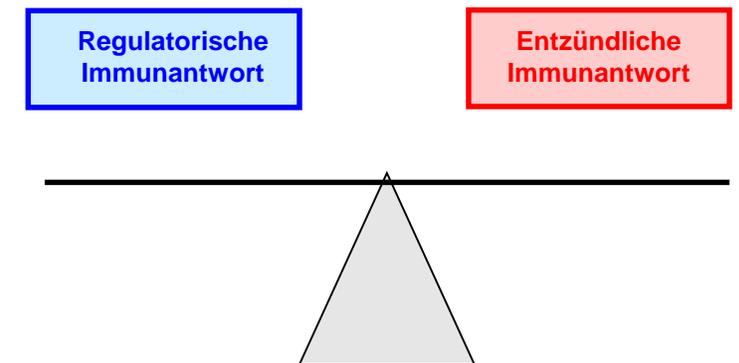
Mukosale Immunantwort des gesunden Darms



B_{Reg}, regulatorische B Zelle; DC, Dendritische Zelle; IEC, intestinalepitheliale Zelle; IL, Interleukin; ILC, angeborene („innate“) lymphoide Zelle; MΦ, Macrophage; P, Plasmazelle; slgA, lösliches Immunglobulin A; TGF, transforming growth Faktor; T_N, naïve T Zelle; T_{Reg}, regulatorische T Zelle

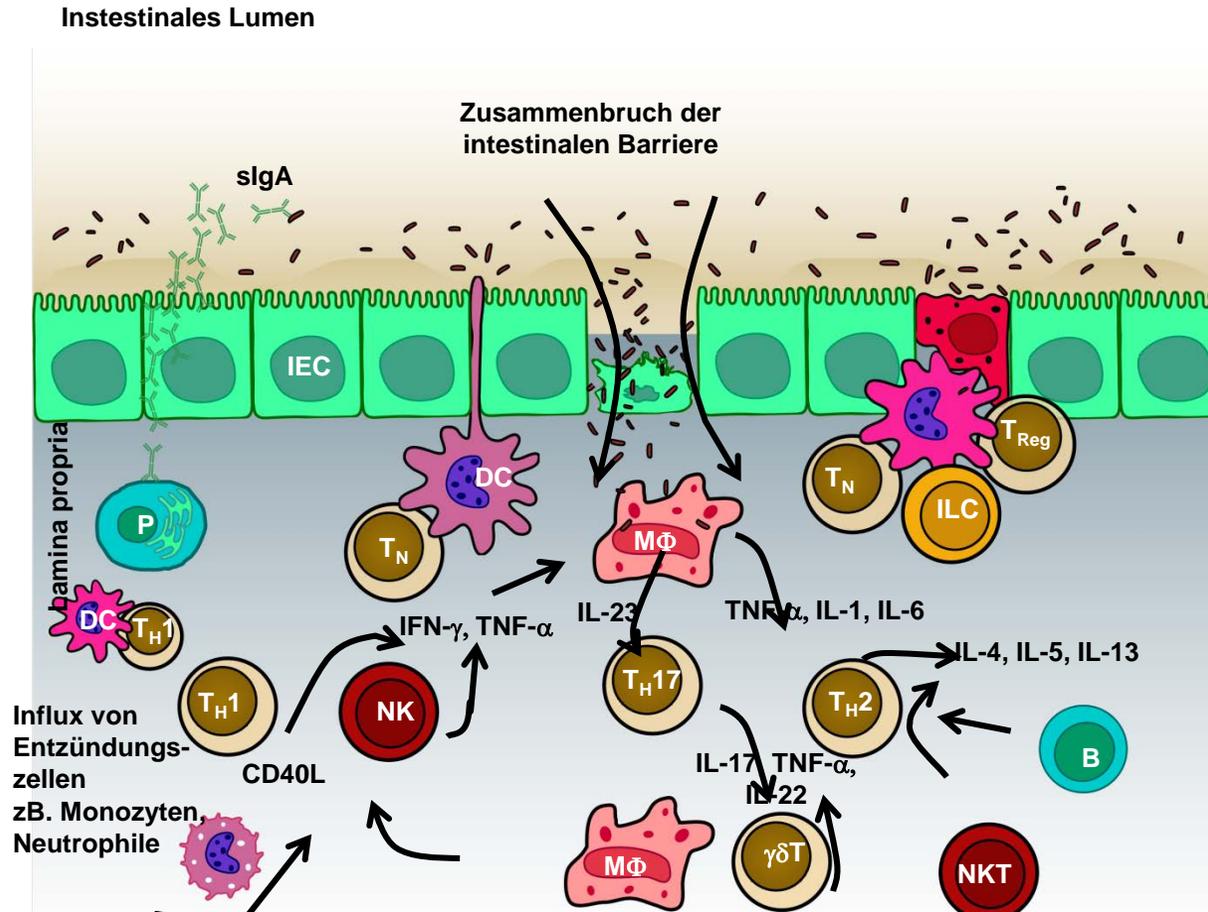
Xavier RJ, Podolsky DK. *Nature*. 2007;448:427-434
 Bouma G, Strober W. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:521-533

Homöostase des mukosalen Immunsystems



IBD: Immunpathogenese

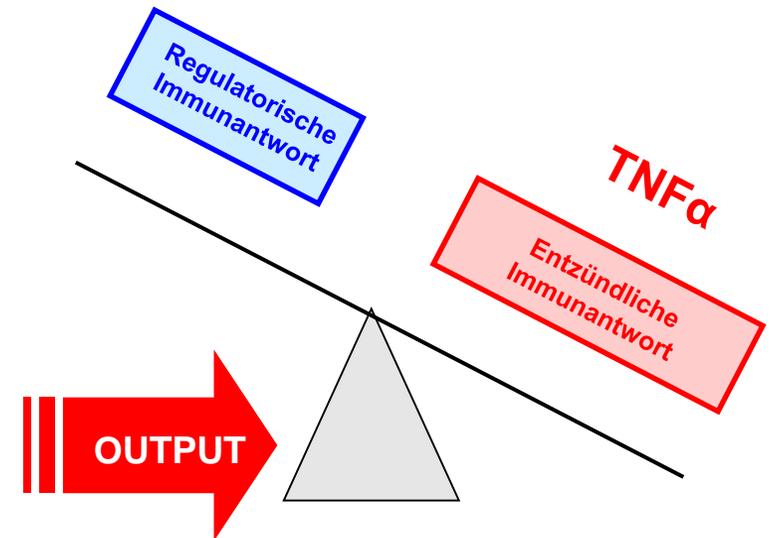
Dysregulation des mukosalen Immunsystems



B, B Zelle; DC, Dendritische Zelle; IEC, intestinalepitheliale Zelle; IFN, Interferon; IL, Interleukin; ILC, angeborene ('innate') lymphoide Zelle; MΦ, Macrophage; NK, natürliche Killerzelle; NKT, NK-T Zelle; P, Plasmazelle; slgA, lösliches Immunglobulin A; T_N, naive T Zelle; TNF, Tumor Nekrosis Faktor; T_{Reg}, regulatorische T Zelle

Xavier RJ, Podolsky DK. *Nature*. 2007;448:427-434
 Bouma G, Strober W. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:521-533

Dysbalance des mukosalen Immunsystems



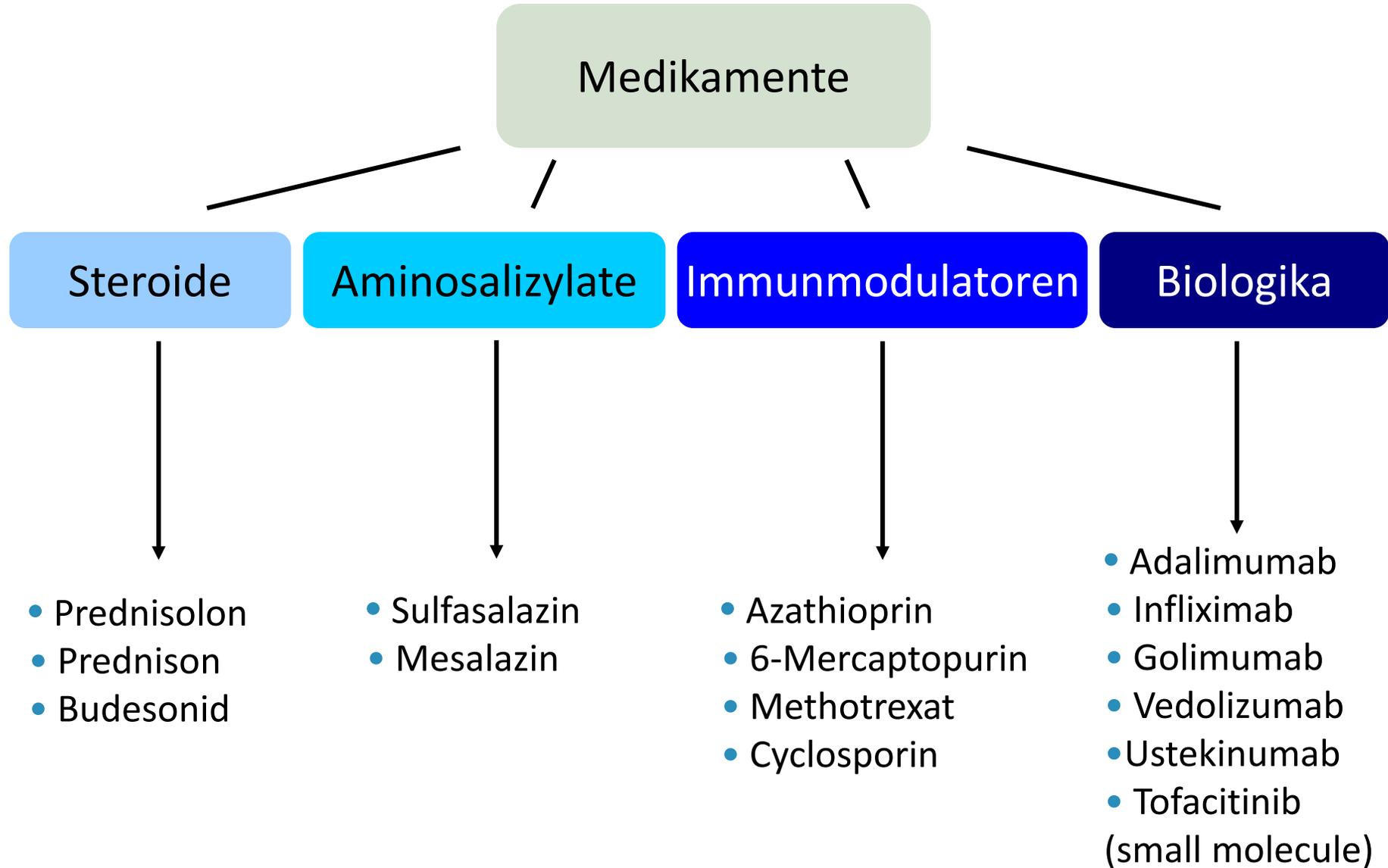
Therapieziele bei CED

- **Rasche Besserung der Akutsymptome (Diarrhoe, Bauchschmerz, Blutung, etc.) = Induktion Remission**
- **Erhaltung der Remission, bzw. Reduktion der Schübe und Mukosaheilung**
- **Verhindern von Komplikationen, Minimierung chirurgischer Eingriffe**
- **Verbesserung der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit**

Therapieziele bei CED

Einfluss auf das Arbeitsleben	<ul style="list-style-type: none">▪ 60% fühlen sich aufgrund der Fehlzeiten gestresst oder unter Druck (1/4 fehlte über 25 Tage im Jahr)▪ 20% fühlen sich bei der Arbeit diskriminiert▪ 45% denken, dass CED Karriereweg beeinflusst
Einfluss auf das Leben allgemein	<ul style="list-style-type: none">▪ 25% können nicht an sozialen Aktivitäten bei der Arbeit teilnehmen▪ 26% können keine Freundschaften aufrechterhalten / aufbauen▪ 37% müssen häufig Termine verschieben, selbst in Remission▪ 54% können wichtige Themen nicht mit dem Arzt besprechen und 64% denken, dass er mehr Fragen zu ihrer Erkrankung stellen sollte

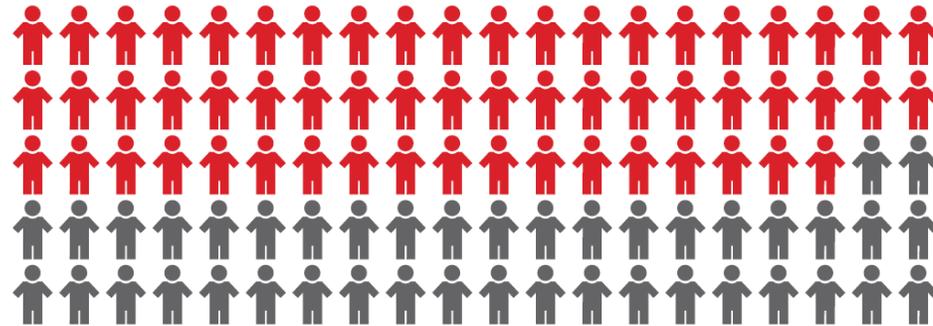
Medikamentöse Behandlungsoptionen bei CED



Rauchen: Risiko für Schub innert 2 Jahre

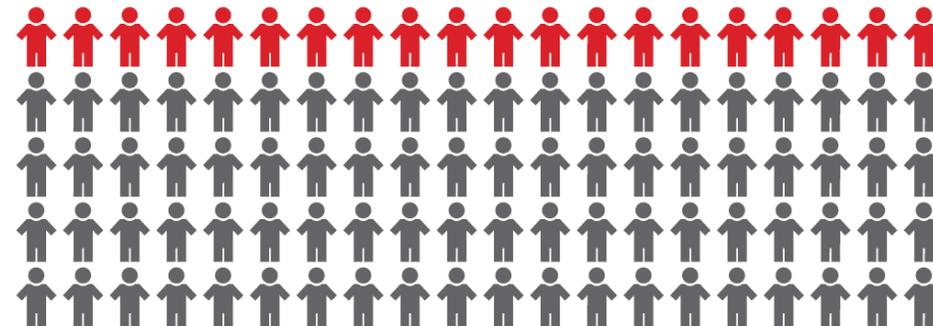
Morbus Crohn ohne
Krankheitsaktivität

-> Risiko Schub zu entwickeln bei
Raucher: **58/100**



Morbus Crohn ohne
Krankheitsaktivität

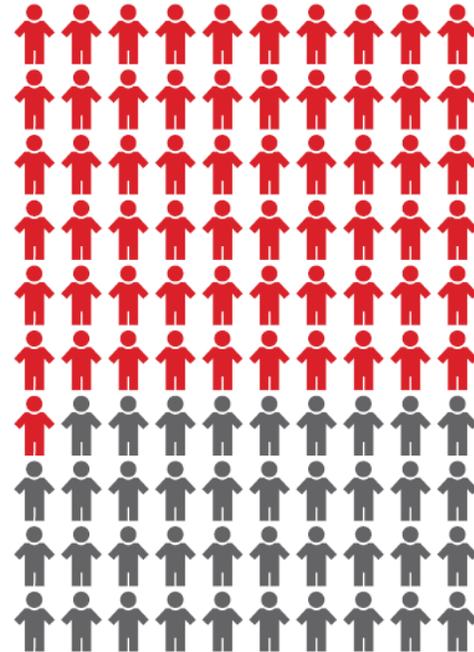
-> Risiko Schub zu entwickeln bei
Nicht-Raucher: 20/100



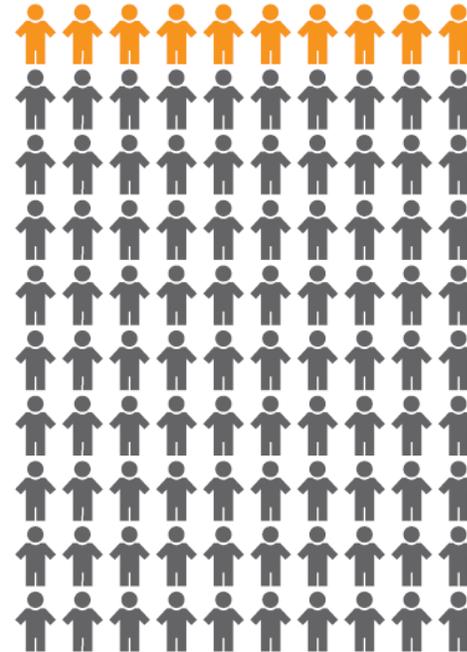
Morbus Crohn und Rauchen

Morbus Crohn nach Operation: Risiko für Reoperation innert 10 Jahre

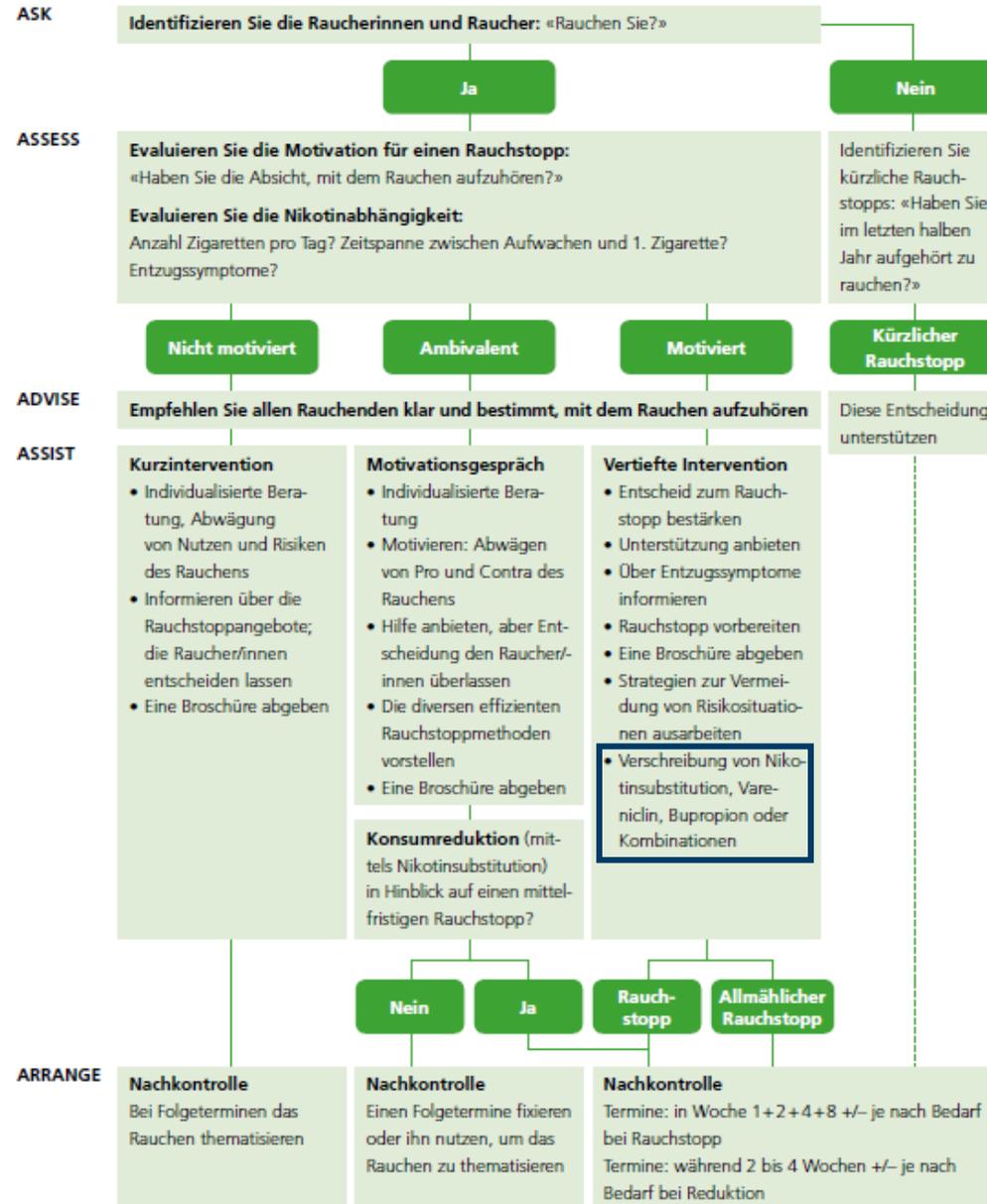
Raucher



Nicht-Raucher



Rauchstoppberatung

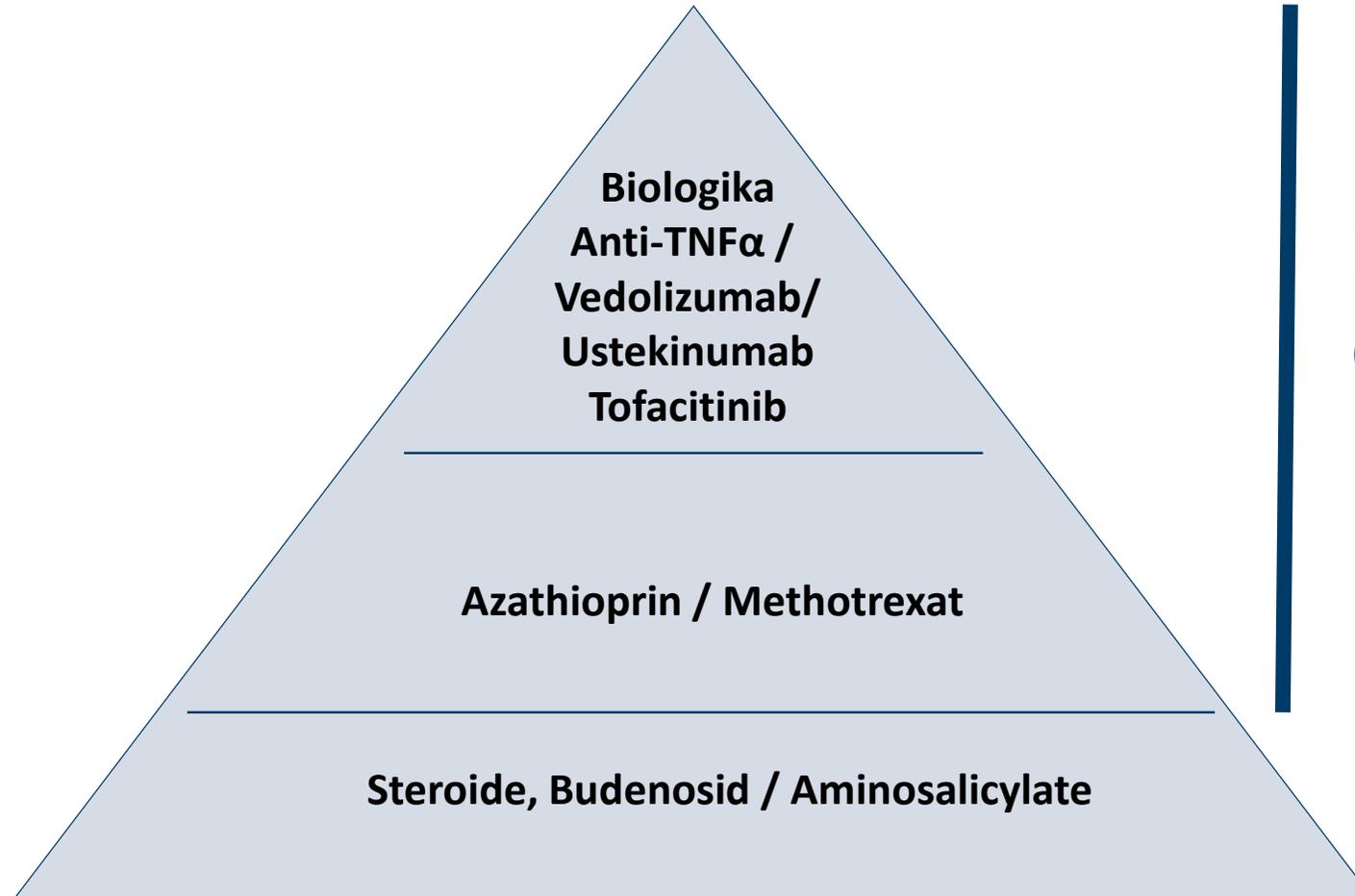


Rauchstoppberatung

- Pharmakologische Behandlung anhand Abhängigkeitsgrad

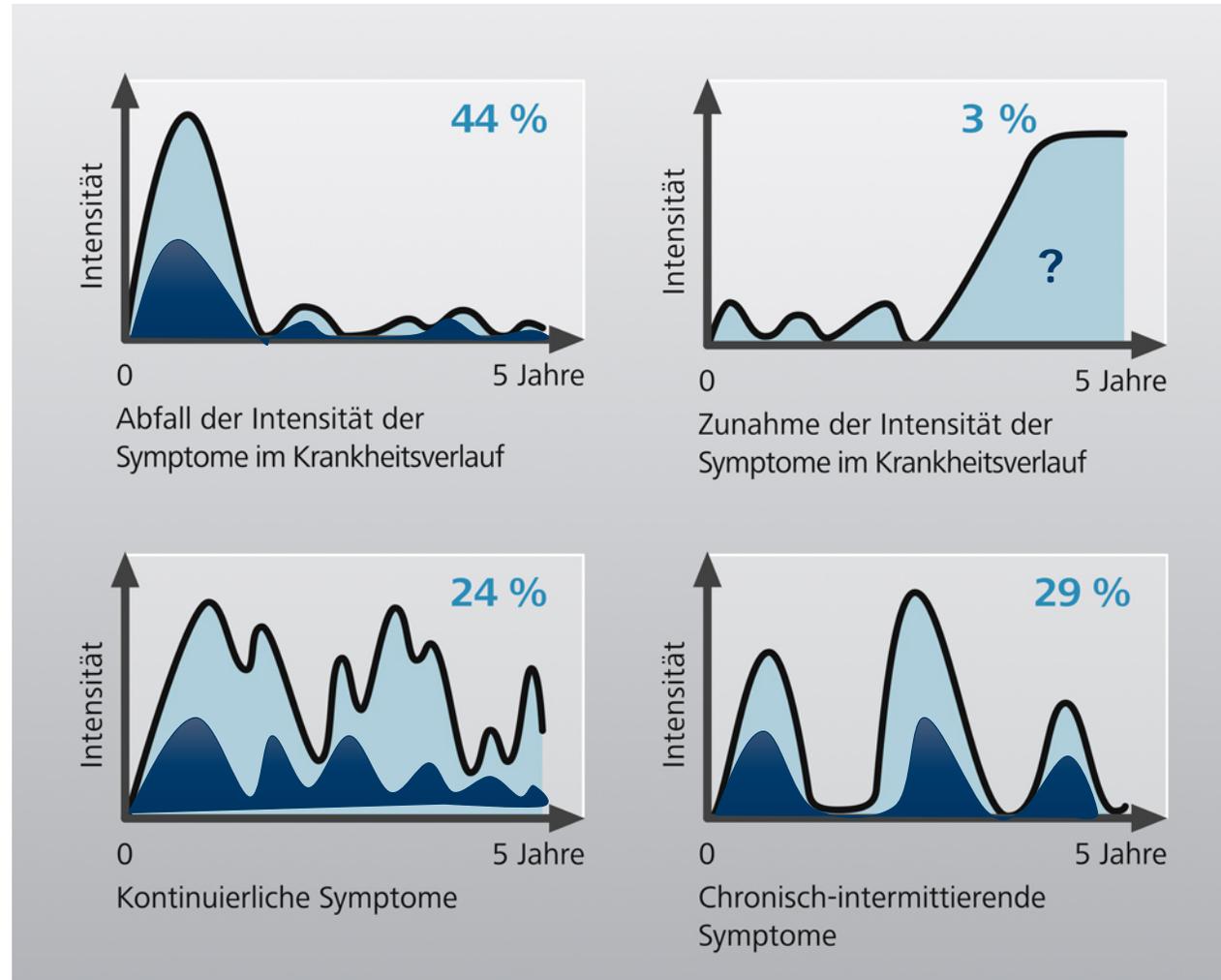


Medikamentöse Optionen: Remissionserhaltung



**Remissions
erhaltung**

Morbus Crohn – typische Krankheitsverläufe



Therapie bei Morbus Crohn

Steroide/ Azathioprin/ Methotrexat

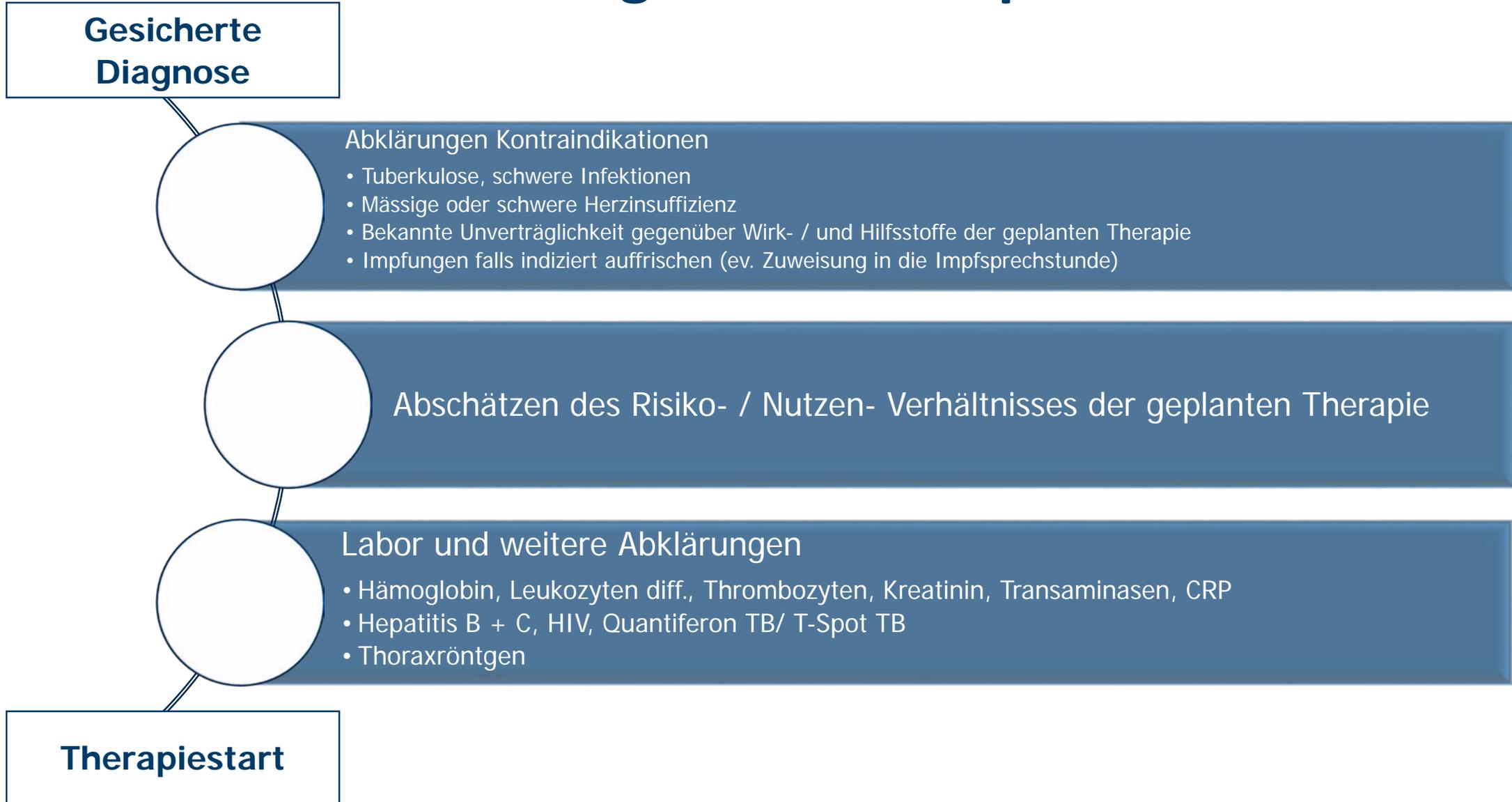
- Der Einsatz von **Glukokortikoiden** sollte zu Gunsten einer frühzeitigen immunsuppressiven Therapie mit **Azathioprin/6-MP** (oder, falls Unverträglichkeiten bestehen, **Methotrexat**) minimiert werden
- Evtl. **Budenosid** bevorzugen (weniger systemische Nebenwirkungen)

Biologische Therapie bei CED

- **Infliximab (Remicade)**
- **Auch als Überbrückung 4-8 Monate zusammen mit Imurek**
- **Adalimumab (Humira)**
- **Ustekinumab (Stelara) (nur bei Morbus Crohn)**
- **Vedolizumab (Entyvio)**
- **Tofacitinib (Xeljanz) (nur bei Colitis ulcerosa)**

Biosimilar verfügbar bei Infliximab und Adalimumab

Abklärungen vor Therapiestart



1. Gruppe der TNF α Blocker

Induktion: Intravenöse Einzeldosis

von 5 mg/kg KG in Woche 0, 2 und 6



Maintenance: Intravenöse Einzeldosis

von 5 mg/kg KG alle 8 Wochen

Infusion über 60-120 Minuten

Gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit:

Keine Hinweise für schwerwiegende Infektionen

Keine Hinweise Tumorerkrankungen über langen Behandlungszeitraum

Allergische Reaktionen möglich

TNF α Blocker zur subkutanen Anwendung:

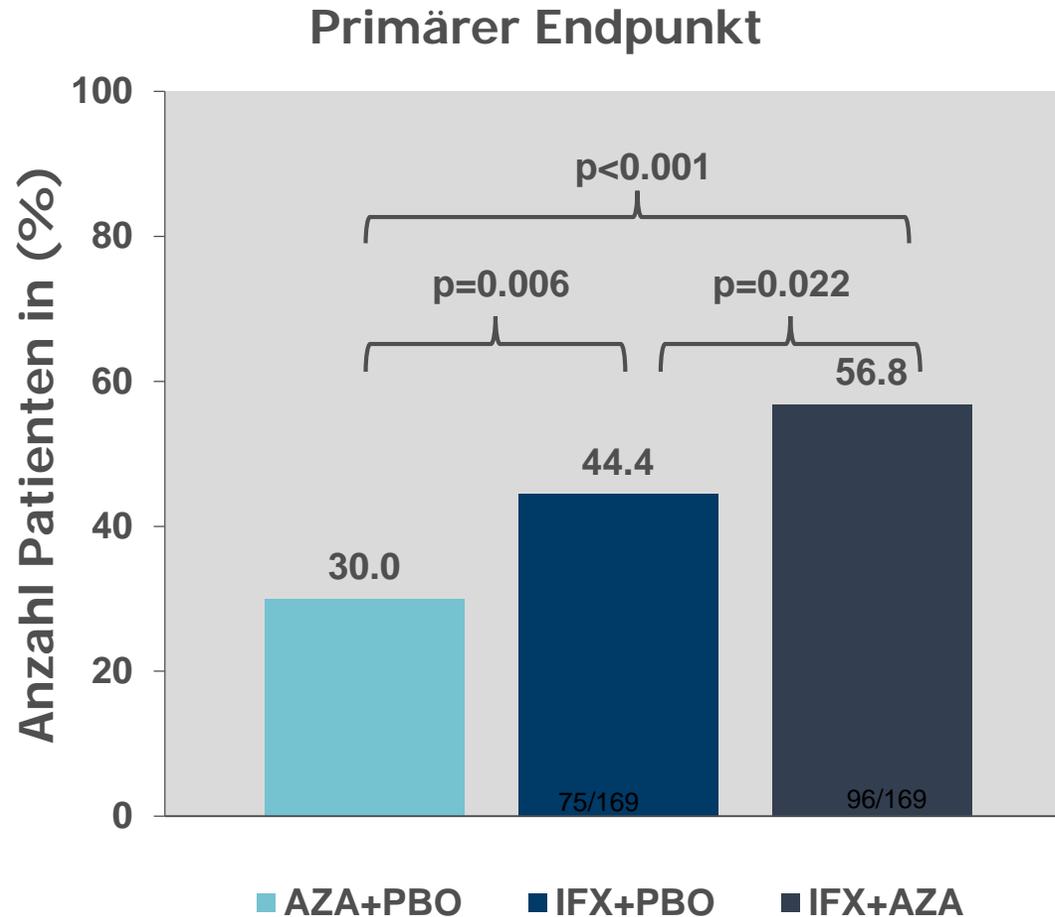
Adalimumab

Golimumab

Certolizumab



Kombination Infliximab und Azathioprin



Untersuchung in Woche 26
nach Therapiestart

Bei Morbus Crohn
Ohne Vorbehandlung

-> Kombination mit
Azathioprin kann sinnvoll sein



2. Integrinblocker Entyvio (Vedolizumab): $\alpha 4\beta 7$ Integrin Ak

Induktion: Intravenöse Einzeldosis

von 300 mg in Woche 0, 2 und 6



Maintenance: Intravenöse Einzeldosis

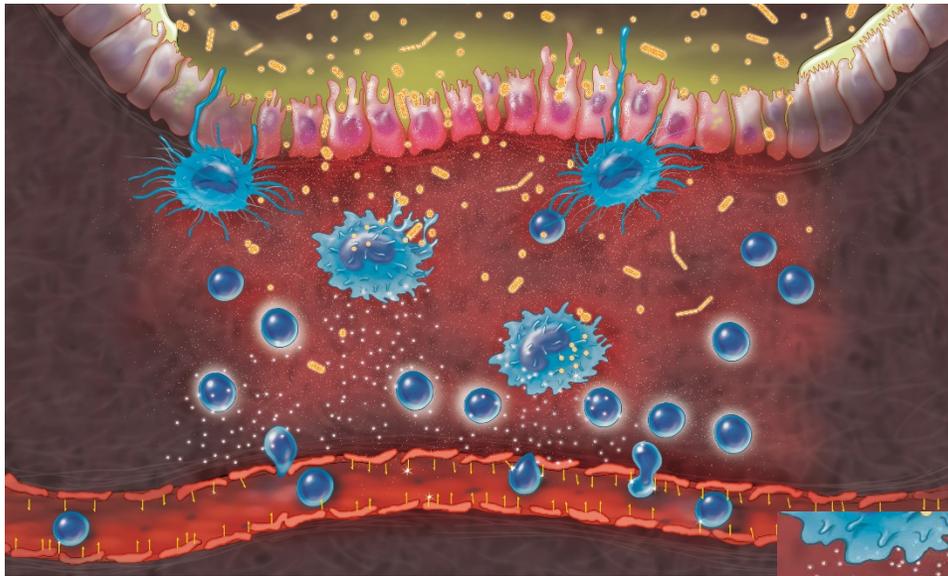
von 300 mg alle 8 Wochen

Kurzinfusion über 30 Minuten

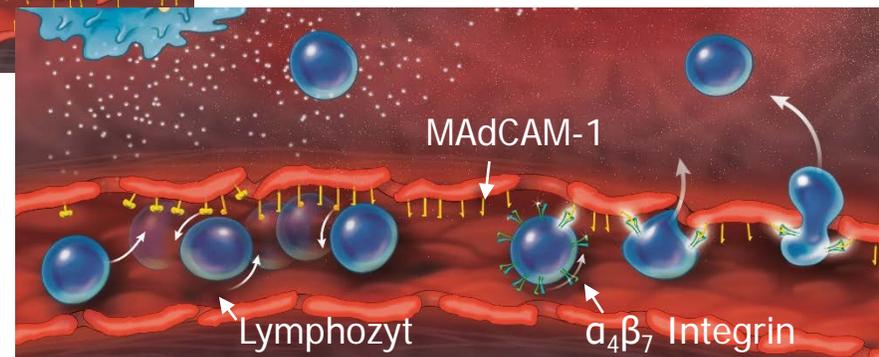
**Sehr gute Verträglichkeit: keine Hinweise für schwerwiegende Infektionen;
Auftreten von Infekt im Nasen-Rachenraum möglich**

Vedolizumab (Entyvio): $\alpha_4\beta_7$ Integrin Ak (Darmspezifisch)

Gewebeschaden



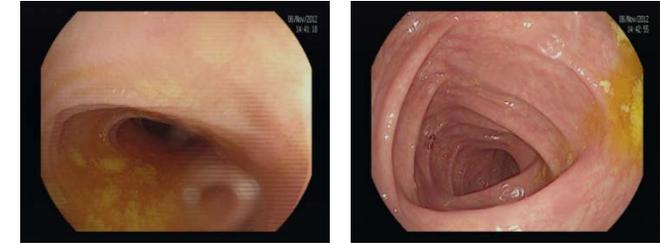
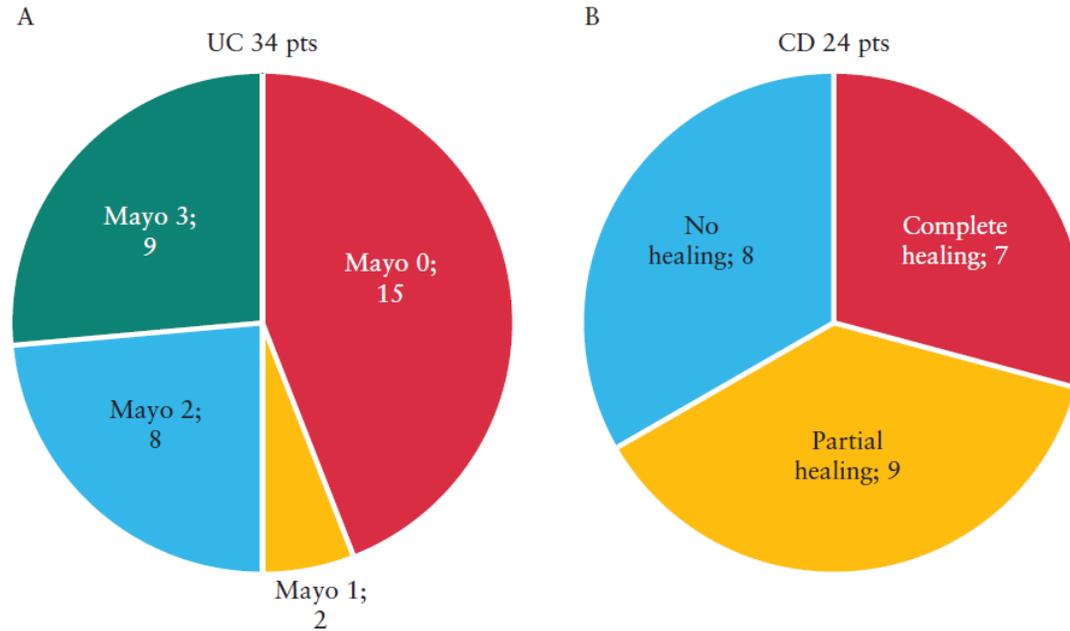
Gefäßsystem



Vedolizumab (Entyvio): $\alpha 4\beta 7$ Integrin Ak (Darmspezifisch)



Vedolizumab: mukosale Heilung



Gewebeproben



Table 2. Endoscopic mucosal healing and histological healing in patients on long-term vedolizumab.

UC		CD	
Endoscopic healing	Combined healing	Endoscopic healing	Combined healing
50% [17/34]	32% [11/34]	29% [7/24]	21% [5/24]

3. Ustekinumab: IL12/23 Antikörper

1. Intravenöse Einzeldosis

von ~ 6 mg/kg Körpergewicht



+

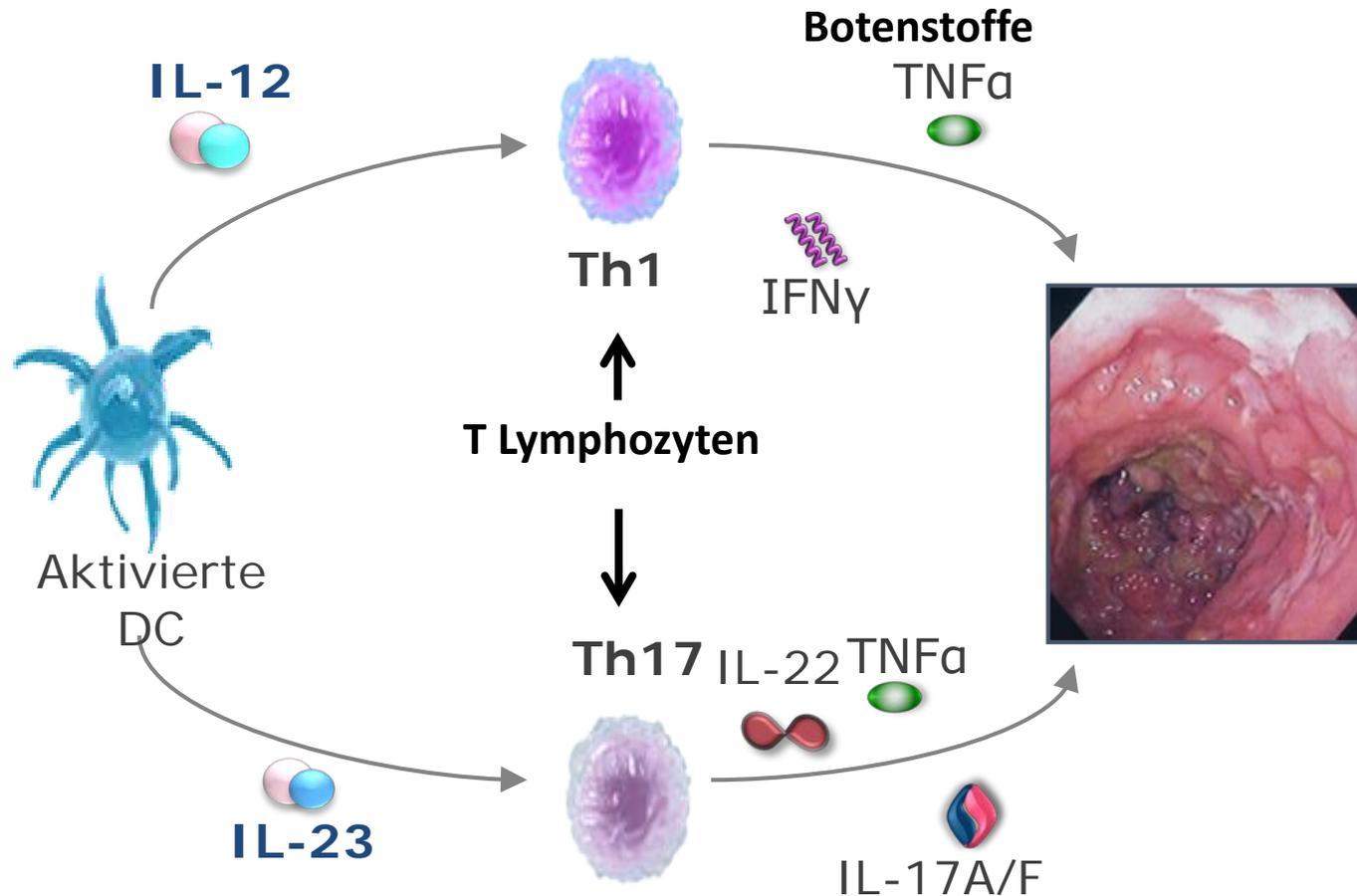
2. Subkutane Injektion von 90 mg

Alle 12 Wochen (bzw. alle 8 Wochen)*



Gute Verträglichkeit: keine Hinweise für schwerwiegende Infektionen

IL-12 und IL-23 in der Entzündungskaskade des M. Crohn



Vereinfachte Darstellung

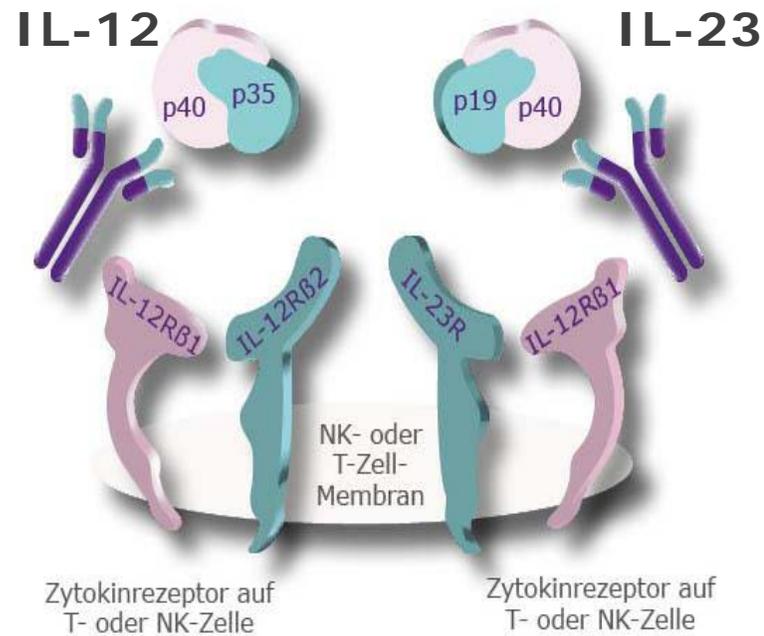
DC: Dendritische Zelle; IFN: Interferon; IL: Interleukin;

Th: T Helferzelle; TNF: Tumornekrosefaktor

1. Neurath MF. Nat Rev Immunol. 2014 May; 14(5):329-42

2. Neurath MF. Nat Med. 2007;13:26-8

Wirkmechanismus von Ustekinumab (Stelara)

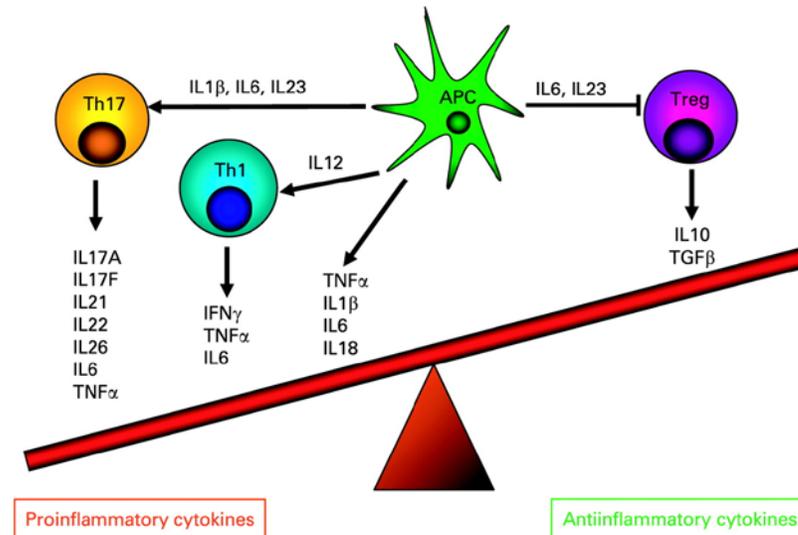


Vereinfachte Darstellung

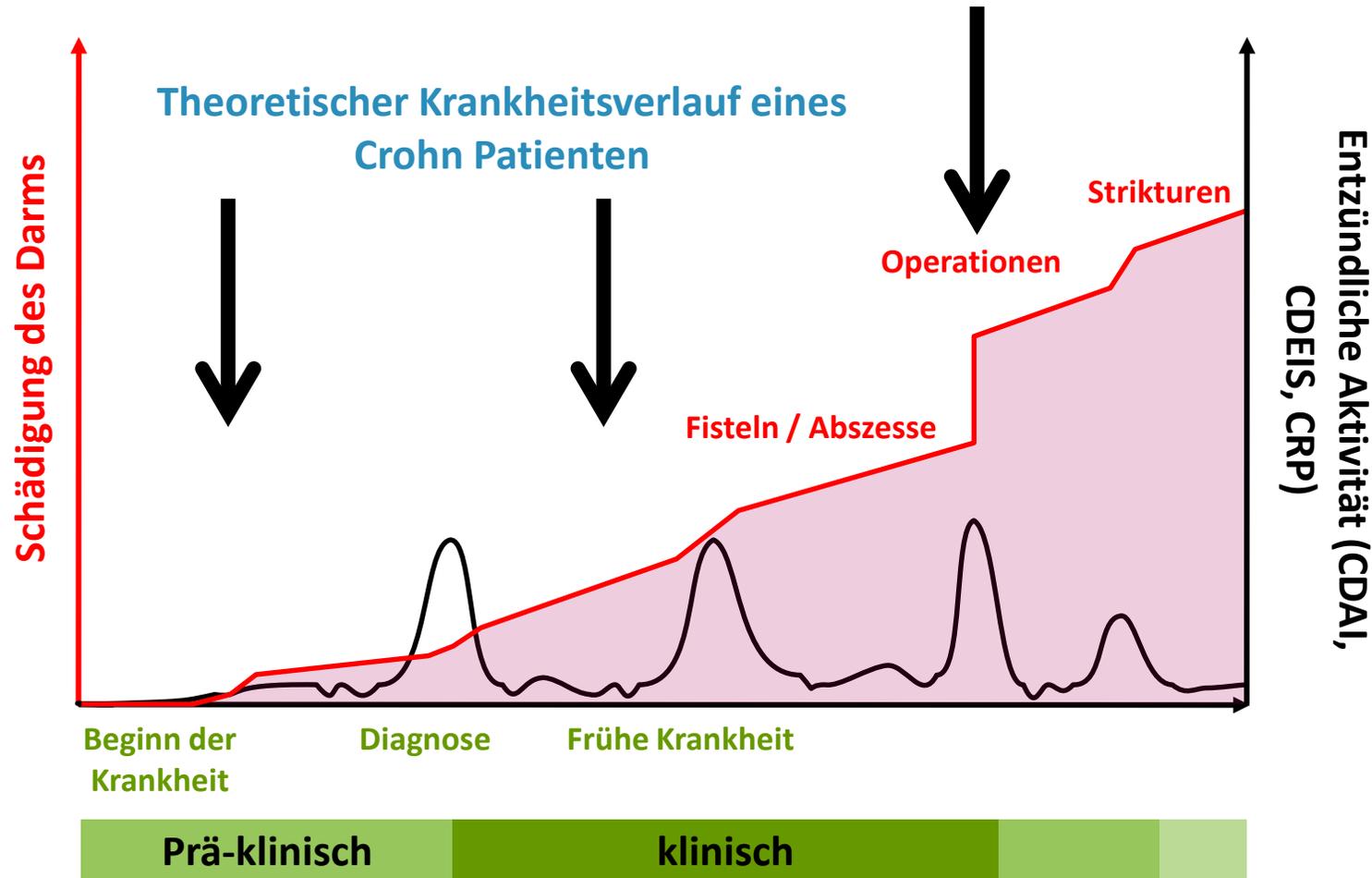
IL: Interleukin; NK: Natürliche Killerzelle

Monoklonaler Ak gegen IL12 und IL23:

Blockiert Wirkung von spezialisierten weissen Blutkörperchen



Die Entzündung ist chronisch, rezidivierend und die Schädigung am Gewebe ist kumulativ



CDAI: Crohn's disease activity index; CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity; CRP: C-reactive protein

Ablauf Infusionstherapie



- Ärztliche Verordnung vorhanden
- Vor der Therapie Vitalzeichenkontrolle
- Anlage einer Venenkanüle, inkl. Blutentnahme
- Zubereitung der Infusionstherapie und falls verordnet Prämedikation mit Solucortef / Tavegyl
- Infusion nach Schema verabreichen
 - Patientenaufklärung bzgl. Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen
 - Halbstündliche Vitalzeichenkontrolle
 - Patientenbefinden befragen
 - Glocke stets in griffnähe
- Beobachtungszeit nach Infusionsende einhalten
- Nächster Termin je nach Therapieintervall planen

Verordnung (Nr.) für ENTYVIO (Vedolizumab) Infusionen

- Meldung an verordnenden Arzt, dass der/die PatientIn da ist und wie es ihm/ihr geht
- Anlage einer Venenkanüle mit einem 3-Wege-Hahn.
- Blutentnahme: Blutbild Chemogramm Eisenstatus Vitamin B12, EC-Folsäure
 Calprotectin im Stuhl Serumelektrophorese sonstige:
- Je ein Serum- und ein EDTA-Röhrli (7.5 ml) an Study-Nurse Gastro per Rohrpost (5220)
- Gewicht, Blutdruck, Puls und Temperatur dokumentieren. Falls diese Werte normal sind und der/die PatientIn beschwerdefrei ist, kann mit der unten verordneten ENTYVIO-Infusion begonnen werden.
- ENTYVIO-Infusion Zubereitung: 4.8 ml *Acqua dest.* aufziehen und das Trockenpulver auflösen, mind. 15 Sek. behutsam schwenken. Danach 20 Min. ruhen lassen. 5 ml (=300mg) ENTYVIO zu 250 ml NaCl 0.9% zugeben und vorsichtig mischen.
ENTYVIO-Dosierung: 300 mg (=1 Amp) in 250 ml NaCl 0.9% über 30 Minuten infundieren
- Solucortef mg i.v. Bolus verabreichen und mit 10 ml NaCl 0.9% spülen
- Weitere Medikamente:
 Clemastin/Tavegyl 2mg i.v. + Ranitidin/Zantic 50mg i.v. über 3min
 Ferinject 500mg oder Ferinject 1000mg i.v. in 250ml NaCl 0,9% über 15min infundieren
 Vitarubin B₁₂ 1000µg intramuskulär sonstige:
- ENTYVIO-Infusion: Infusion über 30 Minuten verabreichen.
Nach Abschluss der ersten 2 Infusionen muss der/die PatientIn während weiteren 2 Std. auf Anzeichen einer akuten Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden.
- halbstündlich Blutdruck / Puls messen
 am Anfang + vor dem Entlassen Blutdruck / Puls messen (erst nach der 2. Infusion möglich)
- Nach Infusion, Meldung an behandelnden Arzt, wie die Therapie verlaufen ist.
- Nächster Termin der Infusion in Wochen

Unterschrift Arzt und Stempel

Datum

Verordnung Nr. für REMICADE (Infliximab) Infusion

- Termin am um Uhr PatientIn wurde aufgeboten
- Meldung an verordnenden Arzt, dass der Patient da ist und wie es ihm/ihr geht.
 - Anlage einer Venenkanüle mit einem 3-Wege-Hahn.
 - Blutentnahme: Blutbild Chemogramm Eisenstatus Vitamin B12, EC-Folsäure
 Calprotectin im Stuhl Serumelektrophorese sonstige:
 - Je ein Serum- und ein EDTA-Röhrli (7.5ml) an Study-Nurse Gastro per Rohrpost 5220
 - Gewicht, Blutdruck, Puls und Temperatur dokumentieren. Falls diese Werte normal sind und der Patient beschwerdefrei ist, kann mit der unten verordneten Remicade-Infusion begonnen werden.
 - REMICADE-Infusion Zubereitung: 10 ml *Acqua dest.* aufziehen und das Trockenpulver auflösen, mit Jucker Ampulle REMICADE in dieser Weise verfahren. Gleiche Menge NaCl 0.9% aus der Infusion entfernen und alle aufgelassen Ampullen inentsorgen. Infusionsbesteck mit Filter 1.5 µm verwenden.
REMICADE-Dosierung: mg = ... Ampullen à 100 mg (... mg/kg KG) in 250 ml NaCl 0.9%
 - Solucortef mg i.v. Bolus verabreichen und mit 10 ml NaCl 0.9% spülen
 - Weitere Medikamente: Clemastin/Tavegyl 2mg i.v. Ranitidin/Zantic 50mg i.v. über 3min
 Ferinject 500mg oder Ferinject 1000mg i.v. in 250ml NaCl 0,9% über 15min infundieren
 Vitamin B₁₂ Amino 1000µg intramuskulär sonstige:
 - Starten der REMICADE-Infusion gemäss Infusionsplan

Zeit	Beginn	Infusionsrate	entspricht	Volumen
Beginn mit	<input type="checkbox"/>	8 Tropfen/min	24 ml/h	4.0 ml
nach 10 Min	<input type="checkbox"/>	25 Tropfen/min	75 ml/h	25.0 ml
nach 30 Min	<input type="checkbox"/>	49 Tropfen/min	162 ml/h	220.5 ml
nach 120 Min	<input type="checkbox"/>	Ende der Therapie		= 249.5 ml
Infusion innerhalb 60 Min	<input type="checkbox"/>			= 249.5 ml

- 1/2 stündlich Blutdruck / Puls messen.
- am Anfang + vor dem Entlassen Blutdruck / Puls messen. (möglich nach 4. Infusion)
- Nach Infusion, Meldung an behandelnden Arzt, wie die Therapie verlaufen ist.
- Nächster Termin der Infusion in Wochen

Unterschrift Arzt und Stempel

Datum:

15.04.2018.

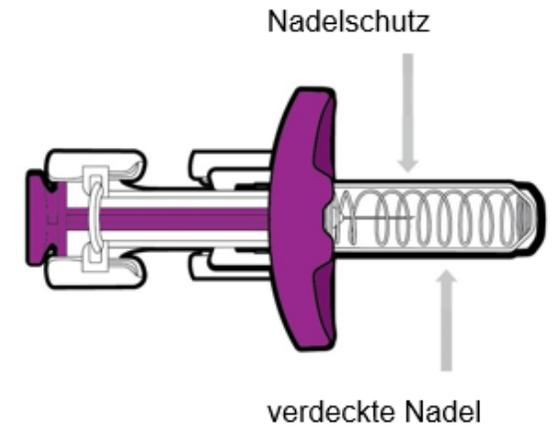


- Ärztliche
- Verordnung
- Anamnese
- Zuleitung
- Infusion
- Beobachtung
- Nachsorge

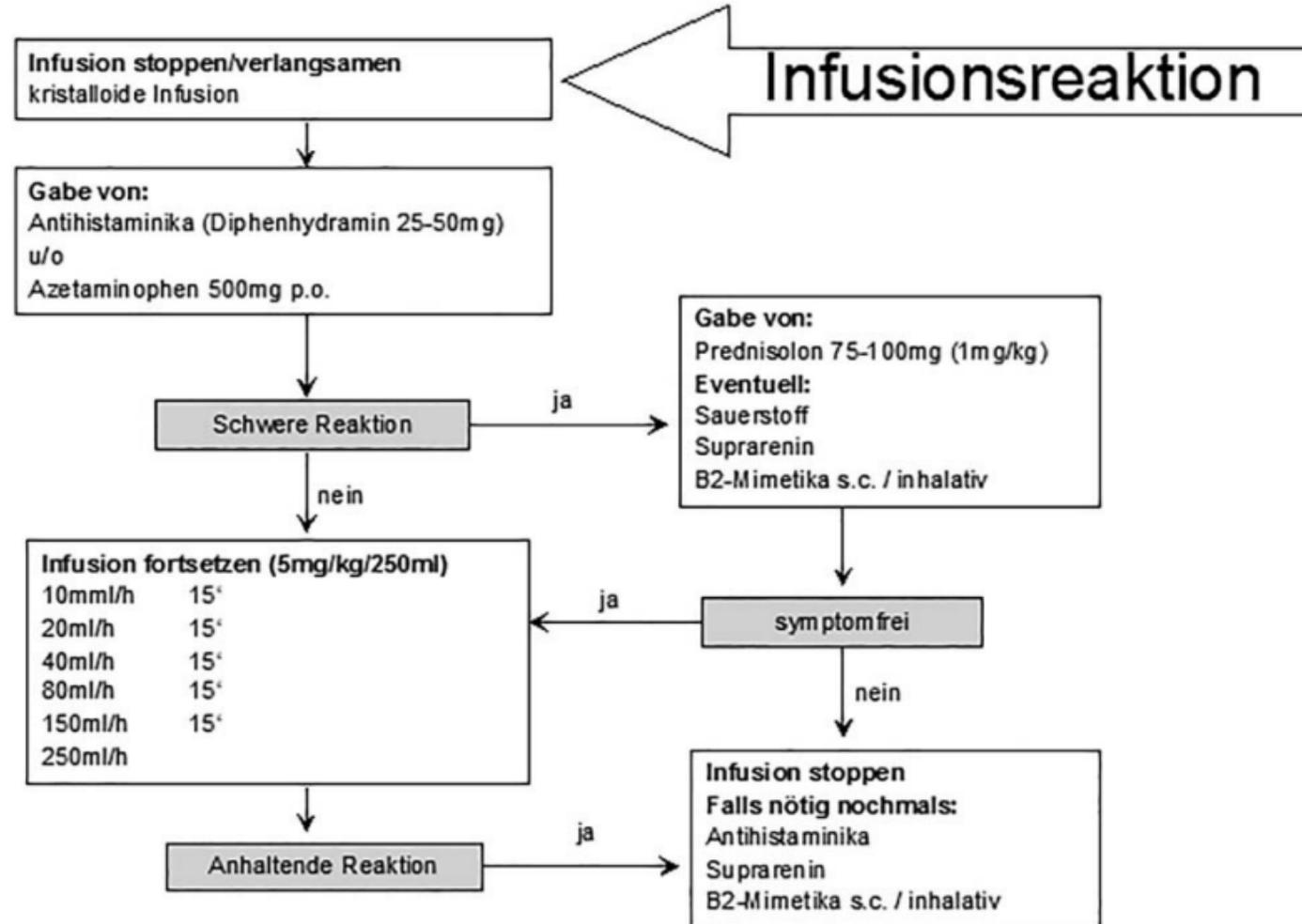
Ablauf s.c. Therapie



- Patient bringt s.c. Spritze selbst mit (falls nicht: Spritze 15 -30 Minuten vor Injektion aus dem Kühlschrank nehmen)
- Vitalzeichenkontrolle
- Blutentnahme
- Wahl der Injektionsstelle: Bauch oder Beine
- Injektionsstelle desinfizieren und Injektion applizieren
- Patient anleiten, Injektionsstelle auf Auffälligkeiten zu beobachten
- Nächster Termin je nach Therapieintervall planen
 - Bei selbstständiger Applikation, Sprechstundentermin bei Arzt/Ärztin



Arzneimittelreaktionen



Eine Standard Therapie gibt es nicht!

- Entzündungsaktivität
- Wo ist die Entzündung?
- Wie hat der Pat. schon auf Therapie(n) reagiert?
- Alter?
- Unerwünschte Nebenwirkungen
- Komorbiditäten
- extraintestinale Manifestationen

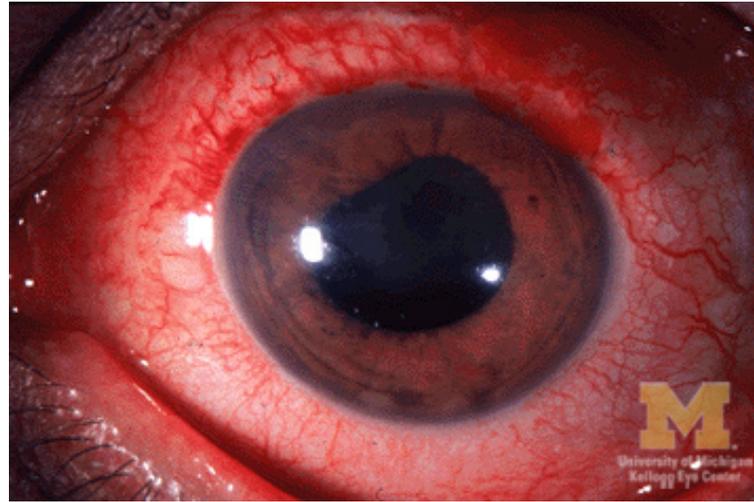


maßgeschneidert

Extraintestinale Manifestationen



Erythema nodosum



Iridocyclitis



Binder B Zeitschrift für Gefäßmedizin 2010; 7 (1): 6-9 ©

Pyoderma gangraenosum

Arthritis



Allgemeine Massnahmen bei der Behandlung von CED Patienten

- Coaching
- Stressbewältigung
- Kompetente medizinische Zentrumsleistung
- Komplementärmedizin?

Zusammenfassung

Zur Wahl des Medikaments -> Zusammenfügen aller Informationen:

- **Beschwerdebild, Verlauf der Erkrankung**
- **Schwere der Erkrankung (Blut/Stuhltests)**
- **Lokalisation der Erkrankung (Endoskopie, allenfalls Radiologie)**
- **Vorbehandlung(en)**

Zusätzliche Beschwerden ausserhalb des Darms (Gelenke, Haut)

Nebenwirkungen

