

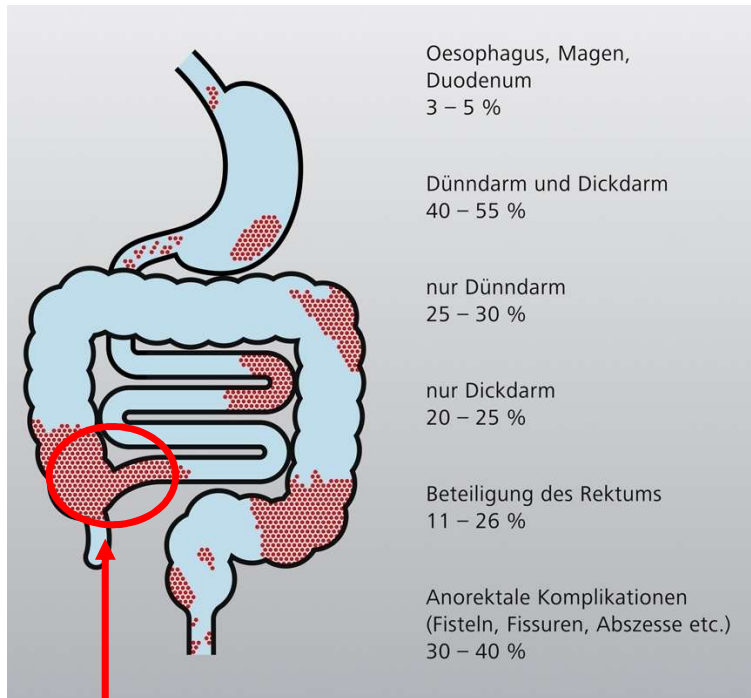
Wenn die Diagnose steht – Welche Medikamente kommen zum Einsatz und was muss die MPA darüber wissen?

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



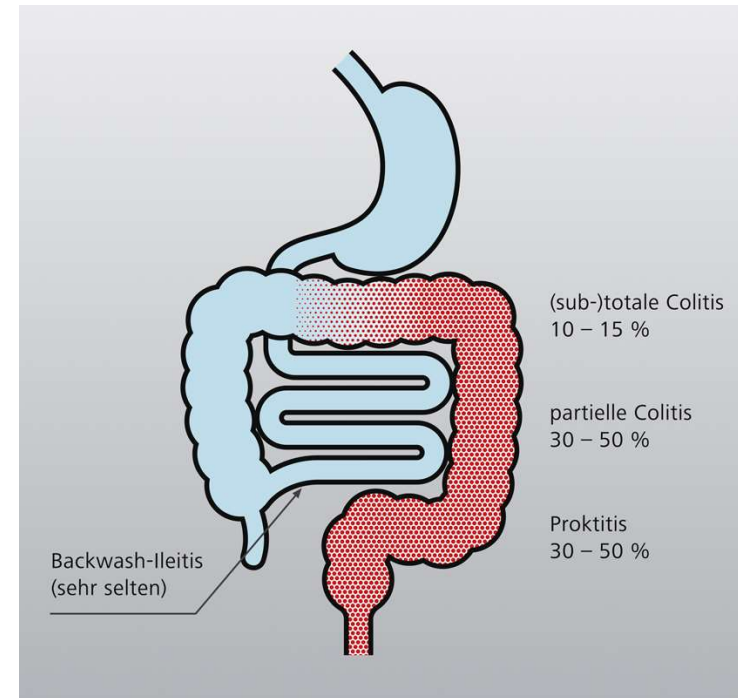
IBD: Morbus Crohn vs. Colitis ulcerosa

Morbus Crohn

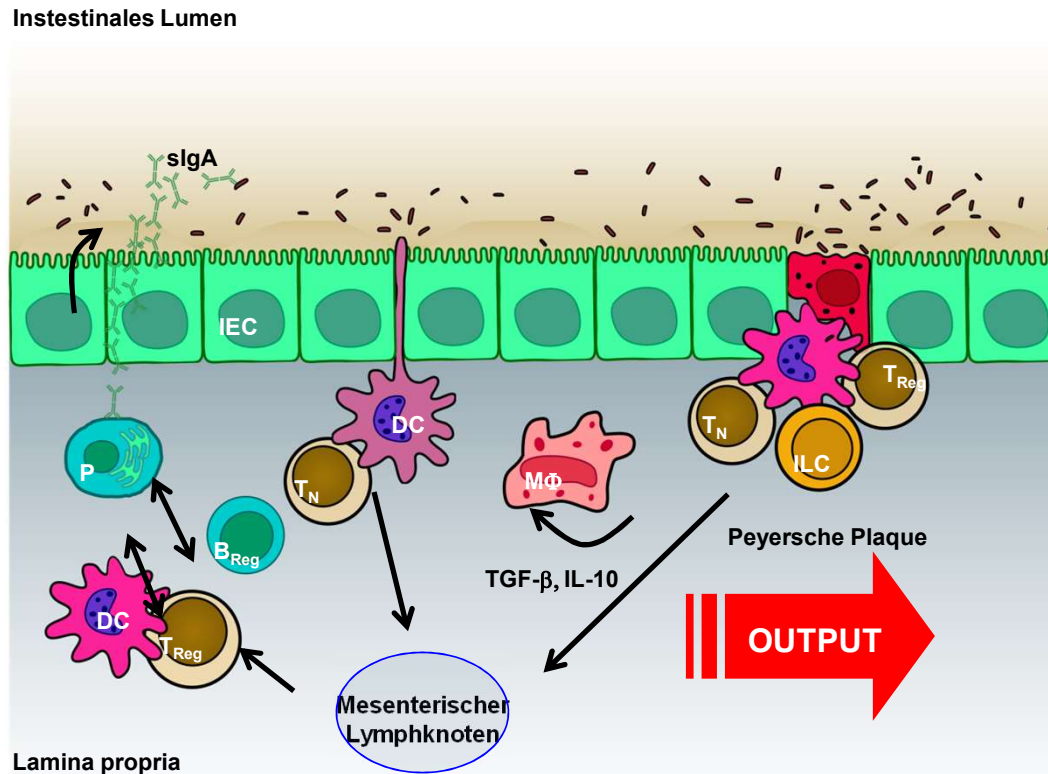


Klassisch: Ileozökalbefall

Colitis ulcerosa



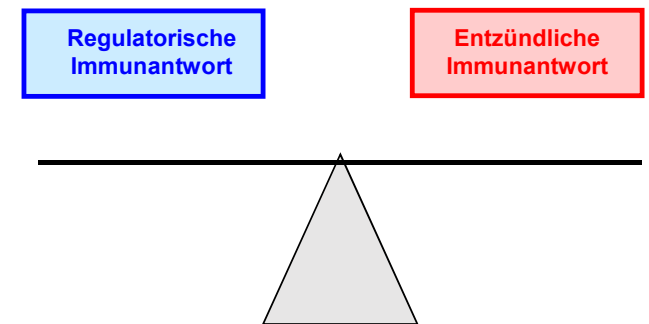
Mukosale Immunantwort des gesunden Darms



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, naive 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

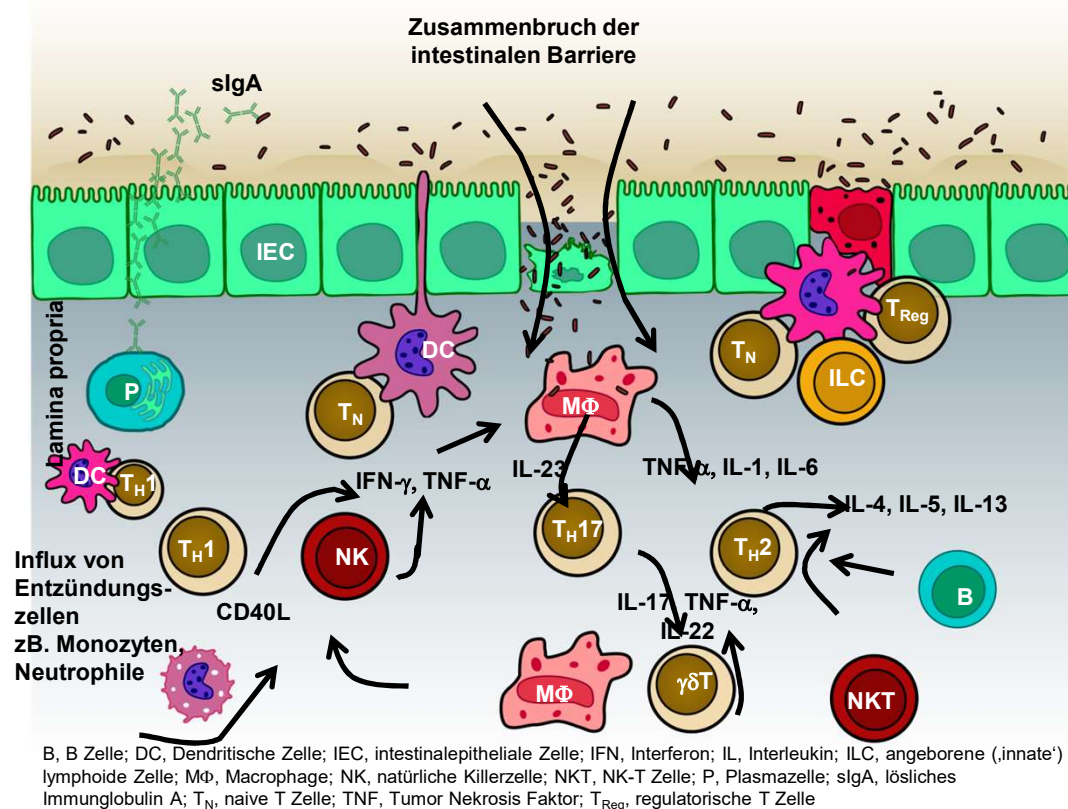
Homöostase des mukosalen Immunsystems



IBD: Immunpathogenese

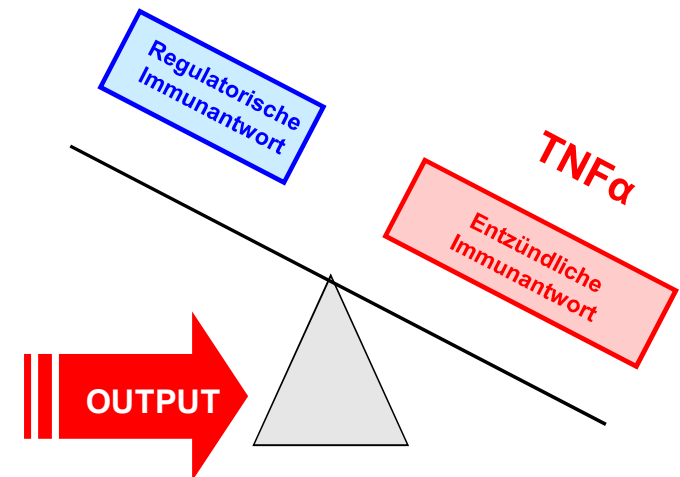
Dysregulation des mukosalen Immunsystems

Instestinales Lumen

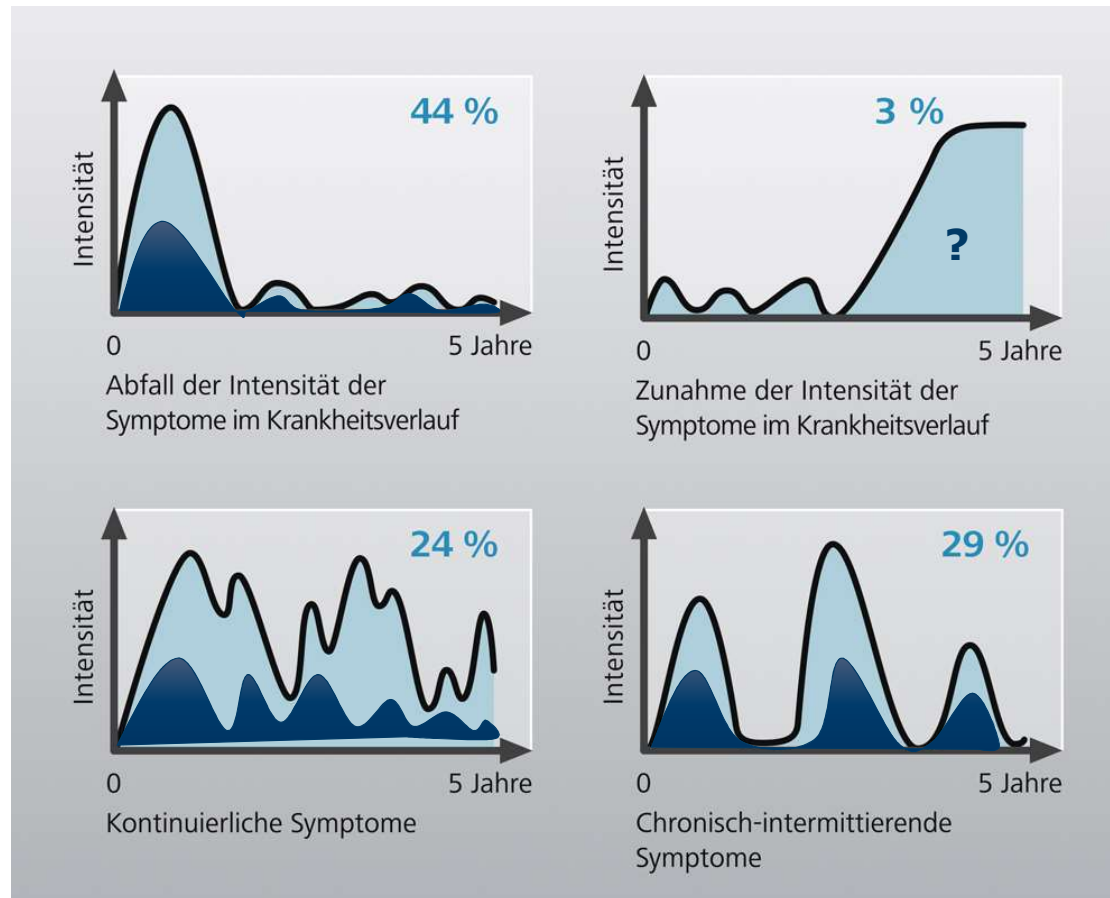


Xavier RJ, Podolsky DK. *Nature*. 2007;448:427-434
 Bouma G, Strober W. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:521-533

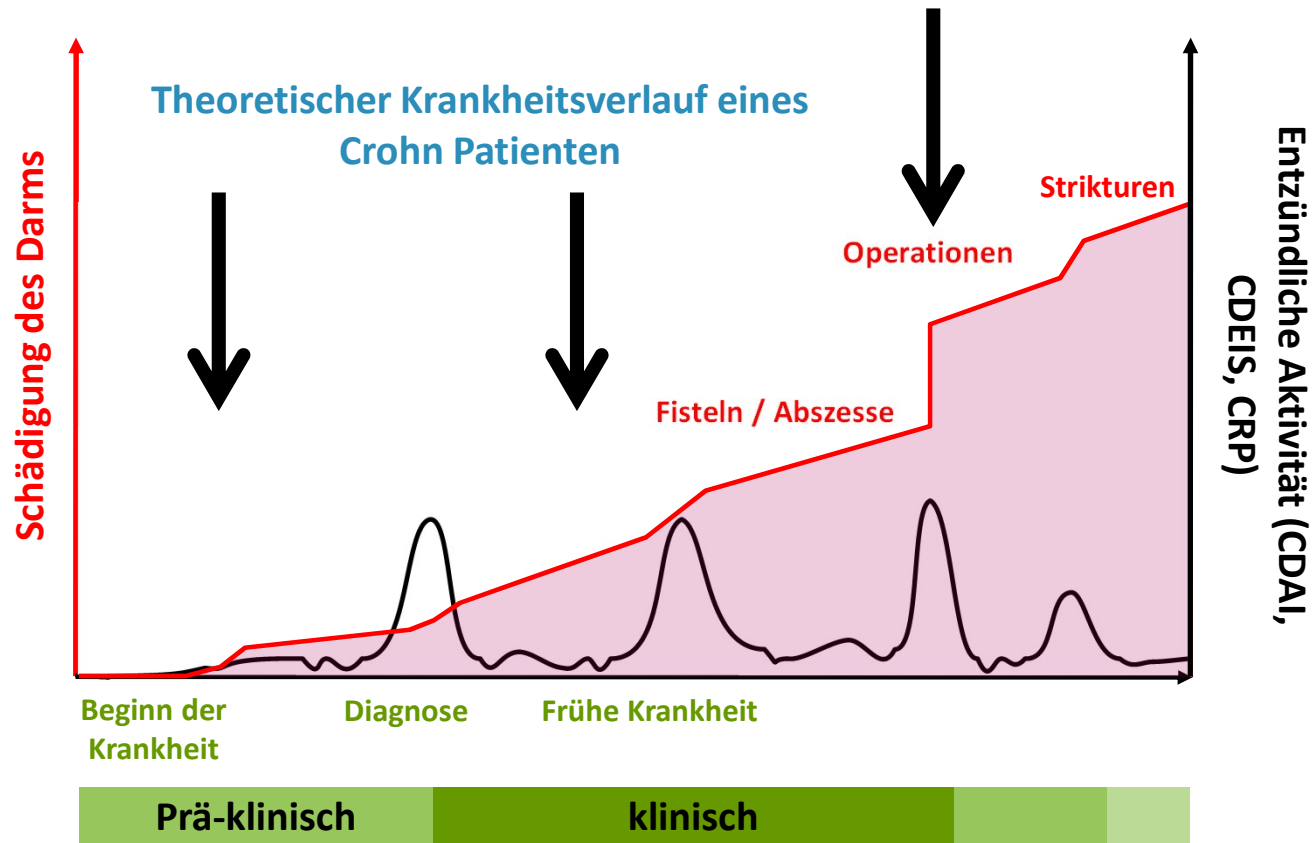
Dysbalance des mukosalen Immunsystems



Morbus Crohn – typische Krankheitsverläufe



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

Pariante B, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(6):1415-1422

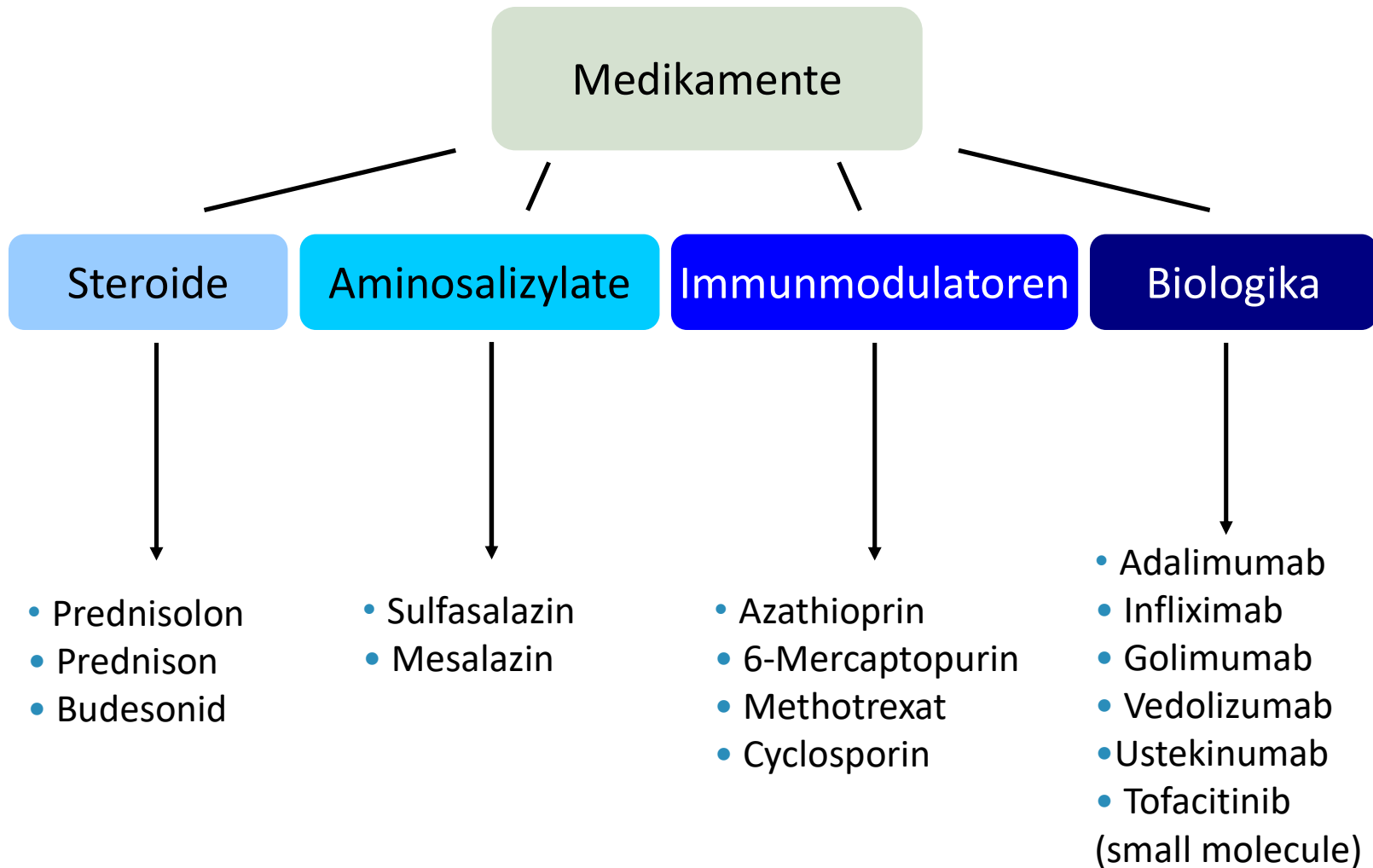
Therapieziele bei CED

- **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**

Walsh A et al. *Prim Care* 2011;38:415–432

Ghosh S. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2003;3:587–598

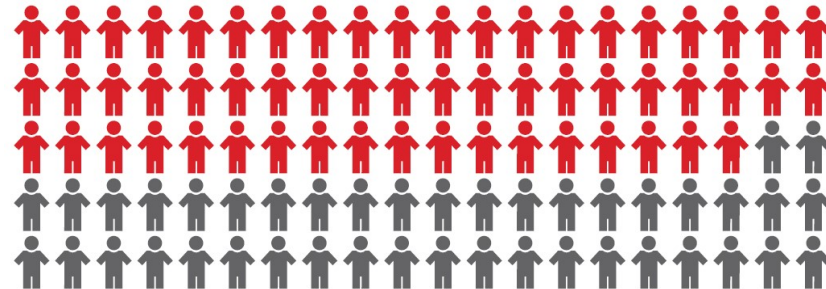
Medikamentöse Behandlungsoptionen bei CED



Rauchen: Risiko für Schub innert 2 Jahre

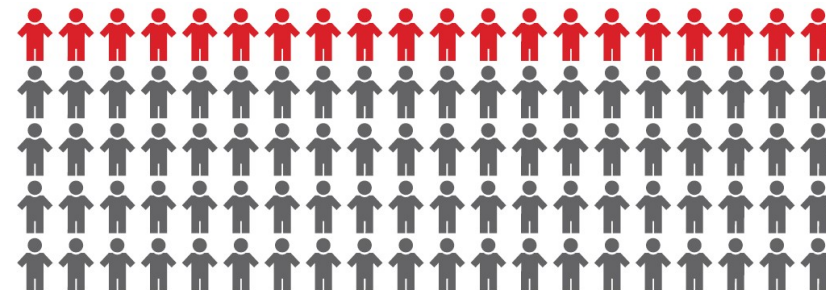
Morbus Crohn ohne
Krankheitsaktivität

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



Morbus Crohn ohne
Krankheitsaktivität

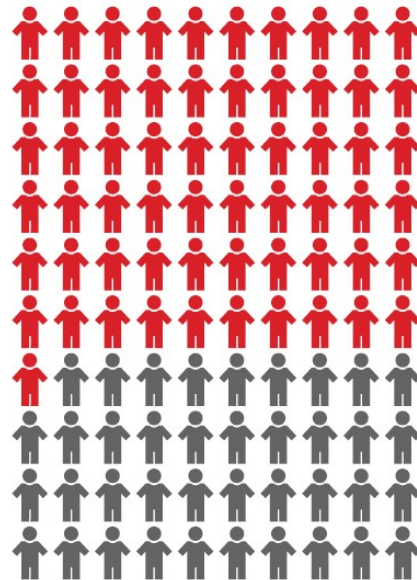
-> Risiko Schub zu entwickeln bei
Nicht-Raucher: 20/100



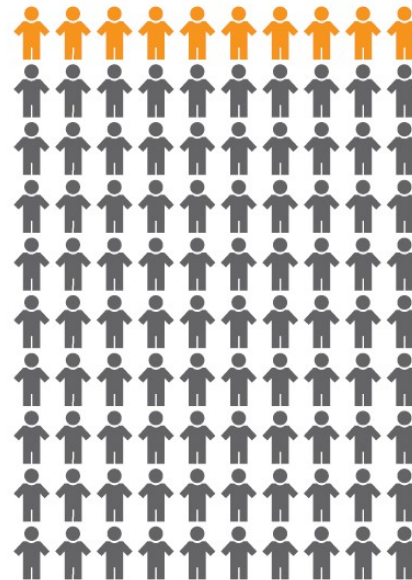
Morbus Crohn und Rauchen

Morbus Crohn nach Operation: Risiko für Reoperation innert 10 Jahre

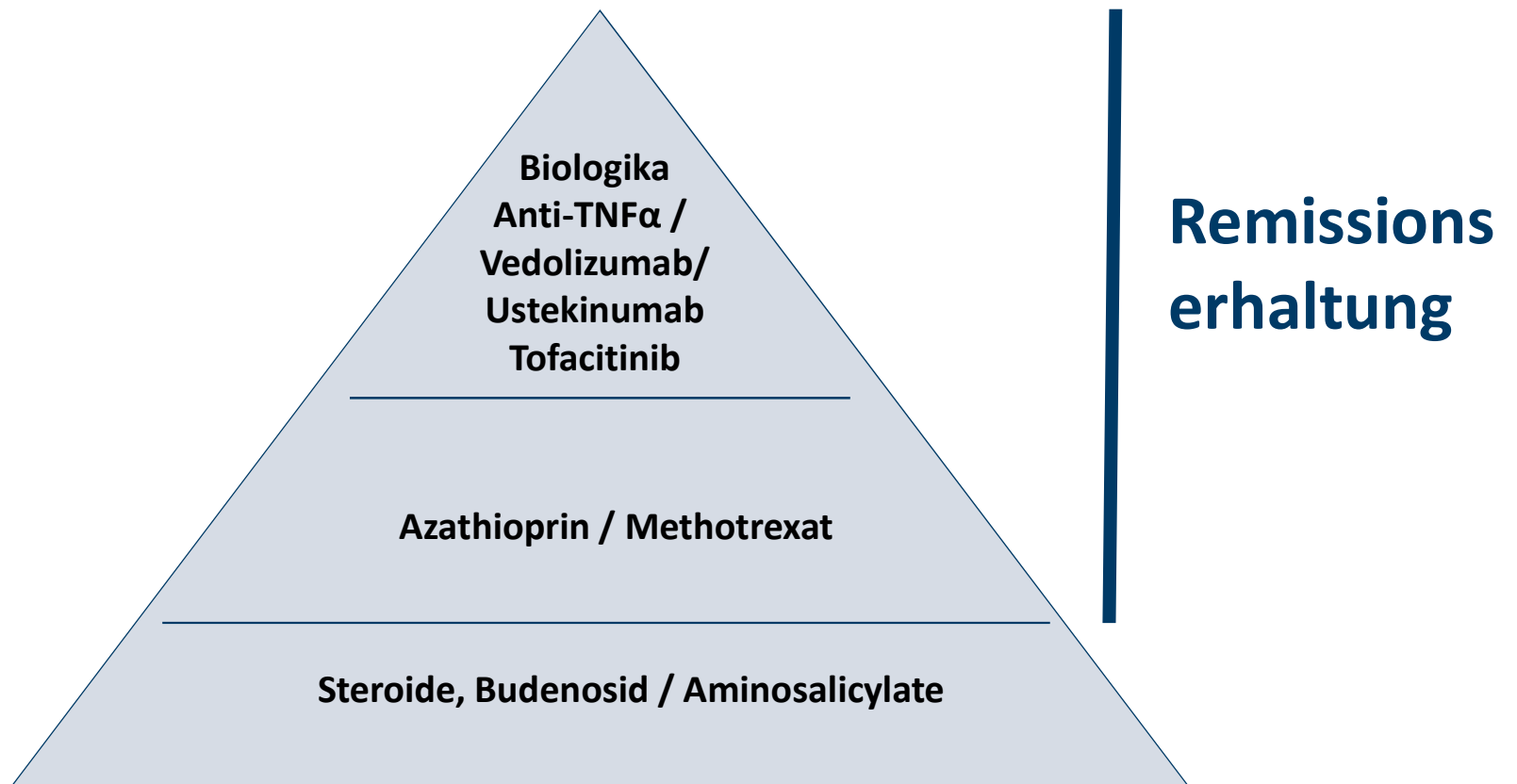
Raucher



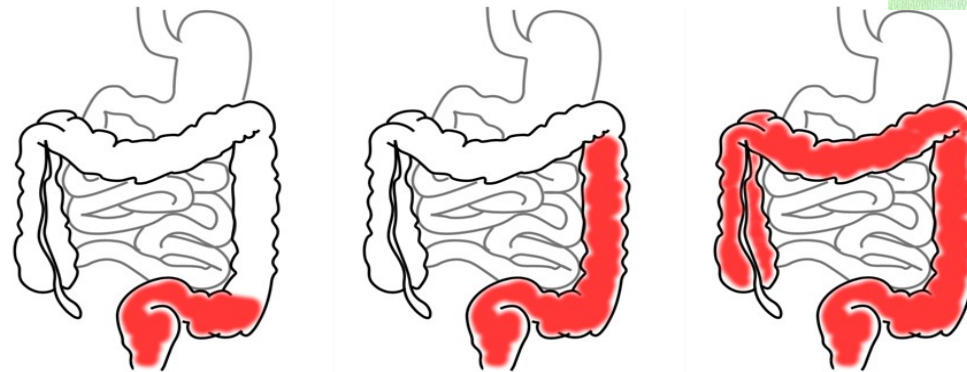
Nicht-Raucher



Medikamentöse Optionen: Remissionserhaltung



Aminosalizylate



Rektalschaum und Enema



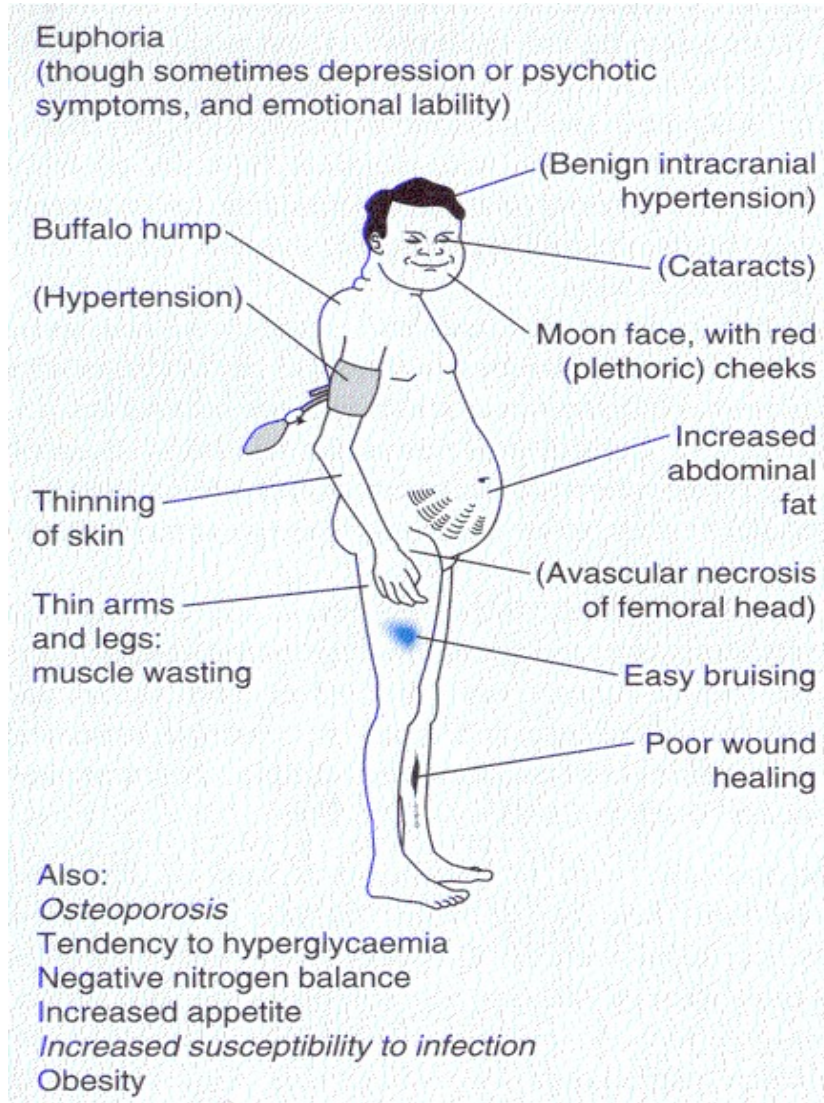
Suppositorien

Granulat



Vor allem bei Colitis Ulcerosa angewendet , selten bei M. Crohn

Unerwünschte Wirkungen der Glukokortikoide



Therapie bei Colitis ulcerosa

Steroide

- Für Remissions-Induktion
- Nicht geeignet als Erhaltungstherapie
- Nebenwirkungen (metabolische, Osteoporose, Glaukom, Katarakt, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen)

Therapie bei Morbus Crohn

Steroide/ Azathioprin/ Methotrexat

- Der Einsatz von **Glukokortikoiden** sollte zu Gunsten einer 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)**
- **Vedolizumab (Entyvio)**
- **Tofacitinib (Xeljanz) (nur bei Colitis ulcerosa)**

Biosimilars verfügbar bei Infliximab und Adalimumab

1. Gruppe der TNF α Blocker

Induktion: Intravenöse Einzeldosis

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



Infliximab

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:

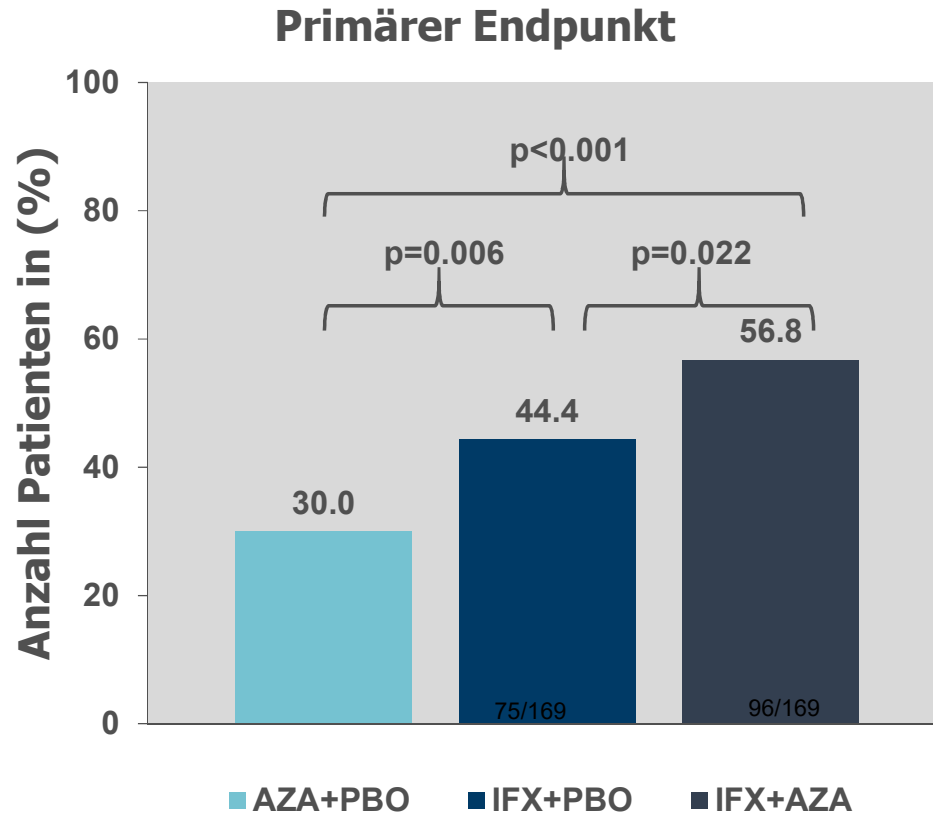
Adalimumab

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

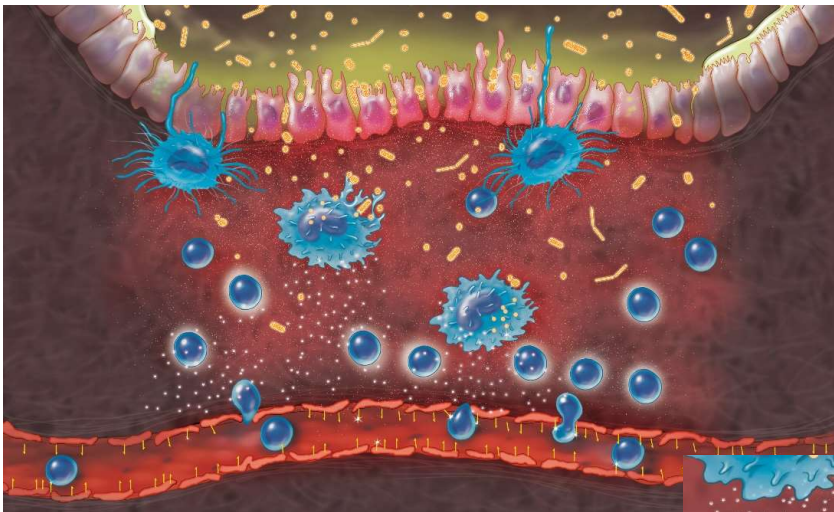
Kurzinfusion über 30 Minuten

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

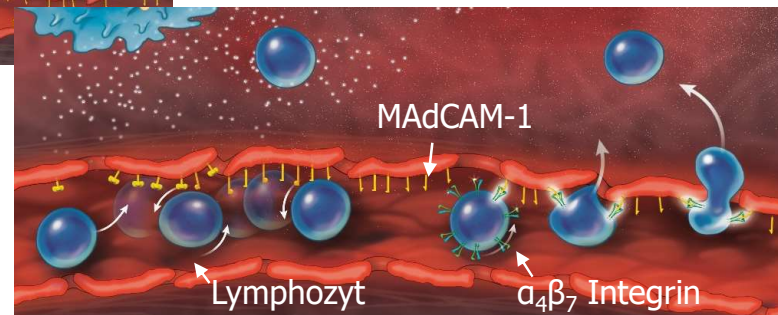
Seit einigen Monaten Umstellung auf sc Spritzen alle 2 Wochen möglich

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

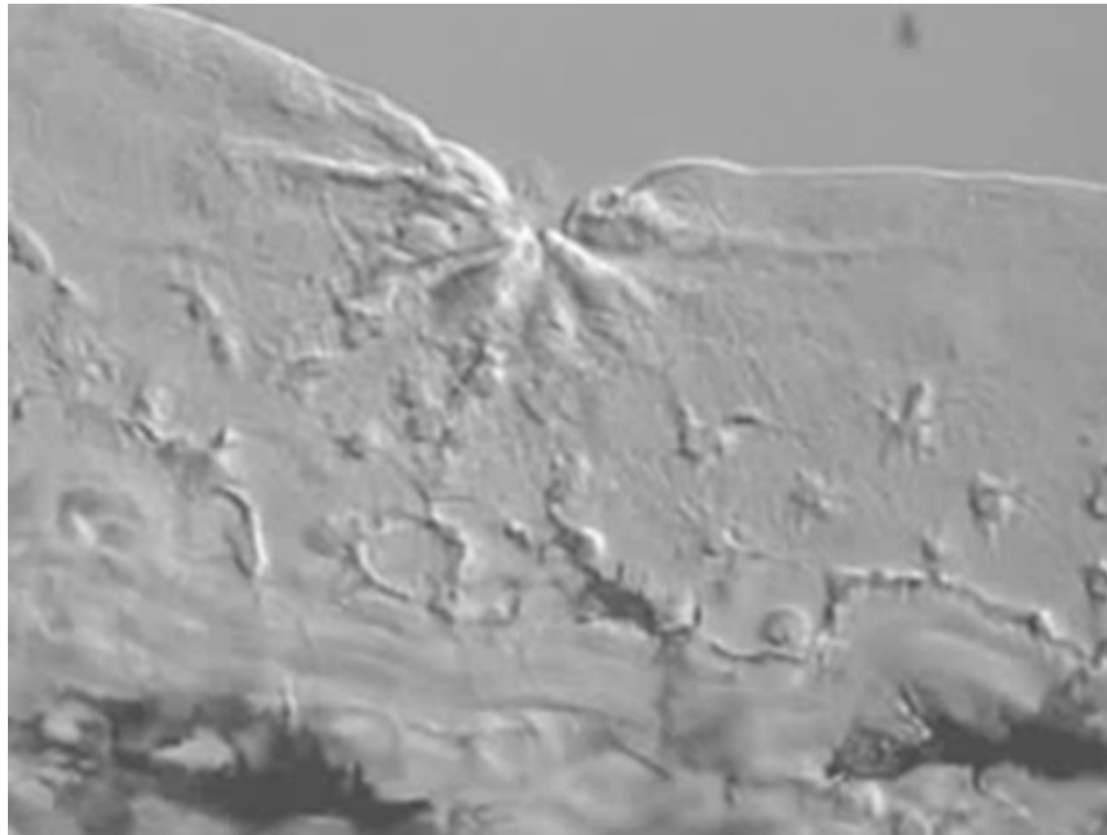
Gewebeschaden



Gefäßsystem

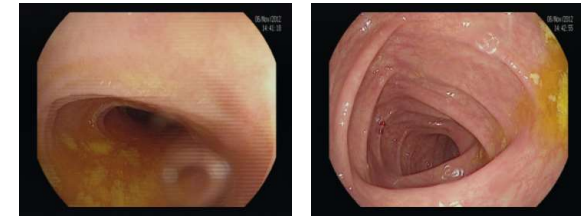
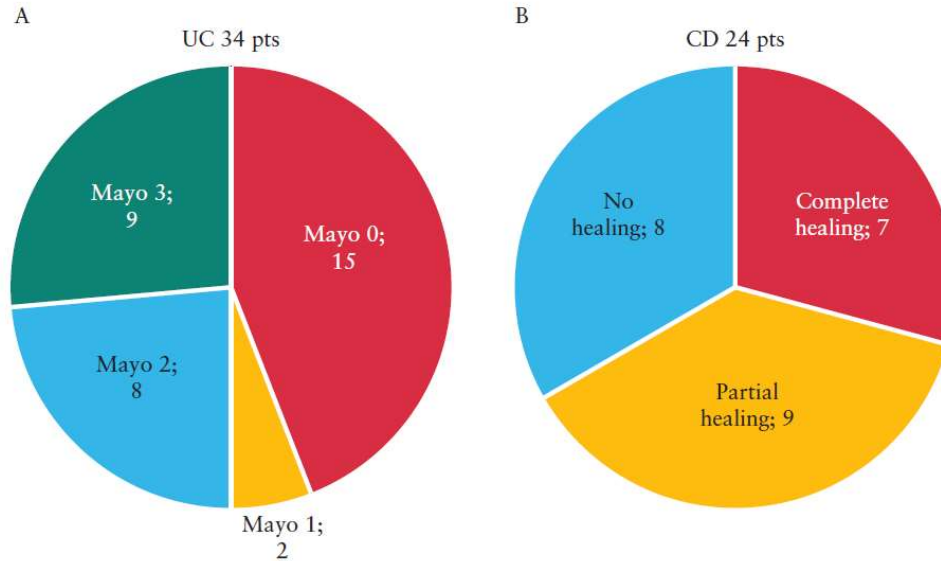


Vedolizumab (Entyvio): $\alpha 4\beta 7$ Integrin Ak (Darmspezifisch)



Video created by and copyright belongs to Michael Redd and Paul Martin, University College of London; Final Composition: Blink Studio Ltd. www.blink.uk.com;
URL: www.youtube.com/watch?v=XGGd3NuAntc

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]

Noman et al. *JCC* 2017; Sep 1;11(9):1085-1089

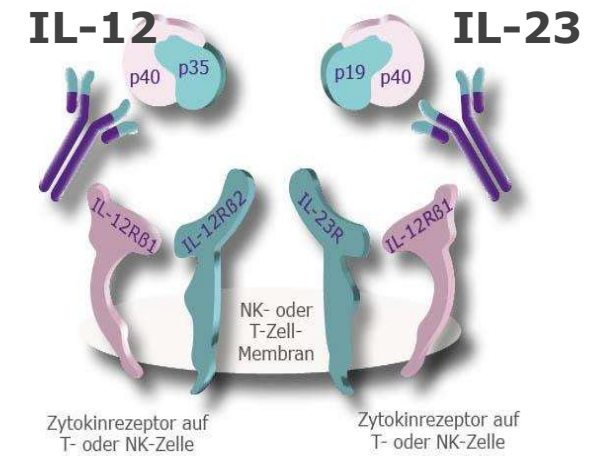
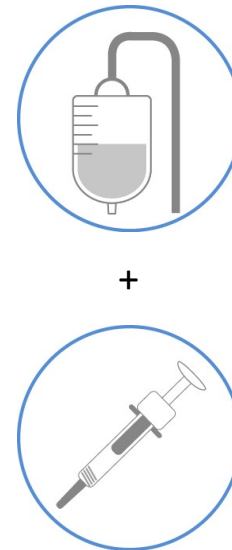
3. Ustekinumab: IL12/23 Antikörper

1. Intravenöse Einzeldosis

von ~ 6 mg/kg Körpergewicht

2. Subkutane Injektion von 90 mg

Alle 12 Wochen (bzw. alle 8 Wochen)*



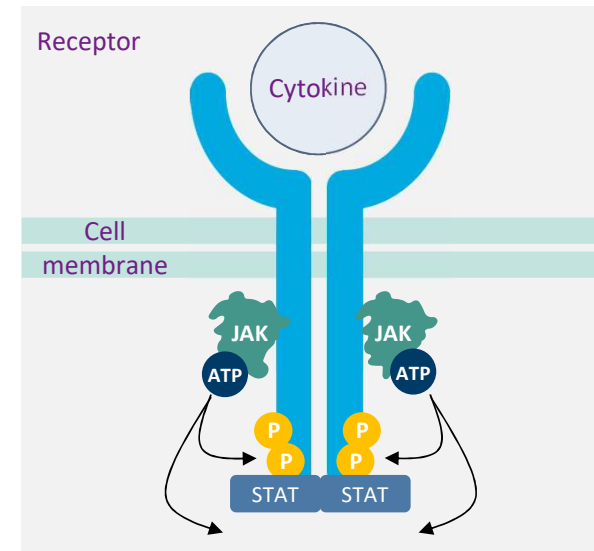
Gute Verträglichkeit: keine Hinweise für schwerwiegende Infektionen

4. Januskinase Inhibitoren („small molecules“)

Einnahme als Tablette



- 1 Zytokine binden an spezifische Rezeptoren
-> Ausbildung von JAK Dimeren
- 2 Nach Aktivierung, JAKs transferieren
phosphate von ATP auf sog. STATs
- 3 STAT Dimerisierung
- 4 Dimerisierte STATs gehen in den Nukleus
the nucleus, binden an DNA und
regulieren Gentranskription



ATP, adenosine triphosphate; DNA, deoxyribonucleic acid; JAK, Janus kinase; P, phosphate;
STAT, signal transducer and activator of transcription.

Grundsätzlich gut verträglich aber noch unklare Signale bei Infekten und Neigung zu Thrombosen bei höherer Dosierung

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

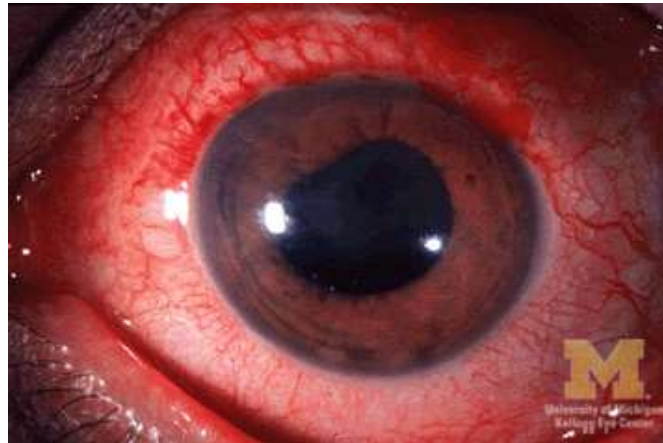


maßgeschneidert

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**
- **Ernährungsaspekte**
- **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

