



IBDnet

Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

Therapie Update Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

PD Dr. Christine N. Manser, MSc

Leiterin Gastroenterologie Kantonsspital
Frauenfeld

 Spital Thurgau
FRAUENFELD

Therapie-Update

.... seit wann?



IBDnet

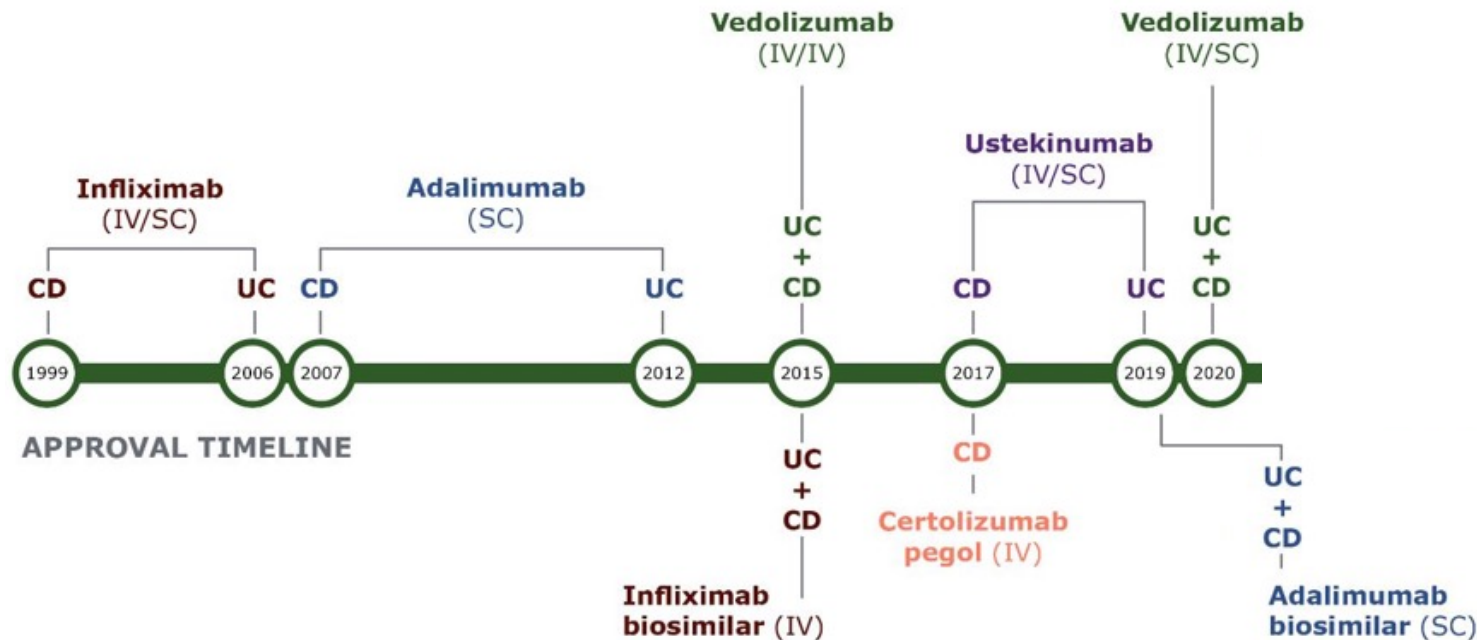
Therapieansätze bei IBD: Chirurgie, Medikamente und Ernährung

Fortbildung für medizinisches Assistenzpersonal und
IBD-Pflegefachkräfte aus Spital und Praxis

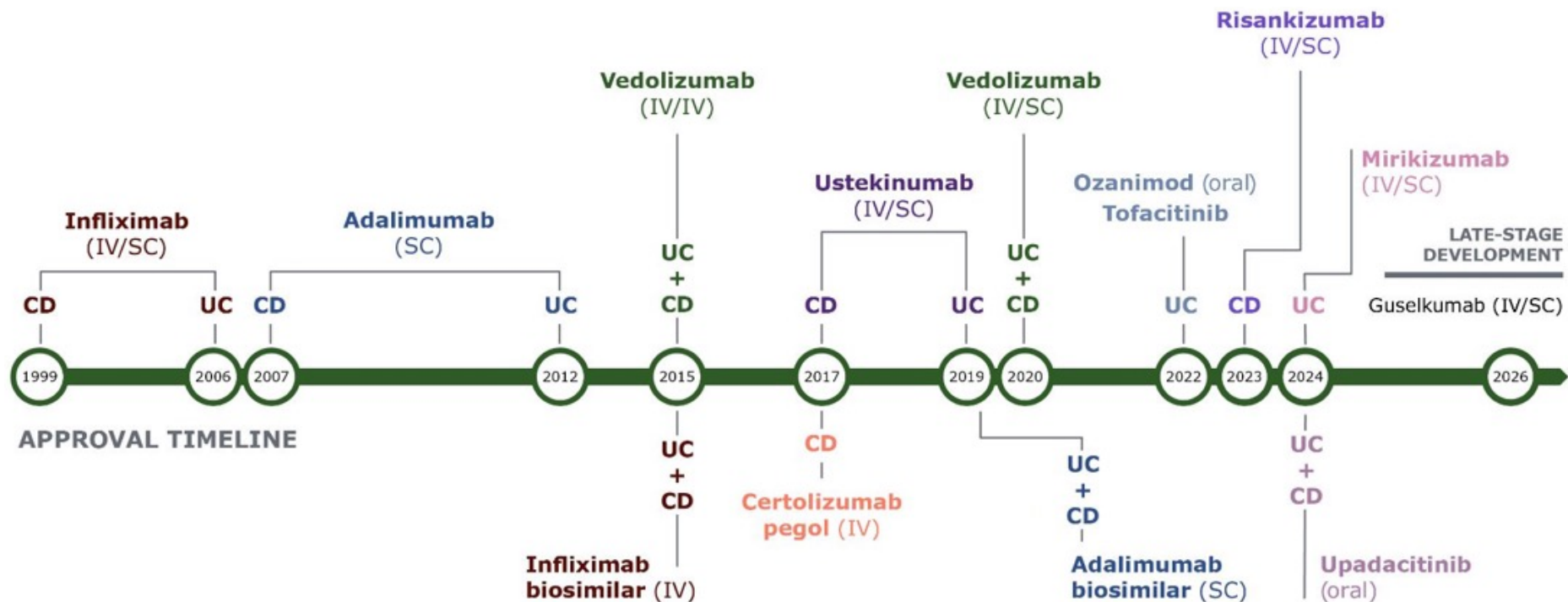
25. NOVEMBER 2021

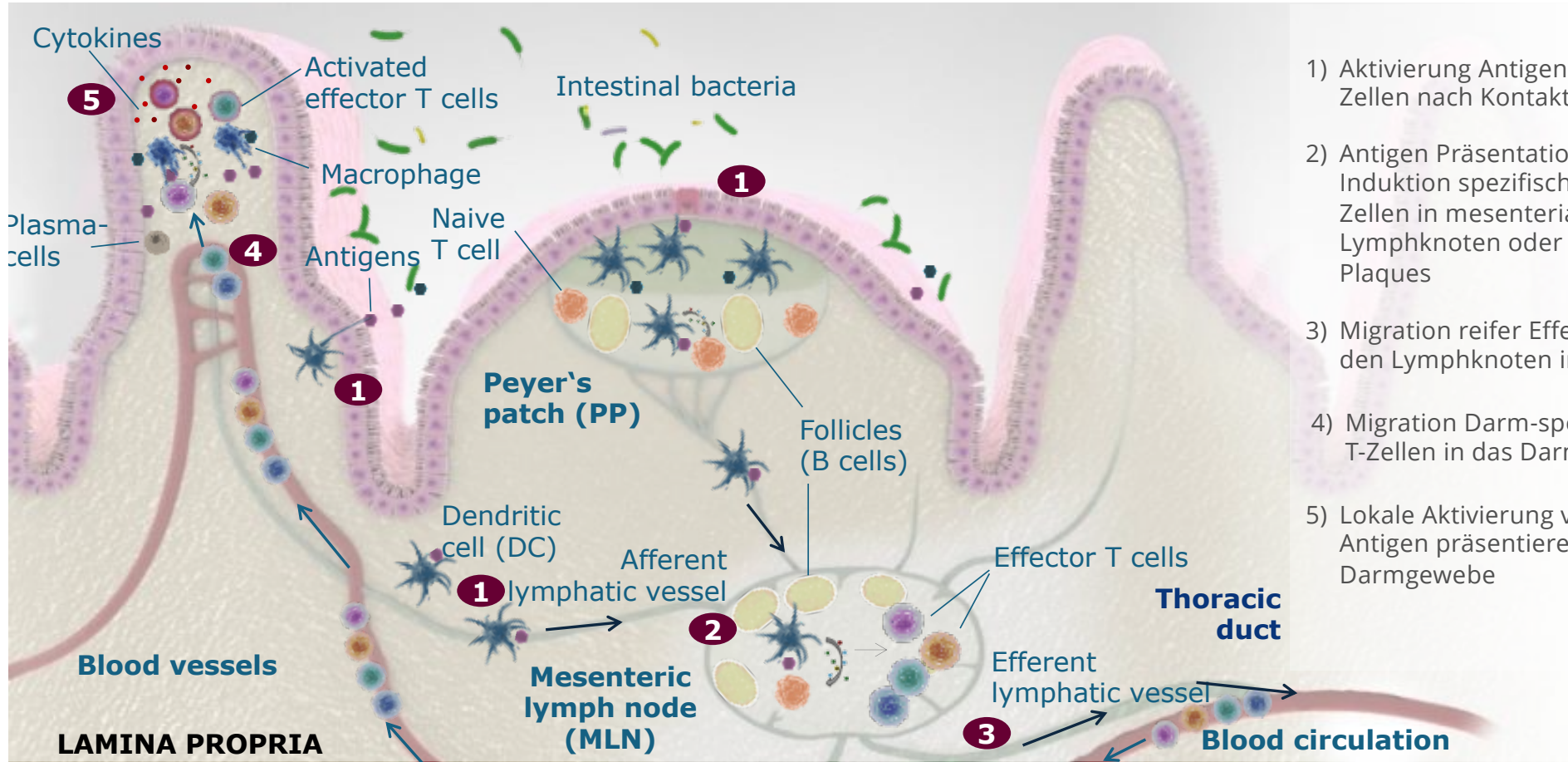
TECHNOPARK ZÜRICH

Veränderung der Therapie der CED über die Zeit



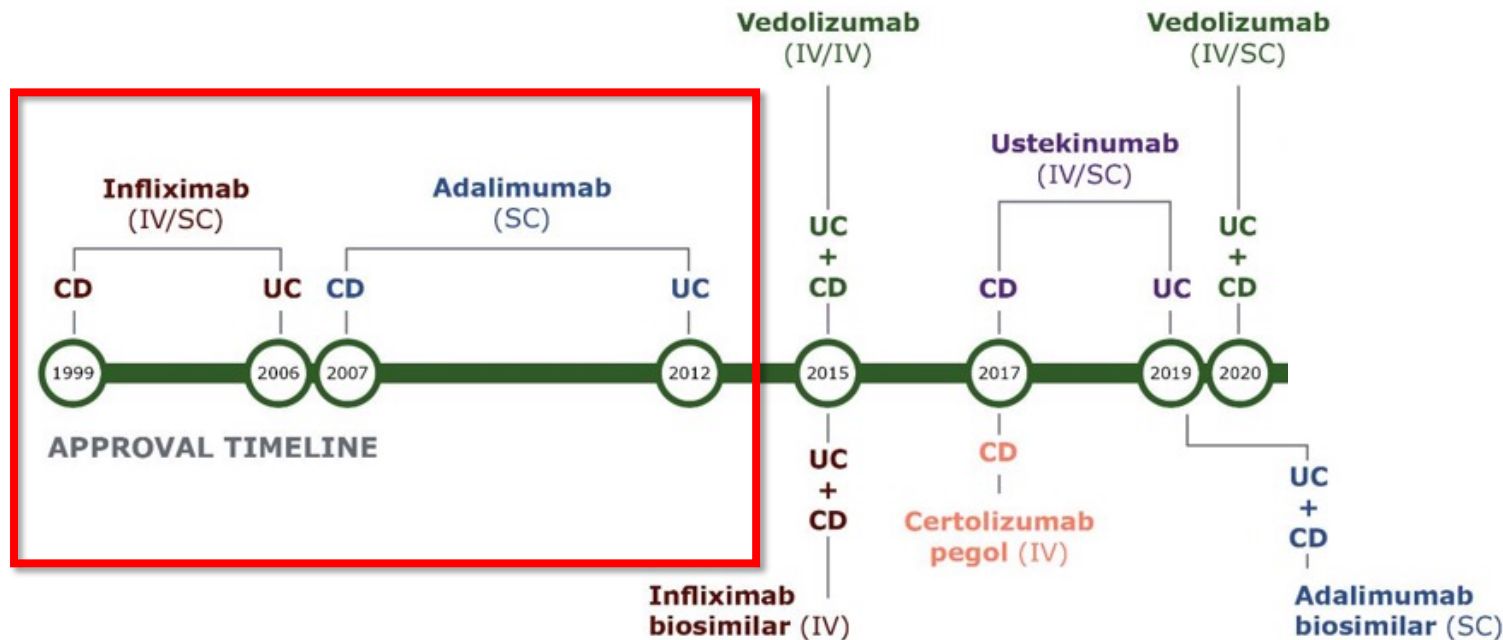
Veränderung der Therapie der CED über die Zeit

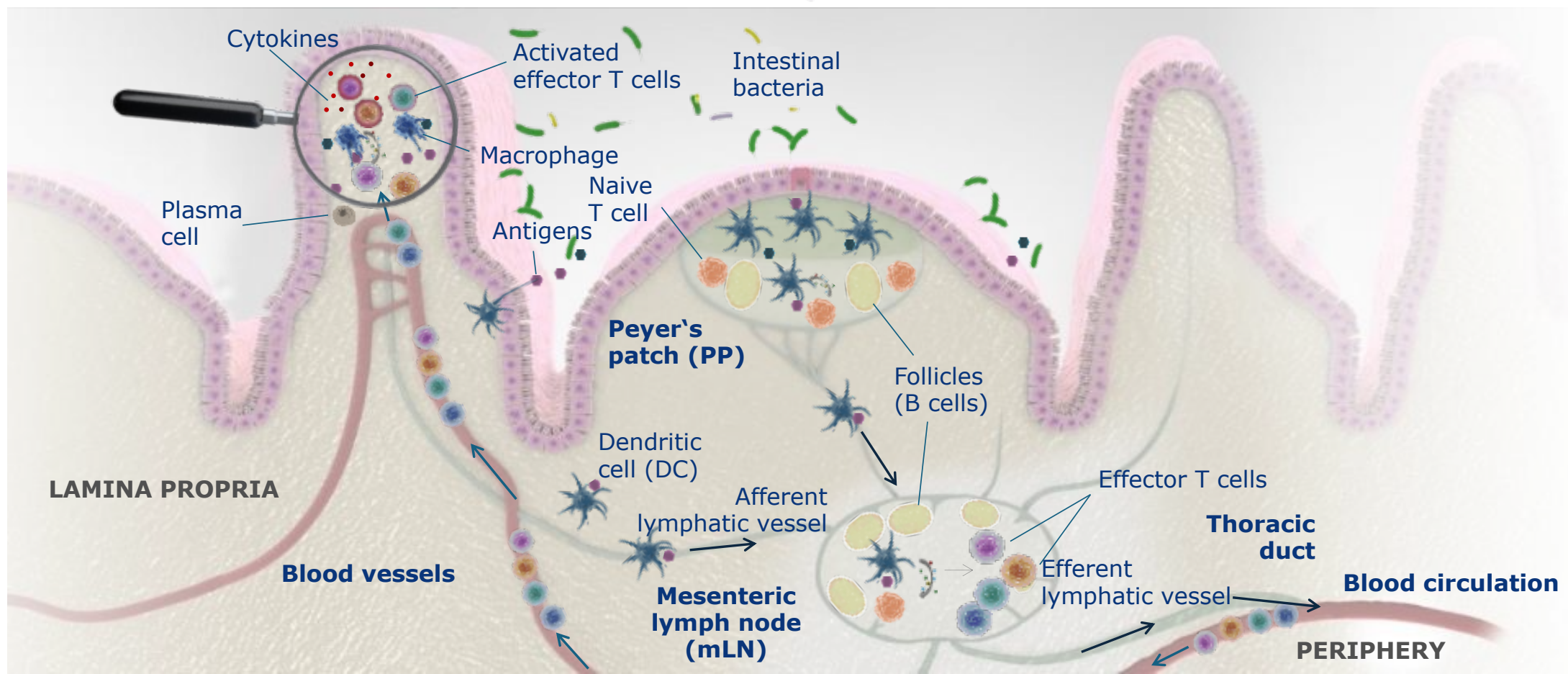




- 1) Aktivierung Antigen-präsentierender Zellen nach Kontakt mit dem Antigen
- 2) Antigen Präsentation und Induktion spezifischer Effektor T-Zellen in mesenterialer Lymphknoten oder Peyer Plaques
- 3) Migration reifer Effektor T-Zellen aus den Lymphknoten in die Zirkulation
- 4) Migration Darm-spezifischer Effektor T-Zellen in das Darmgewebe
- 5) Lokale Aktivierung von T-Zellen durch Antigen präsentierende Zellen im Darmgewebe

Veränderung der Therapie der CED über die Zeit





Cytokines

Activated effector T cells

Intestinal bacteria

Macrophage

Plasma cell

Naive T cell

Antigens

Peyer's patch (PP)

Follicles (B cells)

LAMINA PROPRIA

Dendritic cell (DC)

Afferent lymphatic vessel

Effector T cells

Blood vessels

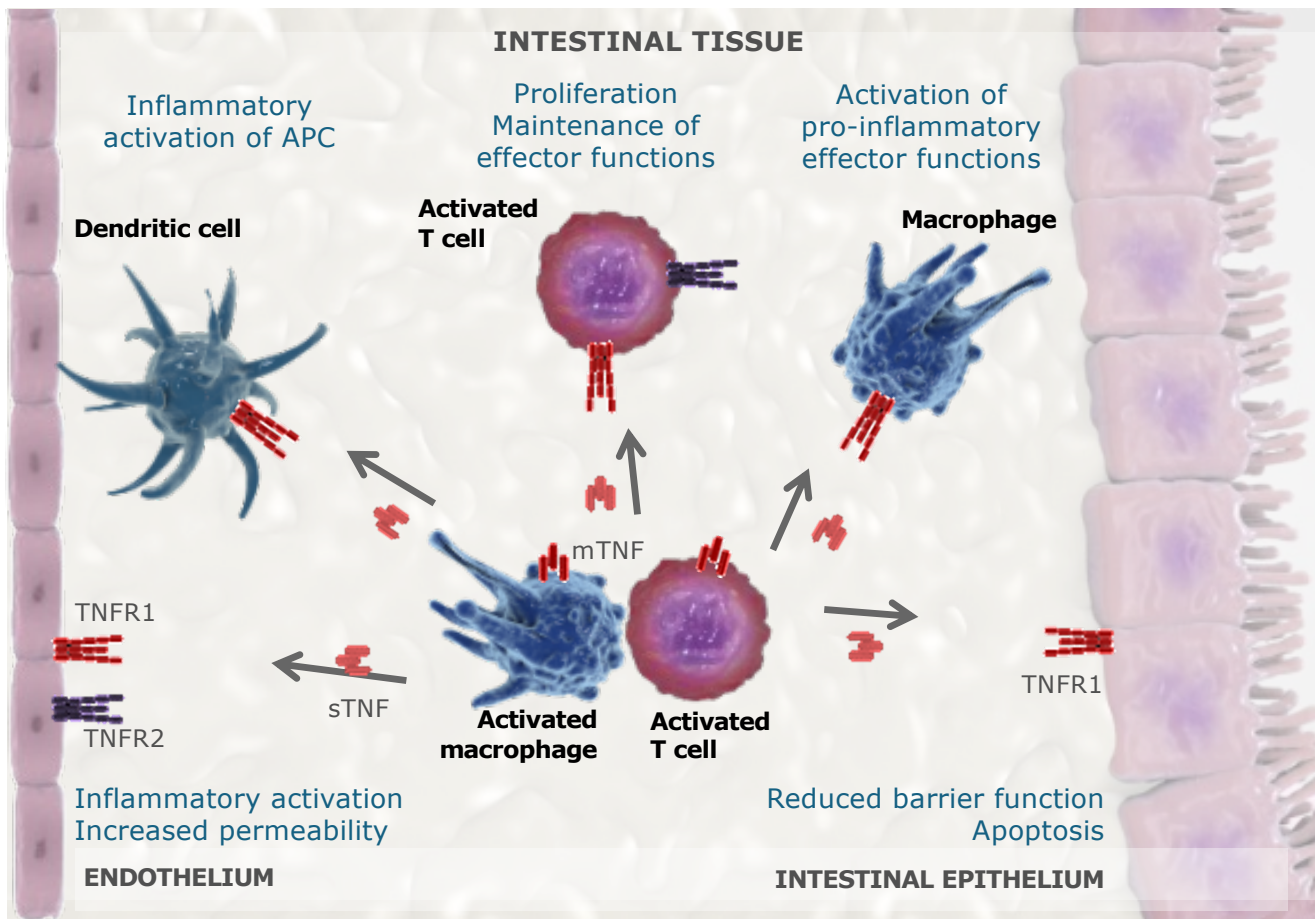
Mesenteric lymph node (mLN)

Thoracic duct

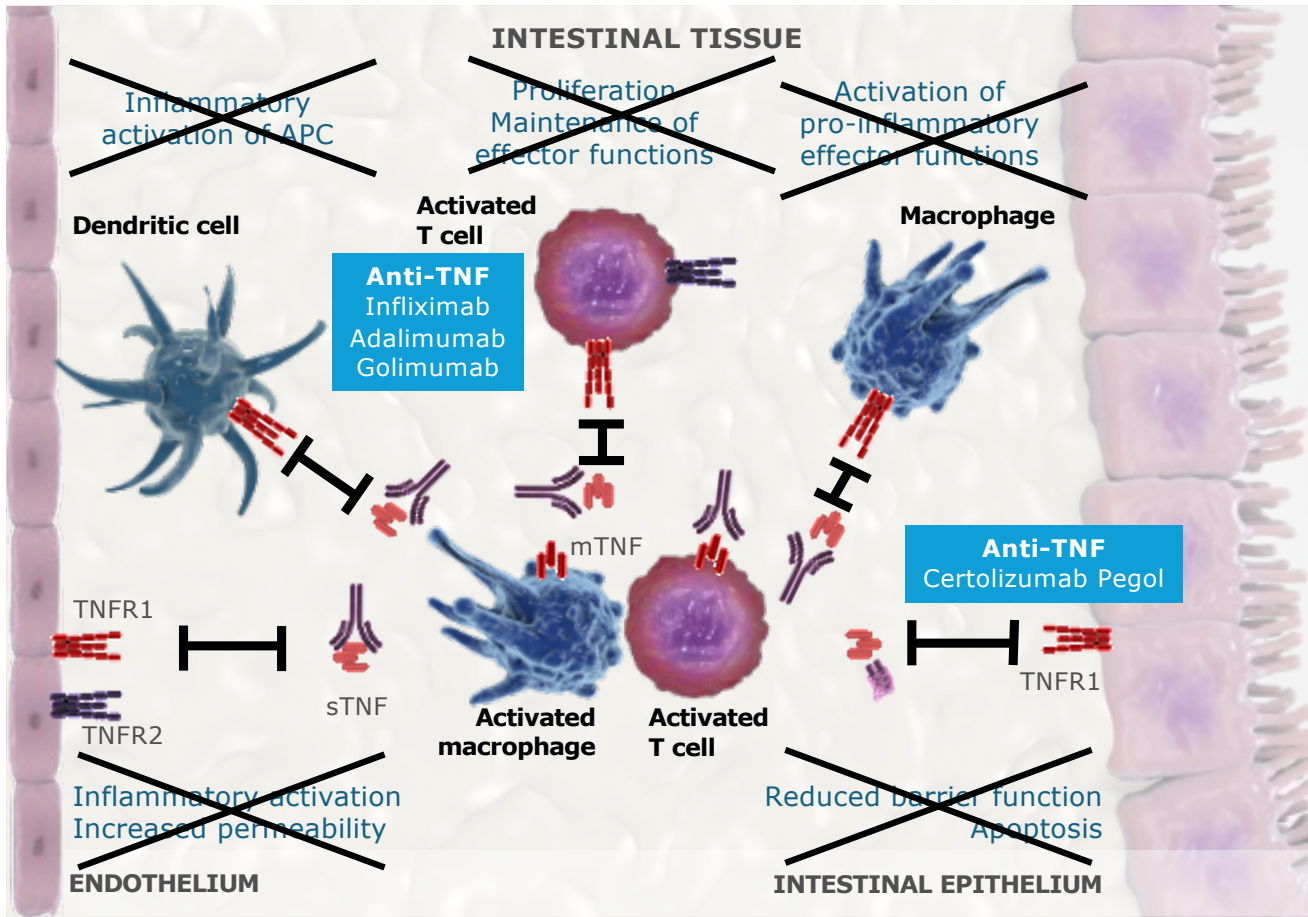
Efferent lymphatic vessel

Blood circulation

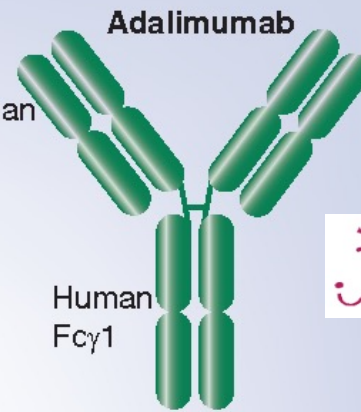
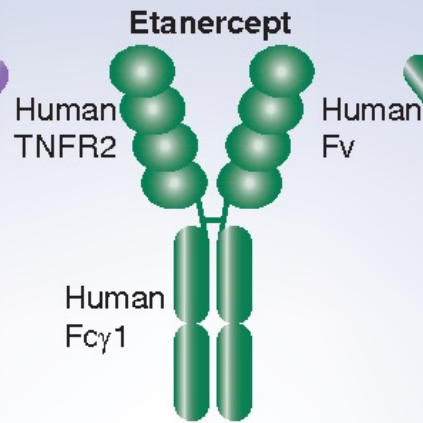
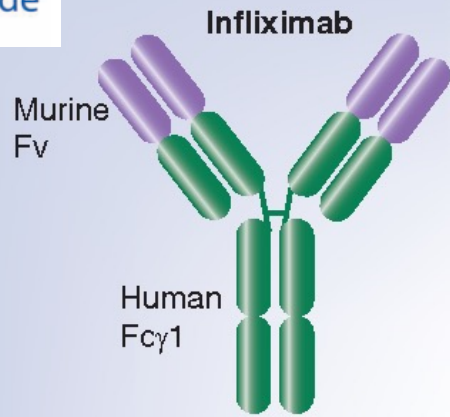
PERIPHERY



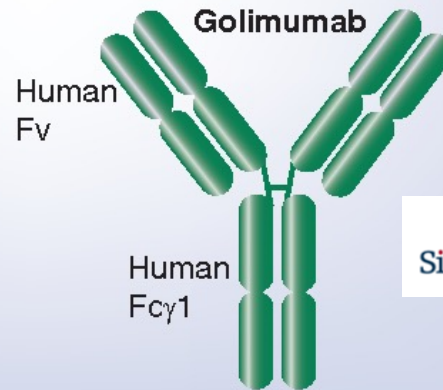
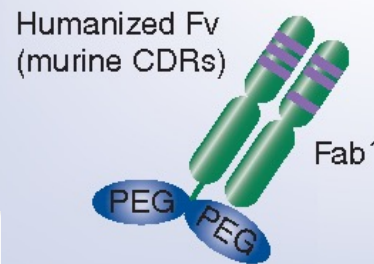
Pro-inflammatory activation of APCs, innate and adaptive immune cells as well as endothelial and epithelial cells by TNF



i Reduced pro-inflammatory milieu by blocking the TNF/TNF receptor interaction or by direct effects of anti-TNF antibodies binding to mTNF



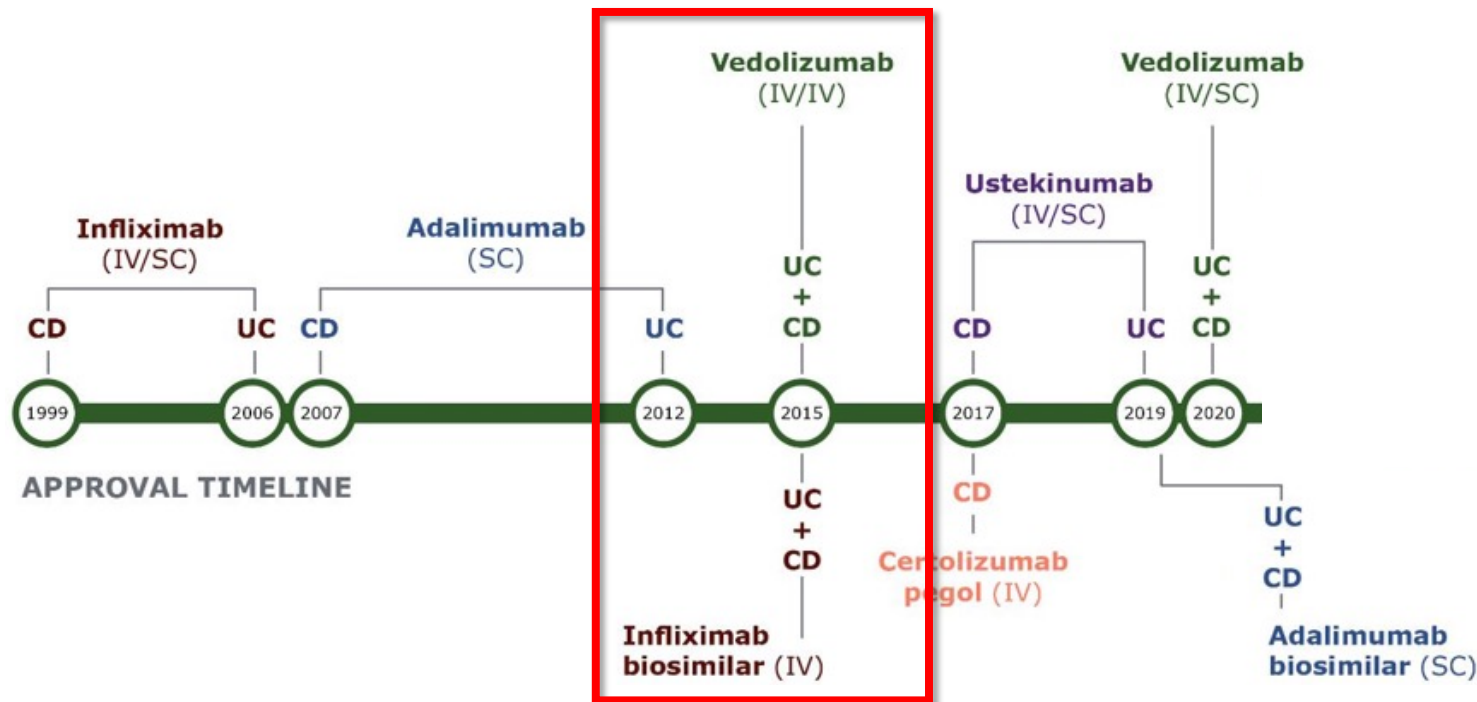
Certolizumab pegol

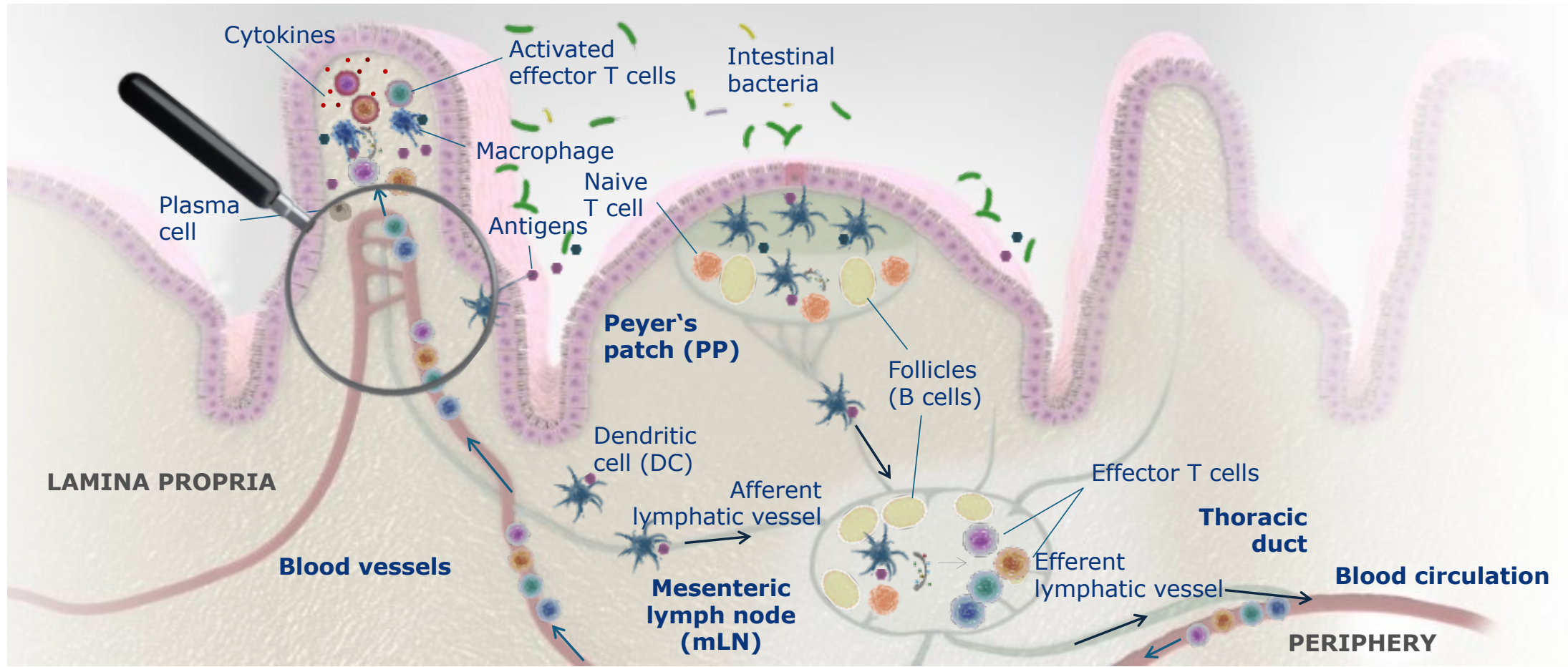


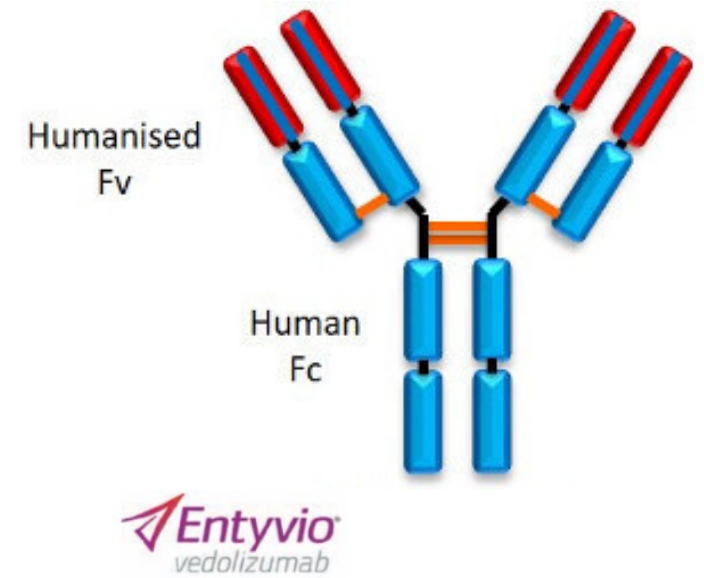
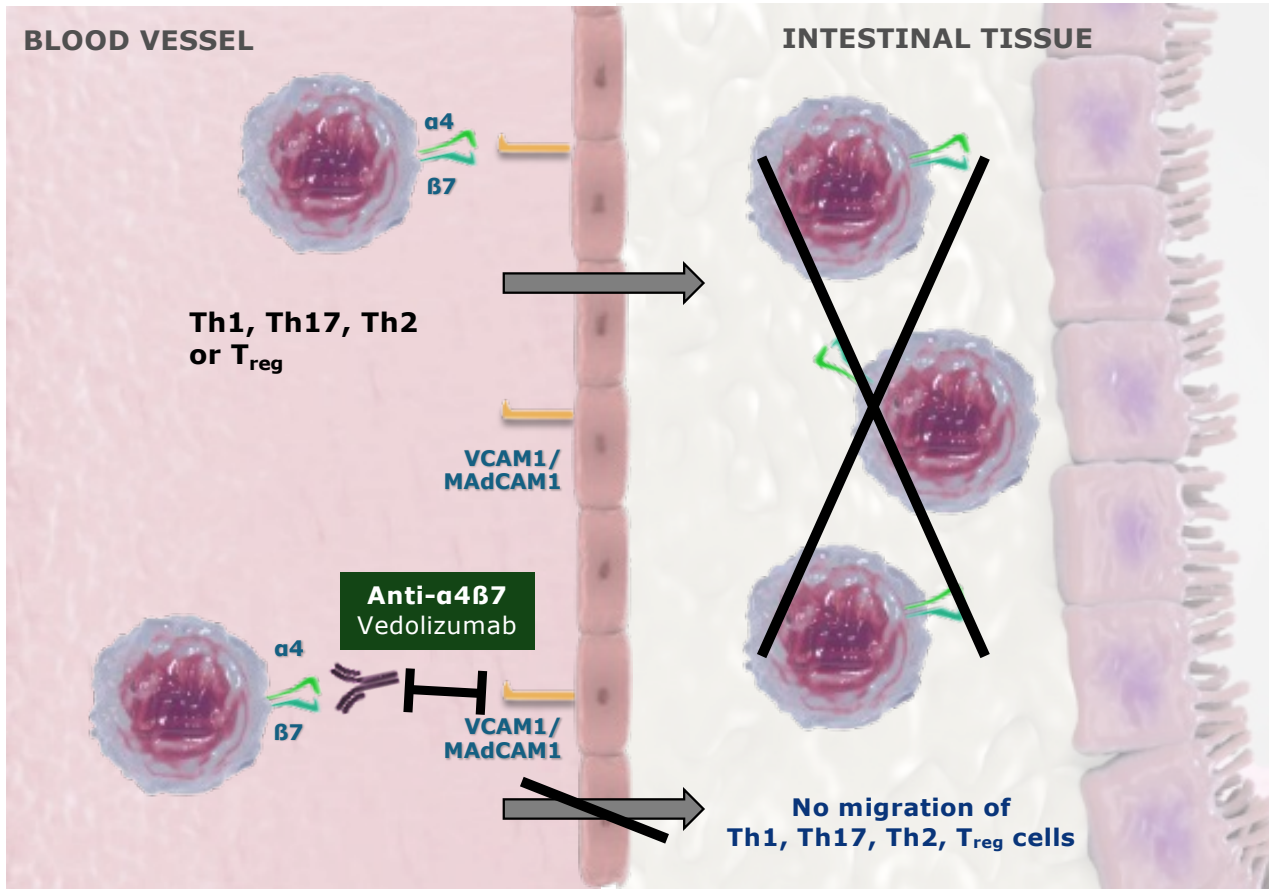
- Mögliche NW: Psoriasis, systemischer Lupus, Arthritis, trockene Haut
- Einsatz in der Schwangerschaft erscheint sicher, keine Pause mehr im 3. Trimenon
- Vor Therapie: Ausschluss Hepatitis B, Tuberkulose und HIV
- Therapieüberwachung durch Messung der Talspiegel, Therapieversagen durch neutralisierende AK möglich -> dran denken



Veränderung der Therapie der CED über die Zeit



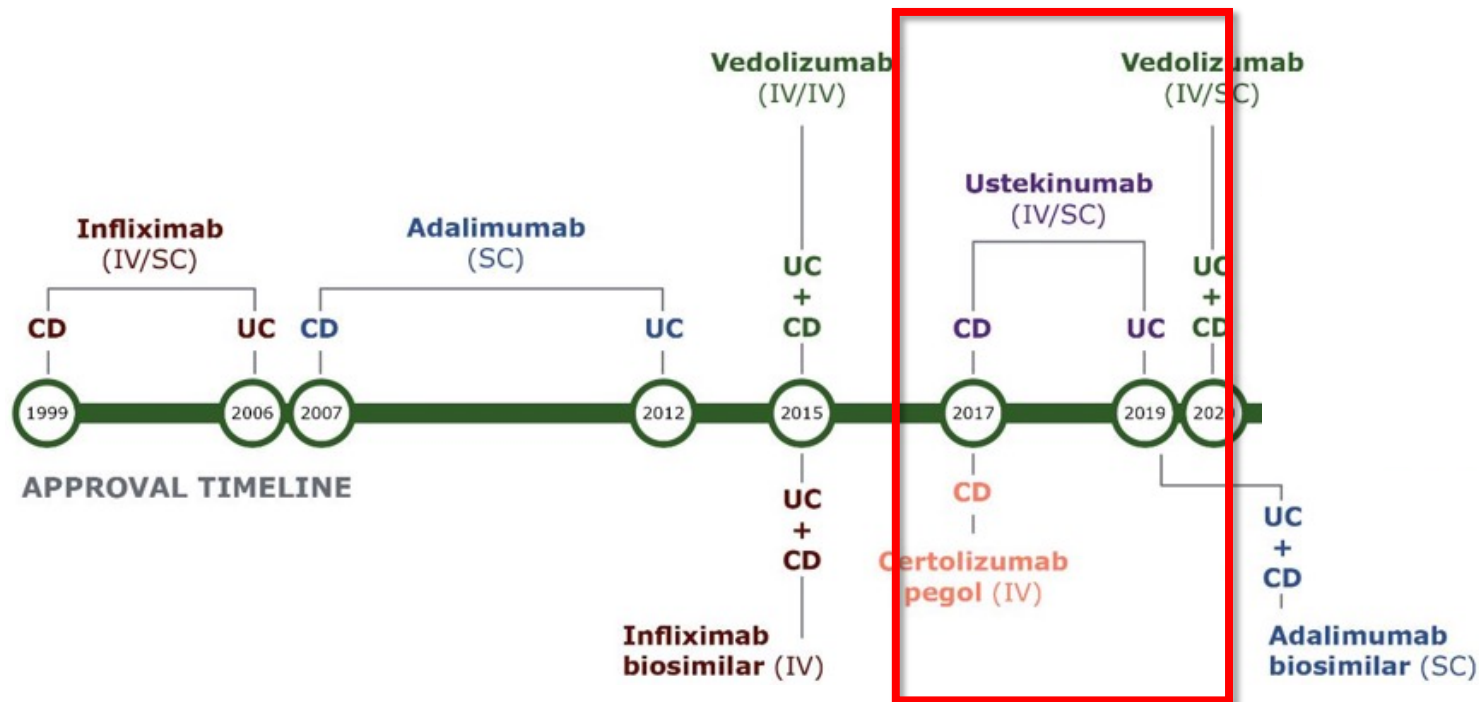


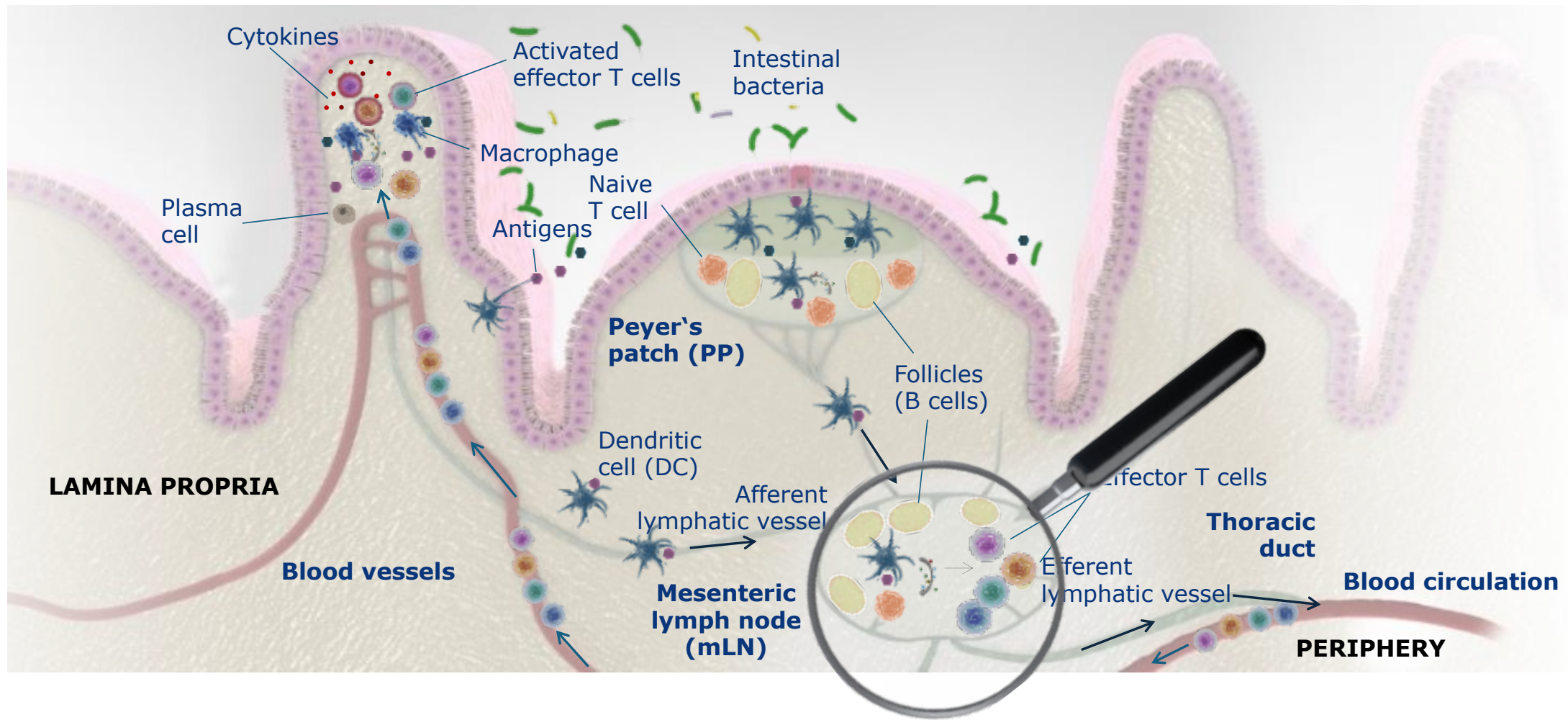


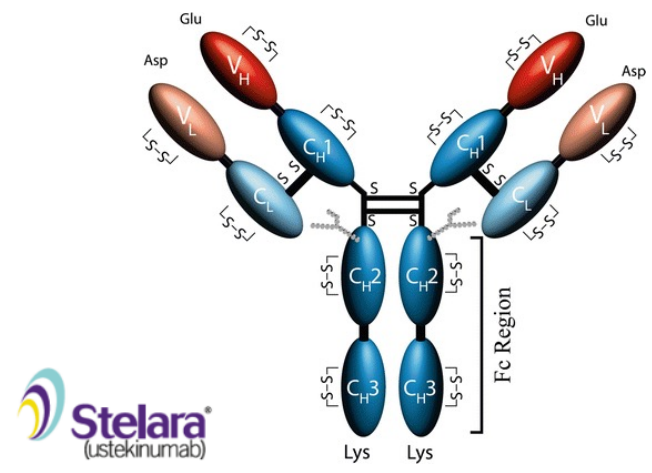
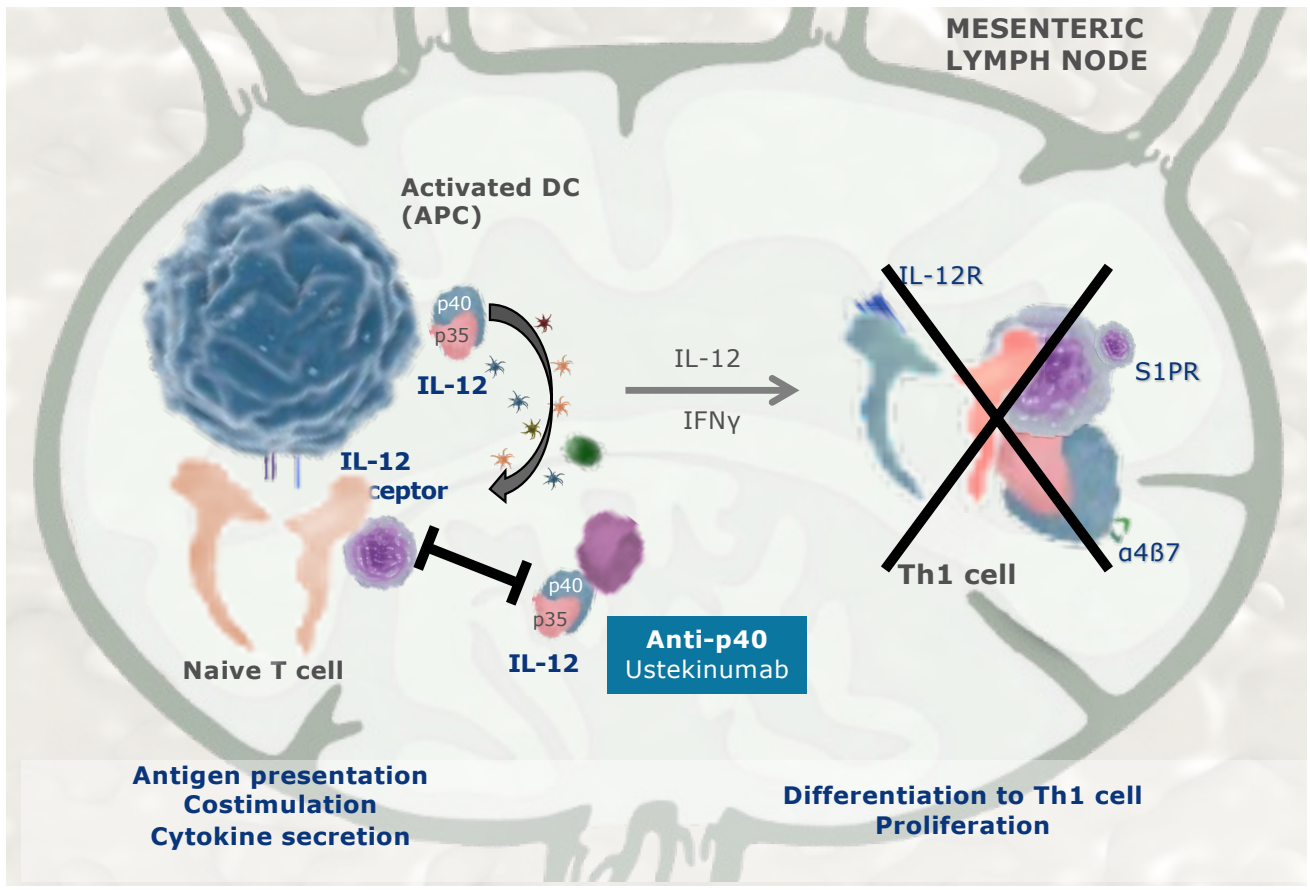
- Mögliche NW: all. Reaktion, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege
- Einsatz in der Schwangerschaft erscheint sicher
- Einzigartiger Aspekt: gezielte Wirkung auf den Darm -> deutlich weniger systemische NW
- Stichwort: Personalisierte Medizin



Veränderung der Therapie der CED über die Zeit







Neurath MF. Nat Rev Immunol 2014;14:329-342.
Neurath MF. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017;14:269-278.

INTESTINAL TISSUE

Activated DC or M ϕ (APC)

IL-23 receptor

Th17 cell

IL-23
IL-6, IL-1 β

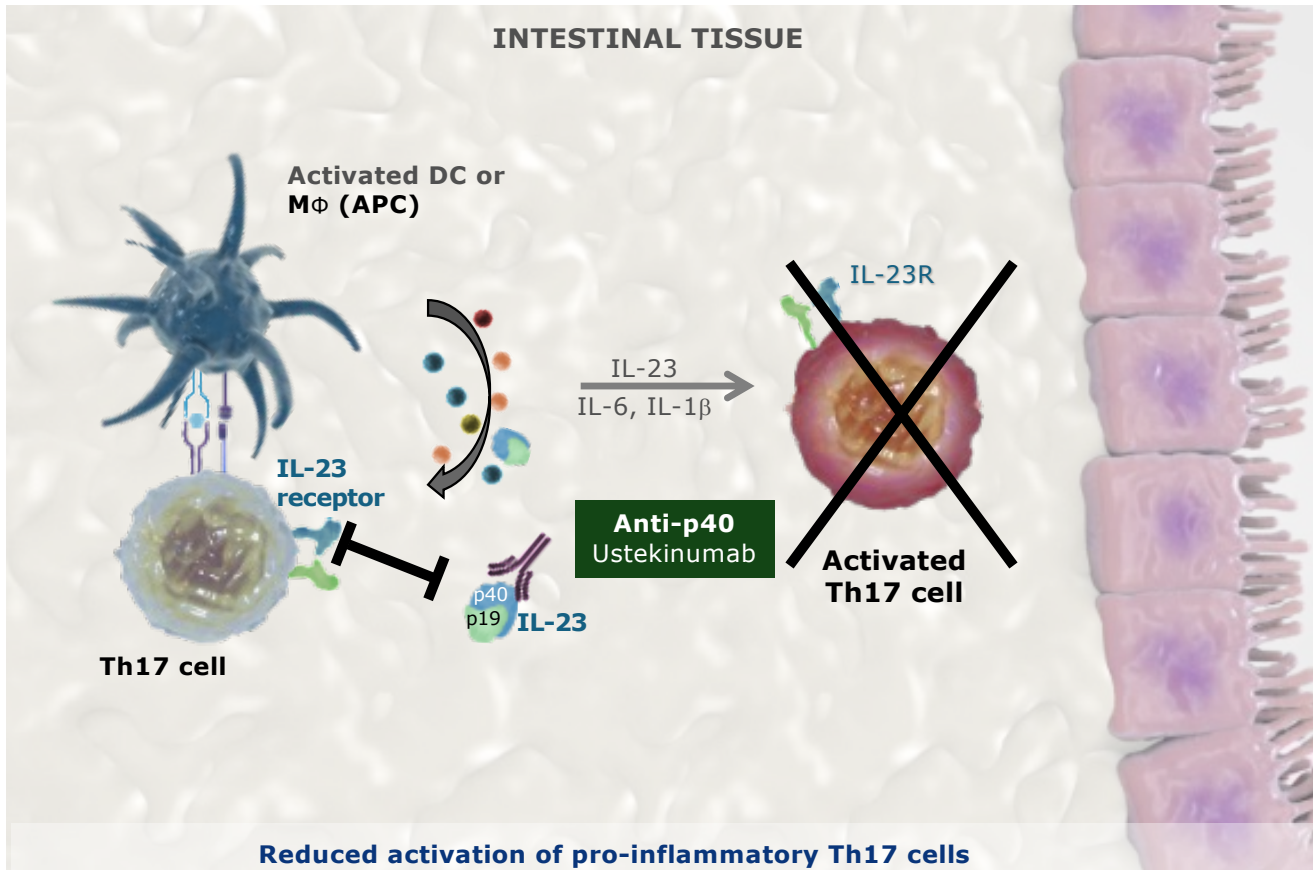
**Anti-p40
Ustekinumab**

p40
p19
IL-23

IL-23R

**Activated
Th17 cell**

Reduced activation of pro-inflammatory Th17 cells



- Mögliche NW: all. Reaktion, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege
- Einsatz in der Schwangerschaft erscheint sicher
- Wie bei TNF, vor Therapie: Ausschluss Hepatitis B, Tuberkulose und HIV



Anti-IL-12/23

- Ustekinumab^{*,†}

Anti-TNF α

- Adalimumab^{*,†}
- Golimumab^{*}
- Infliximab^{*,†}
- Certolizumab pegol[†]

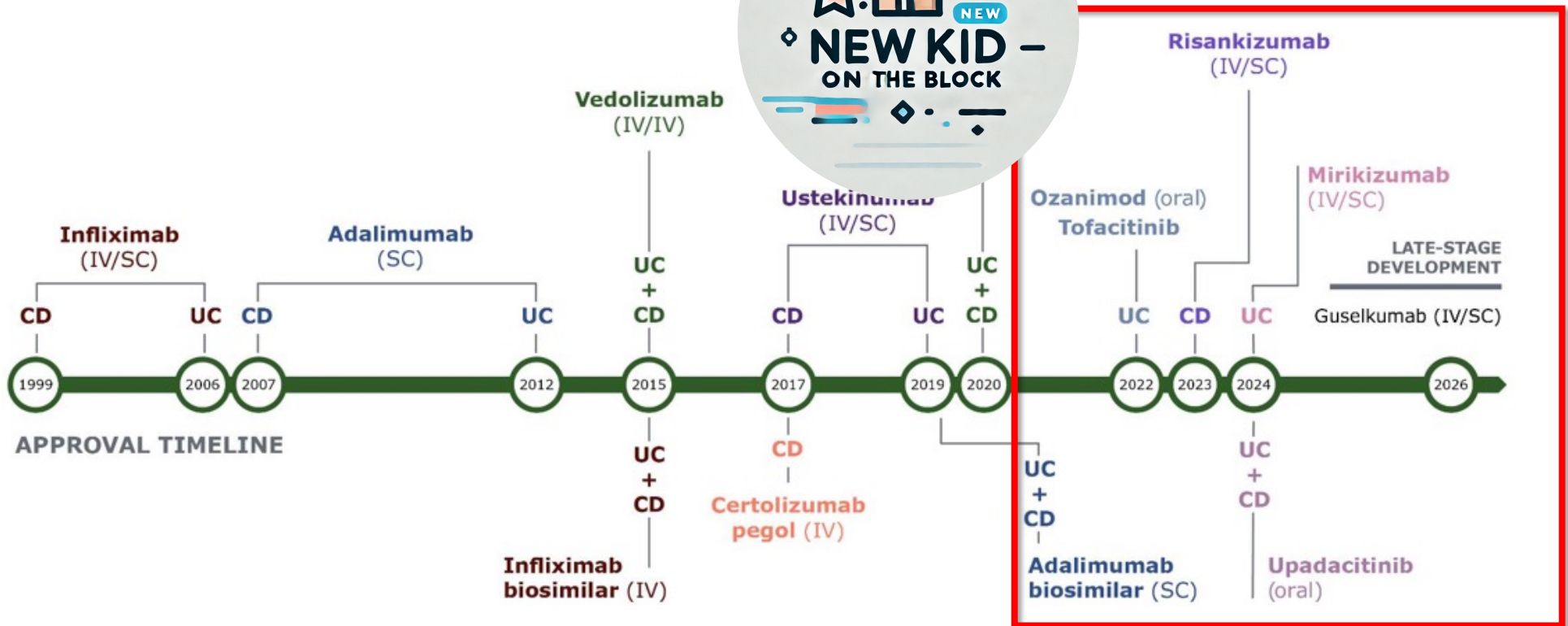
Anti-integrins

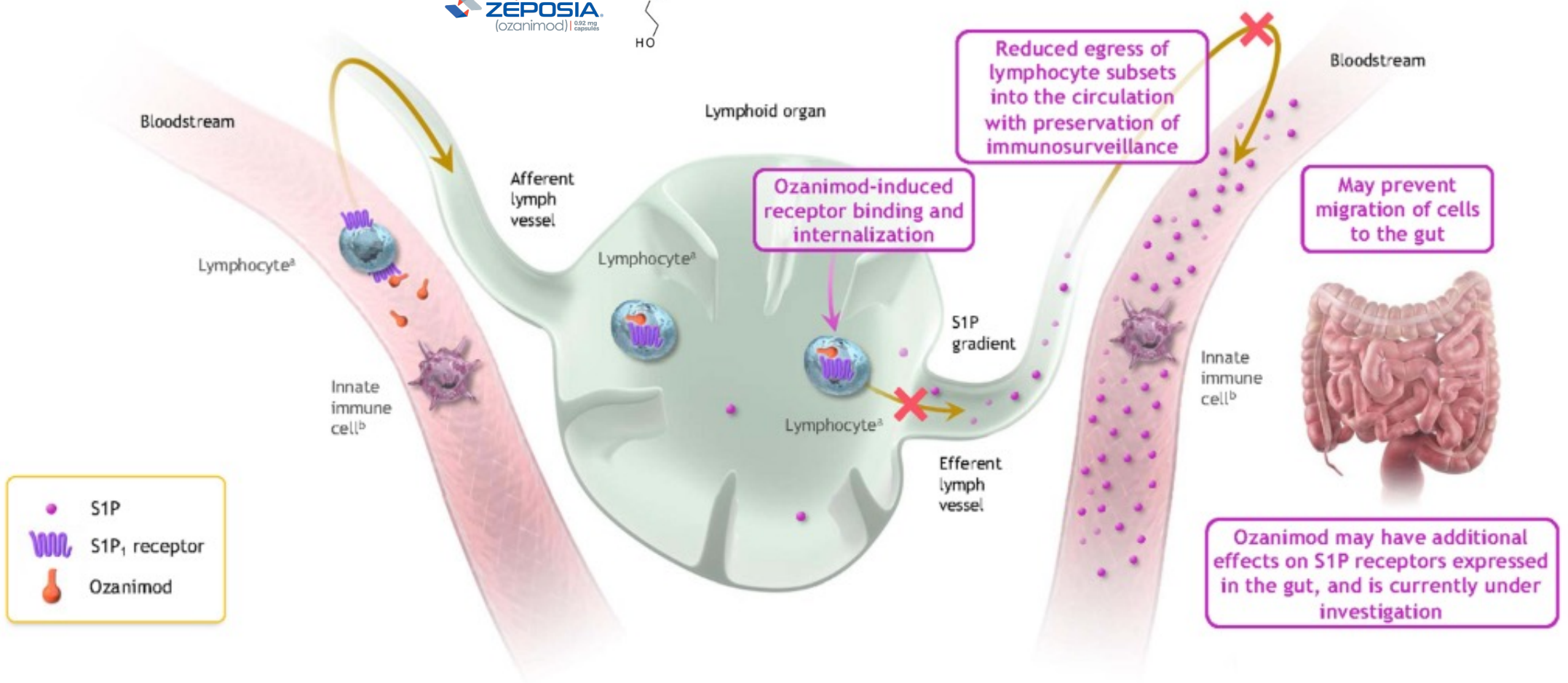
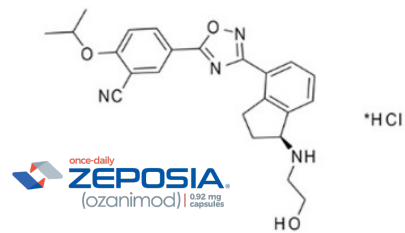
- Vedolizumab^{*,†}

*Swissmedic approved in UC

†Swissmedic-approved in CD

Veränderung der Therapie der CED über die Zeit





- Mögliche NW: Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgien, Infektionen der oberen Atemwege, Leberwertserhöhung
 - Bradykardie/AV-Block -> Kardiologische Standortbestimmung
 - (Gefahr eines Makulaödems -> augenärztliche Standortbestimmung)
 - Gefahr der Lymphopenie -> Überwachung der Lymphozyten
- Unzureichende Datenlage in der SS -> kontraindiziert
- Orale Gabe -> rasche Wirkung



Anti-IL-12/23

- Ustekinumab^{*,†}

SIP modulators

- Ozanimod^{*}
- Etrasimod^{*}

Anti-TNF α

- Adalimumab^{*,†}
- Golimumab^{*}
- Infliximab^{*,†}
- Certolizumab pegol[†]

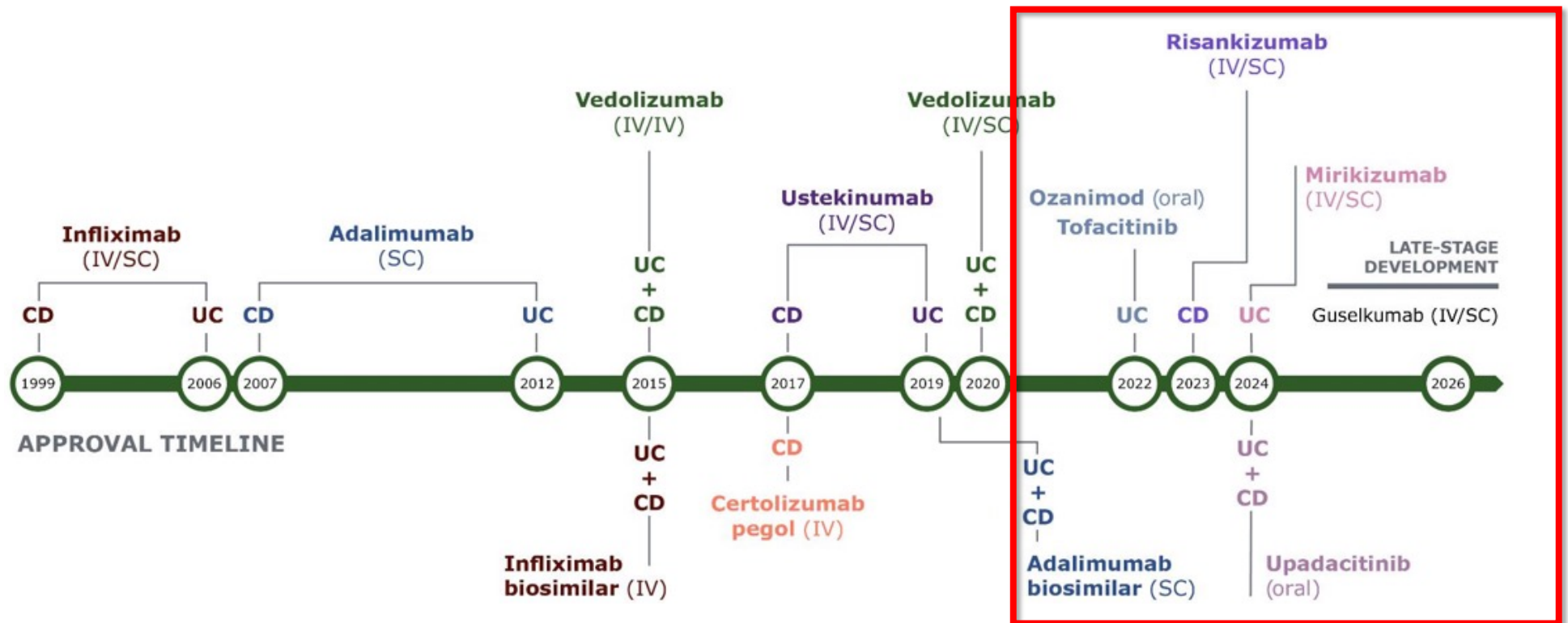
Anti-integrins

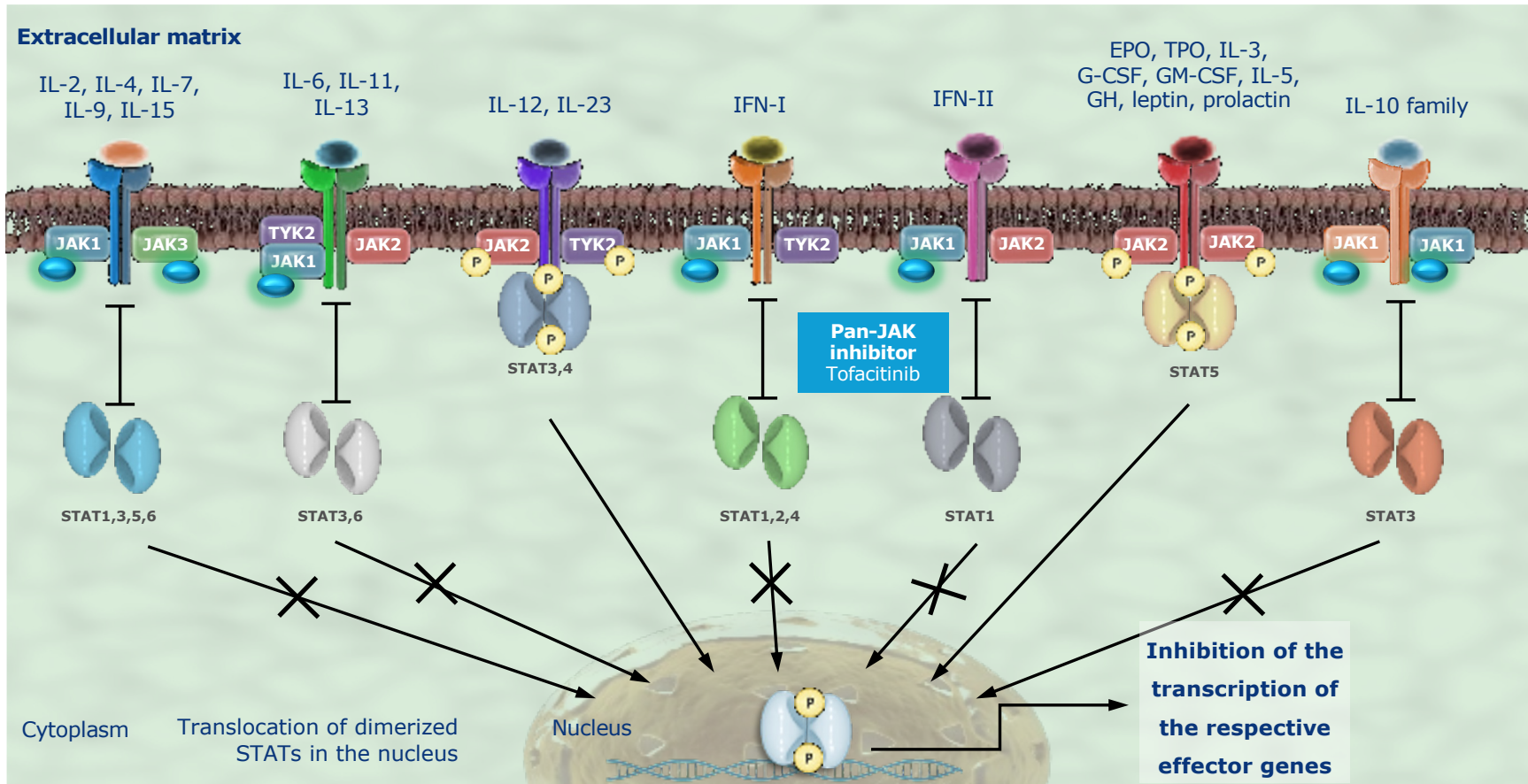
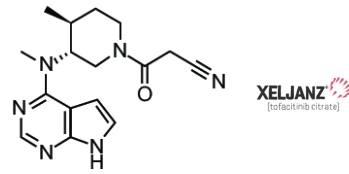
- Vedolizumab^{*,†}

*Swissmedic approved in UC

†Swissmedic-approved in CD

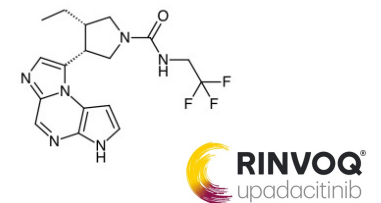
Veränderung der Therapie der CED über die Zeit





Neu:
Upadacitinib als
selektiven Jak 1
Inhibitor -> zur
Hemmung der im
Darm an der
Entzündung v.a.
beteiligter Zytokine

JAK1



Vetter M. & Neurath MF. Therap Adv Gastroenterol 2017;10:773-790.

Seif F. et al. Cell Commun Signal 2017;15:23.

Danese S. et al. Gut. 2019 Oct;68(10):1893-1899.

- Mögliche NW:
Kopfschmerzen,
Übelkeit/Durchfall,
Hypertonie,
Nasopharyngitis
- Erhöhtes Auftreten einer
Herpes-Zoster-Infektion ->
Impfung (vor) Therapie
dringend empfohlen
- Erhöhtes Risiko für
Herzinfarkte und Embolien
- Unzureichende Datenlage in
der SS -> kontraindiziert



Anti-IL-12/23

- Ustekinumab^{*,†}

SIP modulators

- Ozanimod^{*}
- Etrasimod^{*}

JAK inhibitors

- Tofacitinib^{*}
- Upadacitinib^{*,†}

Anti-TNFα

- Adalimumab^{*,†}
- Golimumab^{*}
- Infliximab^{*,†}
- Certolizumab pegol[†]

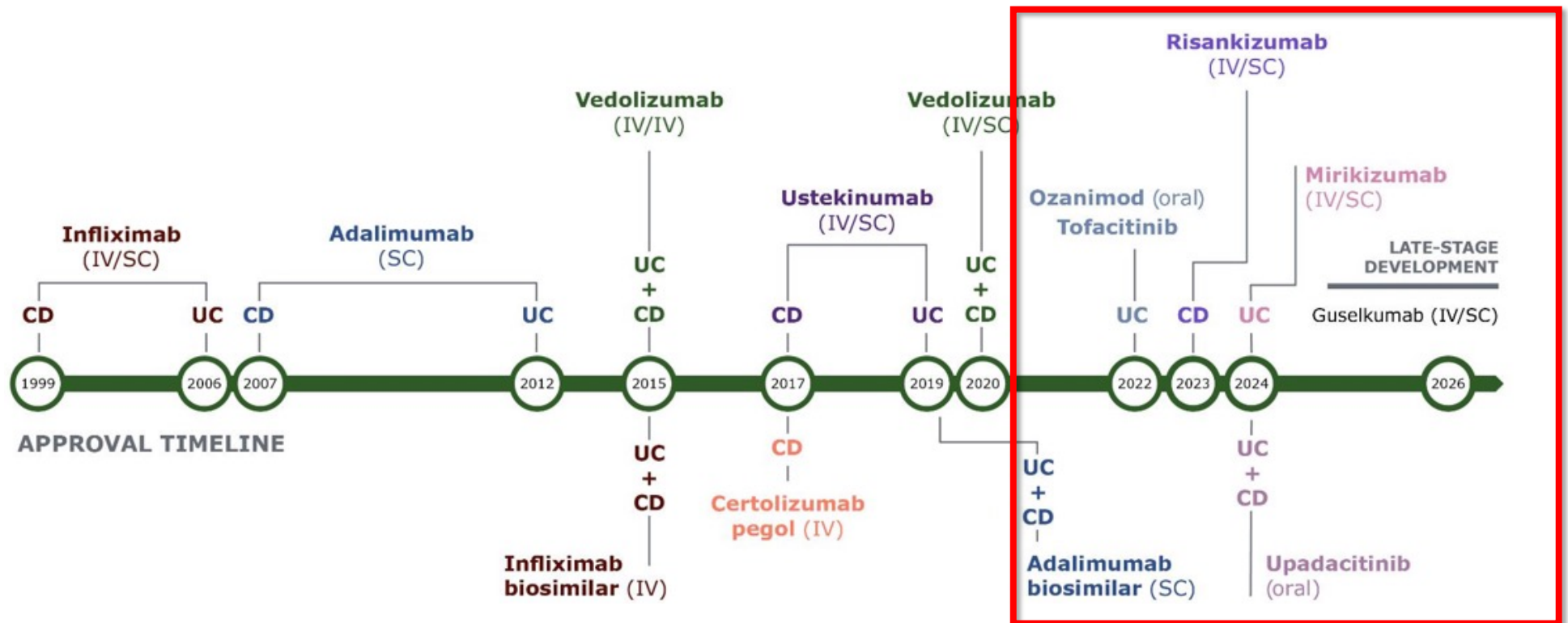
Anti-integrins

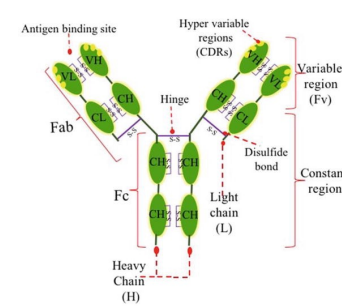
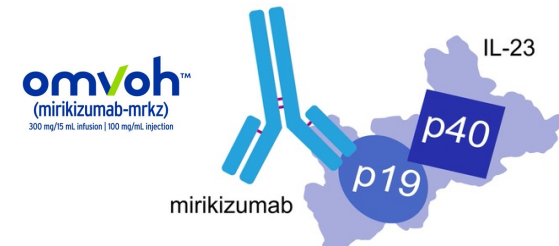
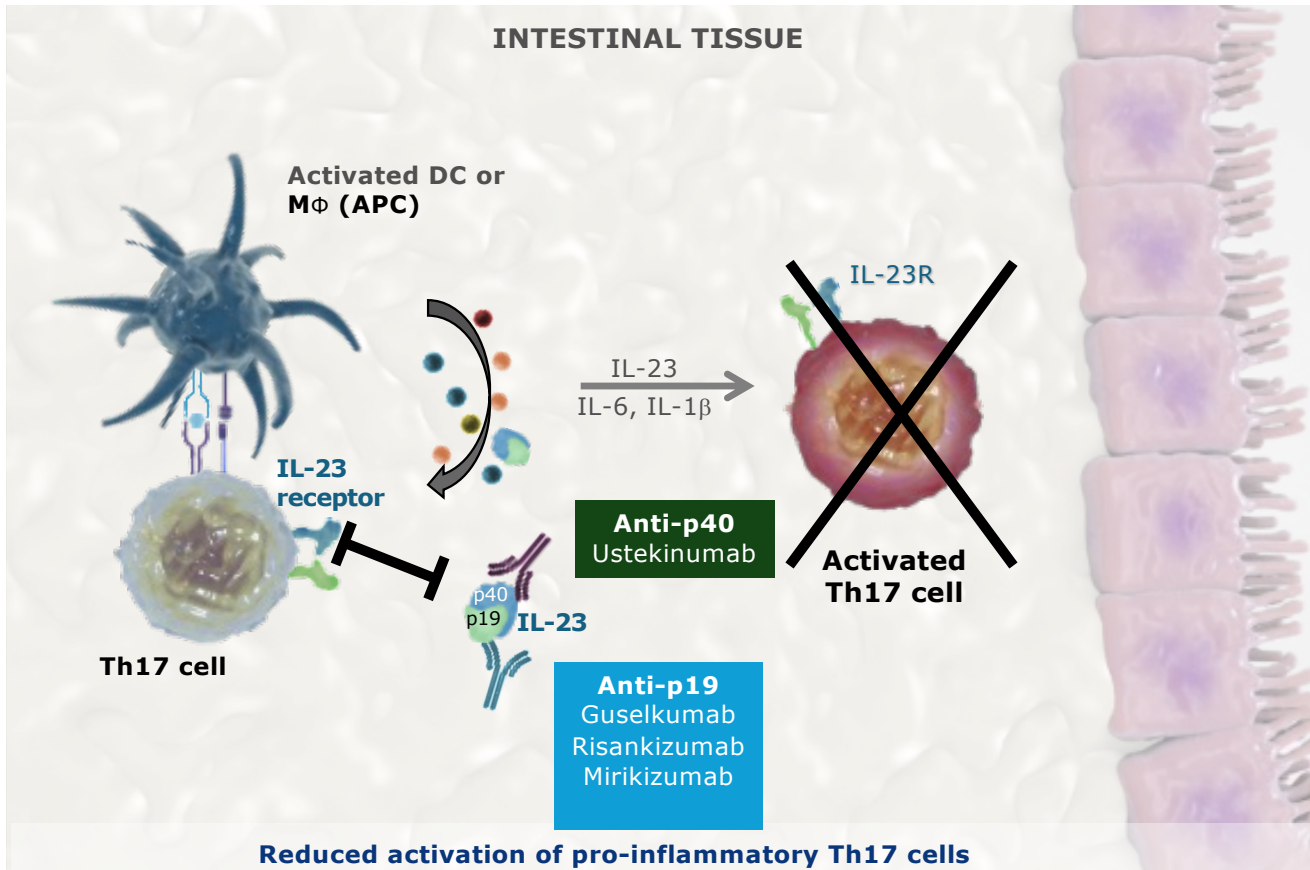
- Vedolizumab^{*,†}

*Swissmedic approved in UC

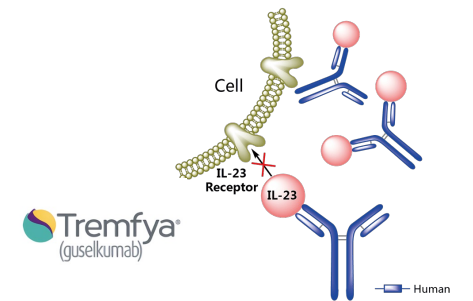
†Swissmedic-approved in CD

Veränderung der Therapie der CED über die Zeit





Skyrizi®
risankizumab-rzaa



Anti-IL-23

- Mirikizumab*
- Risankizumab†
- Guselkumab

Anti-IL-12/23

- Ustekinumab*,†

SIP modulators

- Ozanimod*
- Etrasimod*

JAK inhibitors

- Tofacitinib*
- Upadacitinib*,†

Anti-TNFα

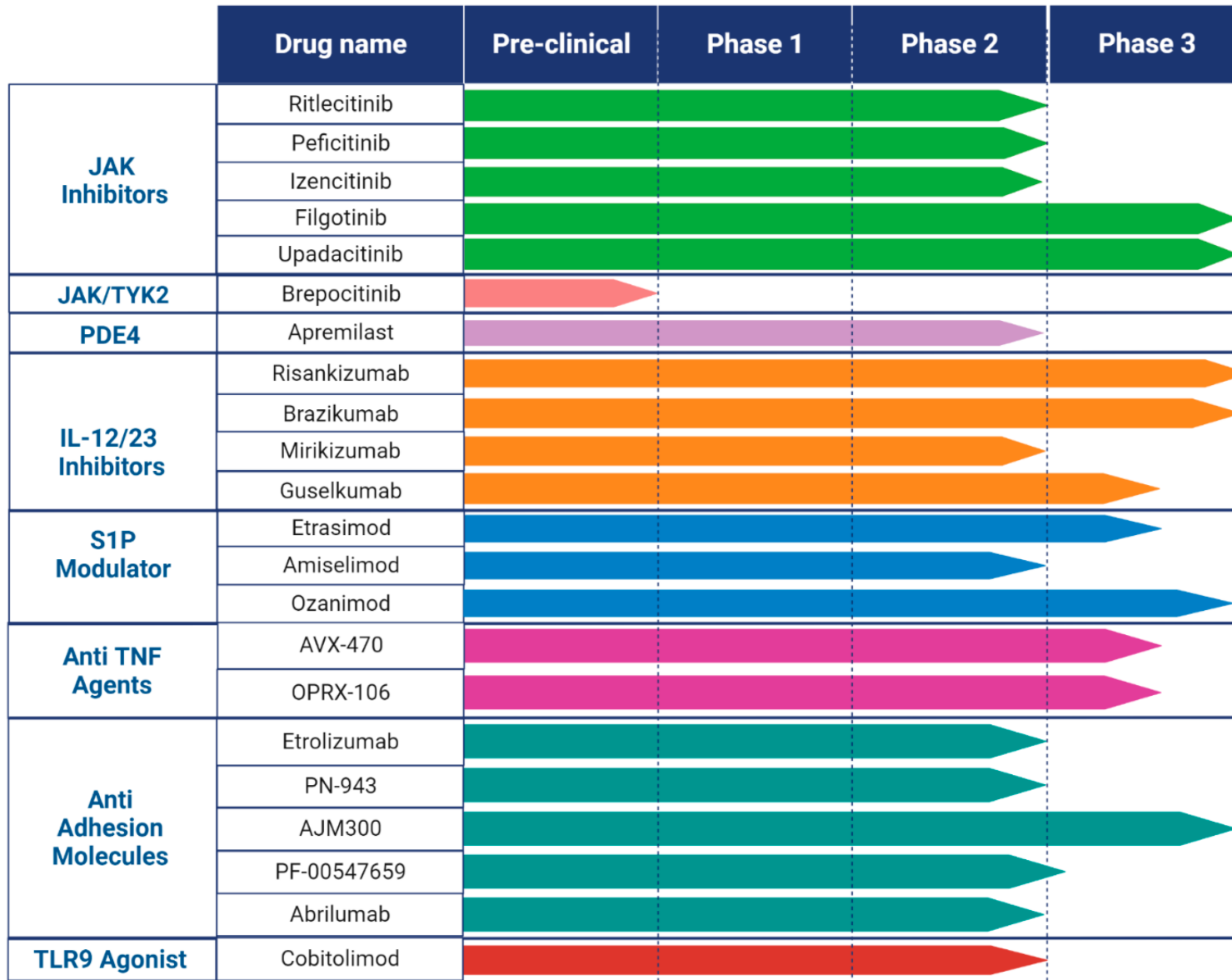
- Adalimumab*,†
- Golimumab*
- Infliximab*,†
- Certolizumab pegol†

Anti-integrins

- Vedolizumab*,†

*Swissmedic approved in UC

†Swissmedic-approved in CD





Tab. 1 Übersichtstabelle der neueren Therapeutika zur Behandlung der Colitis ulcerosa (CU)				
Wirkstoffname	Notwendigkeit einer Induktion	Therapiedosis, -intervall	Möglichkeit einer Wirkungsoptimierung	Applikation
Anti-TNF				
Infliximab	In jedem Fall mind. 2 Dosen i.v. Empfehlung: 5 mg/kg i.v. jeweils in Woche 0, 2, 6	i.v.: 5 mg/kg alle 8 Wochen s.c.: 120 mg alle 2 Wochen	Dosisadaptation gemäss Talspiegel und Vorliegen von AK Ggf. Kombination mit Azathioprin	i.v./s.c.
Adalimumab	160 mg in Woche 0, 80 mg in Woche 2, 40 mg in Woche 4	40 mg alle 2 Wochen	Dosisadaptation gemäss Talspiegel und Vorliegen von AK	s.c.
Golimumab	200 mg in Woche 0, 100 mg in Woche 2	50–100 mg bei < 80 kg und 100 mg bei ≥ 80 kg alle 4 Wochen	Dosisadaptation gemäss Talspiegel und Vorliegen von AK	s.c.
Anti-Integrine				
Vedolizumab	In jedem Fall mind. 2 Dosen i.v. Empfehlung: 300 mg i.v. in Woche 0, 2, 6	300 mg i.v. alle 8 Wochen oder 108 mg alle 2 Wochen s.c.	Bei i.v.-Therapie Dosisintervallverkürzung auf alle 4 Wochen	i.v./s.c.
<i>Etolizumab</i>	Nicht zugelassen			
Anti-IL12/23				
Ustekinumab	1. Gabe i.v.: 260 mg bei ≤ 55 kg 390 mg bei 55–85 kg 520 mg bei > 85 kg 2. Gabe s.c. 90 mg Woche 8	90 mg alle 8–12 Wochen	Dosisintervallverkürzung auf alle 4 Wochen	s.c.
Selektive Anti-IL23-AK				
<i>Guselkumab</i>	Nicht zugelassen			
<i>Risankizumab</i>	Nicht zugelassen			
<i>Mirikizumab</i>	Nicht zugelassen			
<i>Brazikumab</i>	Nicht zugelassen			
JAK-Inhibitoren				
Tofacitinib	2 × 10 mg/Tag für 8 Wochen	2 × 5 mg/Tag	Erhöhung auf 2 × 10 mg/Tag nach sekundärem Wirkungsverlust	p.o.
<i>Filgotinib</i>	Nicht zugelassen			
<i>Upadacitinib</i>	Nicht zugelassen			
S1P-Modulatoren				
Ozanimod	Tag 1–4: 0,23 mg pro Tag; Tag 5–7: 0,46 mg pro Tag; ab Tag 8: 0,92 mg pro Tag	0,92 mg täglich	–	p.o.
<i>Etrasimod</i>	Nicht zugelassen			