

Pharmakotherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. D. Häussinger)
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität

Apothekerkammer Nordrhein
Köln, 24.10.2016

Themen

- Fallbeispiele
 - CED
 - Häufigkeit
 - Diagnose
 - Pathophysiologie
 - Genetik
 - Therapieformen
 - Medikamentöse Therapie
 - Akuter Schub
 - Erhaltungstherapie
 - Extraintestinale Manifestationen
 - Zukünftige Pharmakotherapien
 - Zusammenfassung
-

Fallbeispiel 1

- 62-jährige Patientin, Durchfälle seit 6 Monaten, verschiedene Mittel vom Hausarzt verschrieben
 - Persistent Durchfälle, z. T. auch nachts, mit ungeformten Stuhlgängen, in letzter Zeit kommen auch Bauchschmerzen dazu
 - Was liegt definitionsgemäß vor ?
-

Chronische Diarrhoe

- Veränderung der Stuhlfrequenz (> 3x/d) sowie
 - Veränderung der Stuhlkonsistenz
 - über mindestens 4 Wochen
-

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen „inflammatory bowel disease (IBD)“

- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa

Häufigkeit der CED

- Erstmanifestation meist im jungen Erwachsenenalter
- Bei C. ulcerosa oft erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter
- Prävalenzdaten schwierig: C. ulcerosa 1/200, M. Crohn 1/300 viel zu hoch, eher 1/1000 realistisch), Inzidenz ca. 6/100.000 es gibt in Köln etwa 1000 CED-Patienten

Wehkamp et al. (2016) Dt. Ärzteblatt Int 113, 72-82
Armuzzi et al. (2016) Dig Liver Dis <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.016>

Diagnose einer CED

- Die Diagnose einer CED i. e. S. (C. ulcerosa, M. Crohn) basiert auf der Kombination von Anamnese, Untersuchung sowie klinischen Befunden in Verbindung mit endoskopischen und histologischen Befunden. Oft führt auch der chronisch-rezidivierende Verlauf zur definitiven Diagnose.

Wehkamp et al. 2016, Dt. Ärzteblatt Int 113, 72-82

Pathophysiologie der CED

- Crohn und CU galten früher als klassische Autoimmunkrankheiten.
- Heute stehen komplexere Krankheitsmodelle im Vordergrund, es handelt sich um Störungen der intestinalen Barriere. Die Interaktion mit dem Mikrobiom scheint sehr wichtig zu sein.
- Genetische Faktoren sind für Crohn und C. ulcerosa wichtig.

Wehkamp et al. (2016) Dt. Ärzteblatt Int 113, 72-82

Genetische Befunde bei CED

	MAF	Age at diagnosis of IBD		Age at diagnosis of Crohn's disease		Age at diagnosis of ulcerative colitis	
		p value	β (SE)	p value	β (SE)	p value	β (SE)
3p21 (MST1)							
rs35261698	0.306	6.34 × 10 ^{-19*}	-0.06 (0.01)*	3.65 × 10 ⁻⁰⁷	-0.06 (0.01)	3.90 × 10 ⁻⁰⁶	-0.06 (0.01)
rs2172252	0.288	1.35 × 10 ^{-12*†}	-0.06 (0.01)*†	2.93 × 10 ^{-08*†}	-0.07 (0.01)*†	9.51 × 10 ⁻⁰⁶	-0.06 (0.01)
rs3197999	0.281	2.73 × 10 ^{-12*}	-0.06 (0.01)*	2.37 × 10 ^{-08*}	-0.07 (0.01)*	2.18 × 10 ⁻⁰⁶	-0.06 (0.01)
6p21 (MHC)							
rs3115674	0.116	3.42 × 10 ⁻⁰⁷	-0.03 (0.01)	3.35 × 10 ⁻⁰⁷	-0.04 (0.02)
rs4151651	0.034	1.15 × 10 ⁻⁰⁷	-0.07 (0.03)
rs3129891	0.209	1.15 × 10 ⁻⁰⁶	-0.05 (0.01)	1.43 × 10 ^{-08*†}	-0.09 (0.02)*†
rs9268832	0.393	7.42 × 10 ^{-09*†}	-0.05 (0.01)*†	4.56 × 10 ^{-07†}	-0.06 (0.01)*†	2.19 × 10 ⁻⁰⁷	-0.04 (0.01)
rs482044	0.401	1.51 × 10 ⁻⁰⁷	0.03 (0.01)
16q12 (NOD2)							
rs2066844 (p.R702W)	0.045	3.58 × 10 ⁻⁰⁷	-0.08 (0.02)	1.21 × 10 ⁻⁰⁷	-0.1 (0.02)
rs2066845 (p.G908R)	0.016	2.10 × 10 ⁻⁰⁴	-0.1 (0.03)	5.50 × 10 ⁻⁰³	-0.09 (0.03)	8.41 × 10 ⁻⁰³	-0.15 (0.06)
rs2066847 (p.L1007fsX)	0.024	6.64 × 10 ^{-11*†}	-0.16 (0.02)*†	2.04 × 10 ^{-11*†}	-0.17 (0.02)*†

Loci are listed by single nucleotide polymorphism. Age at diagnosis assessed by linear regression analysis on normalised data for Crohn's disease and ulcerative colitis; IBD assessed by meta-analysis of Crohn's disease and ulcerative colitis data. Effect size is given as standard deviation unit (standard error of effect). MAF=minor allele frequency. IBD=inflammatory bowel disease. ..=non-significant associations (p_{genome}>0.05). *Genome-wide significant associations. †The most significant association pews per subphenotype, if genome-wide significant.

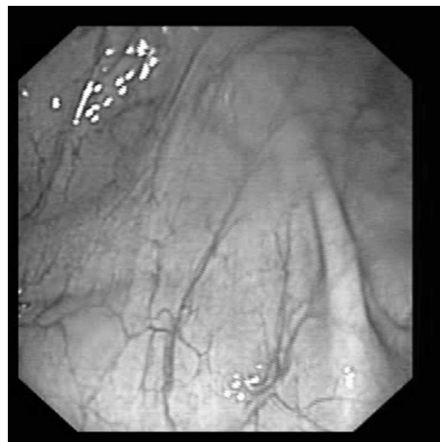
Table 2: Associations between genotype and age at diagnosis achieving genome-wide significance

Cleynen et al (2016) Lancet 387, 156-67

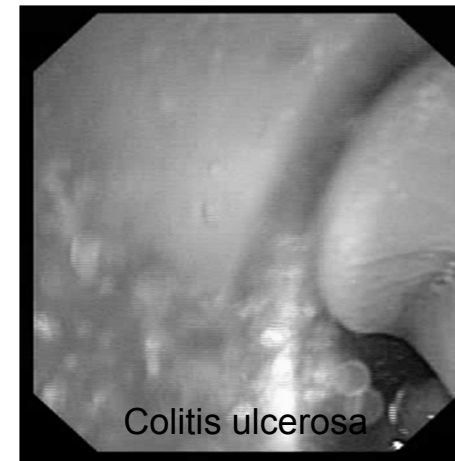
Klinische Befunde unserer Patientin

- Klinische Untersuchung weitgehend unauffällig bis auf relative Blässe
- Bei der rektalen Untersuchung fällt eine diffuse Schmerzhaftigkeit auf. Blut am Handschuh ist nachweisbar
- Pathologische Laborwerte:
 - Hb 10.1 g/dl
 - CRP 8 mg/dL (Norm < 0,5 mg/dL)
 - BSG 64 mm/h
- Im Ultraschall verdickte Darmschlingen im linken Unter- und Mittelbauch

Normales Colon und term. Ileum



Endoskopie des Enddarms der Patientin



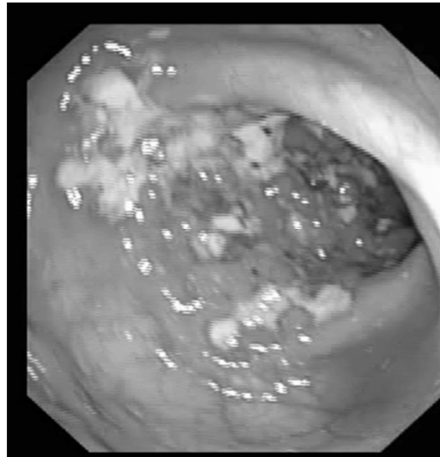
Fallbeispiel 2

- 18jähriges Mädchen, Bauchschmerzen seit 6 Monaten
- Gewichtsverlust von 64 auf aktuell 53 kg bei 168 cm Größe

Klinische Befunde

- Die junge Patientin ist in reduziertem Allgemeinzustand
- $T_{\text{axillär}} = 38,4 \text{ °C}$
- Das Abdomen ist gespannt, es besteht eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit, v.a. im rechten Unter- und Mittelbauch
- Pathologische Laborwerte:
 - Hb 8.1 g/dl
 - CRP 31 mg/dL (Norm < 0,5 mg/dL)
 - BSG 64 mm/h
 - Leukozytose
- Im Ultraschall Pendelperistaltik, verdickte Darmschlingen im rechten Unterbauch

M. Crohn - schwerer Befall des Colons



CED – Beschwerden und Symptome

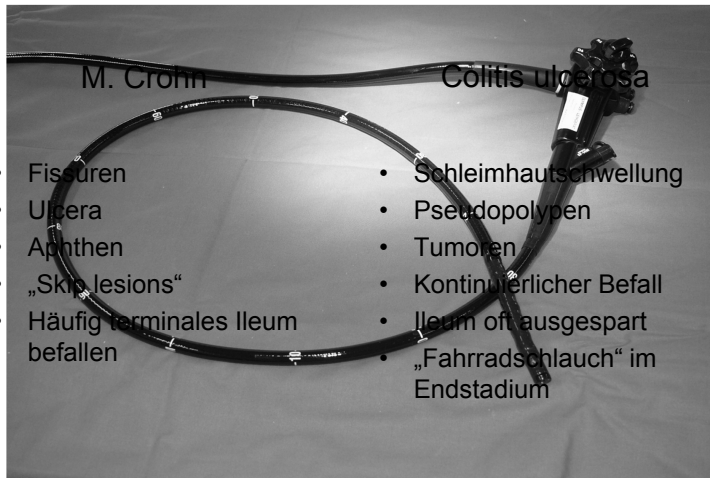
M. Crohn

- Durchfälle
- Bauchschmerzen
- Fieber
- Kachexie
- Mangelzustände
- Fisteln
- Extraintestinale Manifestationen
 - Haut
 - Gelenke
 - Gallenwege
 - Auge

Colitis ulcerosa

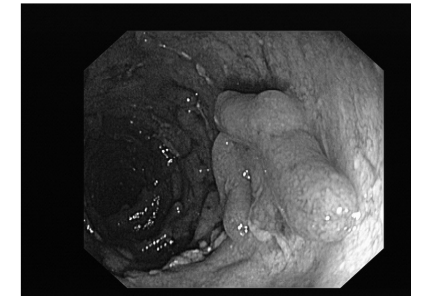
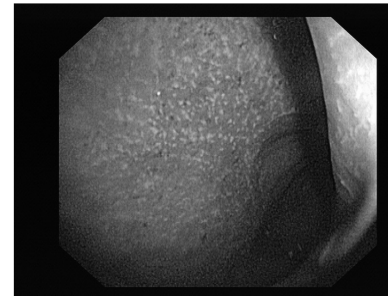
- Durchfälle
- Blutungen
- Tenesmen (krampfartige Darmentleerungen)
- Kachexie
- Extraintestinale Manifestationen
 - Haut
 - Gelenke
 - Gallenwege
 - Auge

CED - Endoskopische Befunde



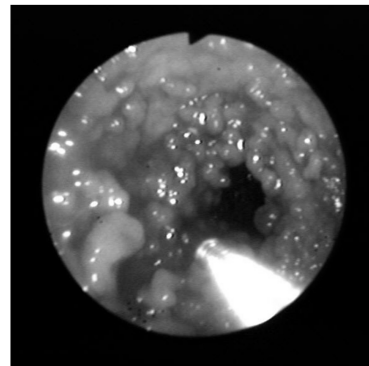
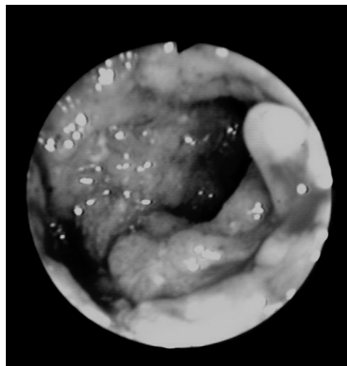
Colitis ulcerosa

Mäßig aktives Stadium: Fibrin bzw. Pseudopolypen



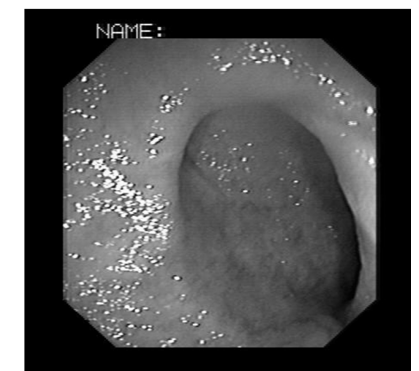
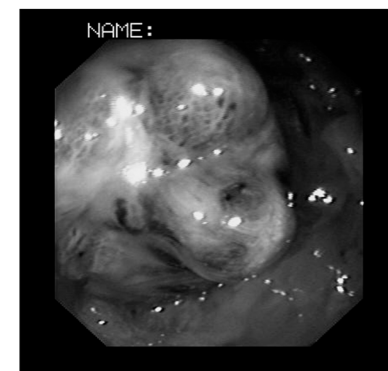
Colitis ulcerosa

Aktives Stadium-Mucosa und Submucosa betroffen



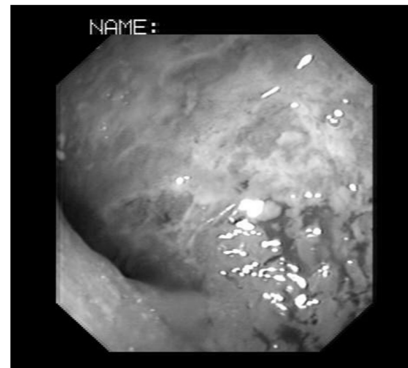
Colitis ulcerosa

Ausgebranntes Stadium: Carcinom bzw. Fahrradschlauch



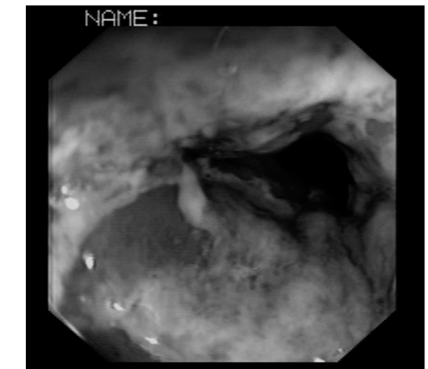
M. Crohn

- entzündlich
- stenosierend
- fistelnd



M. Crohn

Schwere Entzündung-transmural, Granulome



Crohn's disease activity index (CDAI)

8 Variablen

- Anzahl der Durchfälle
- Abdomineller Schmerz
- Allgemeinzustand
- Extraintestinale Zeichen
- Konglomerattumor
- Antidiarrhoika
- Anämie
- Körpergewicht
- Punktwert 0-600
- Punktwert ~ Schwere der Erkrankung
- < 150: Remission
- >450: schwerer Verlauf

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Therapie

- Therapie im akuten Schub
- Erhaltungstherapie
- Therapie extraintestinaler Manifestationen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Therapiemöglichkeiten

• Medikamente	65 %
• Operation	10 %
• Endoskopische Therapie	5 %
• Ernährungstherapie	5 %
• Allgemeine Maßnahmen	10 %
• Psychosomatische Therapie	5 %

Medikamentöse Therapie im akuten Schub

- Glucocorticoide (Methylprednisolon, Budesonid)
- Aminosalicylate (5-Aminosalicylsäure, Mesalazin, Salazosulfapyridin)
- Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A, Tacrolimus)
- Antibiotika (Ciprofloxacin, Metronidazol)
- TNF- α -Antikörper (Infliximab, Adalimumab)
- Integrinrezeptorantagonisten (Vedolizumab)
- Probiotika (E. coli-Stamm Nissle, S. boulardii)

Tacrolimus (FK 506) bei chronisch-aktiver Colitis ulcerosa

FK 506 (0.1-0.2 mg/kg KG)

Hochpotentes Immunsuppressivum

Aus Transplantationsmedizin stammend

Hemmung der IL-2-Bildung und der Expression von IL-2-Rezeptoren

Wirkmechanismus dem Cyclosporin ähnlich

Starker Suppressor der T-Zell-Funktion

UWi: Infektionen, Tremor, Nierenschäden, Hypertonie, Obstipation, Diarrhoe, Anämie, per. Ödeme

⁹² Fellermann K, Ludwig D, Stahl M et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). Am J Gastroenterol 1998; 93: 1860 – 1866 (III)

⁹³ Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AJ. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1273 – 1281 (III)

⁹⁴ Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). Inflamm Bowel Dis 2002; 8: 317 – 324 (III)

TNF- α -Antikörper (Infliximab, Remicade®)

- Monoklonaler chimärer IgG-Antikörper gegen TNF- α
- Applikation: intravenös
- Dosierung: 5 mg/kg KG über 2 h, Woche 0, 2, 6, dann in 8-wöchigen Abständen
- Wirkung: bei therapieresistenten Formen des M. Crohn, gegen Fisteln, evtl. zur Erhaltung
- Unerwünschte Wirkungen: Allergische Reaktionen, Exazerbation von Infektionserkrankungen
- Kontraindikationen: floride Infektion, Überempfindlichkeit gegen Remicade bzw. murine Proteine

TNF- α -Antikörper Infliximab (Remicade®) oder Adalimumab (Humira®)– Indikationen bei CED

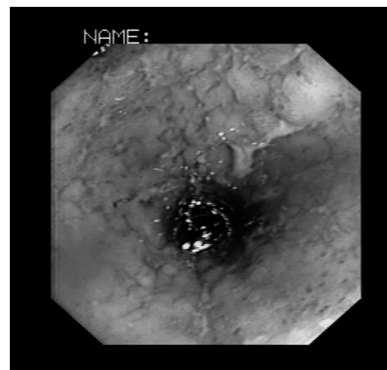
- Therapieresistenter Schub
 - Fisteln
 - Extraintestinale Manifestationen
 - Erhaltungstherapie (ACCENT-Studie)
-

Individuelle Indikation für den Einsatz von Infliximab (Remicade®)

- Lokales Rezidiv nach Ausschleichen der Steroide und Absetzen der parenteralen Ernährung
 - Steroidkomplikationen
 - Azathioprinunverträglichkeit (gastrointestinale Nebenwirkungen, Anstieg der Transaminasen)
 - Vermeiden einer erneuten Operation
-

Fallbeispiel 3: Langjähriger M. Crohn, stenosierend und entzündlich

Vorher-nachher



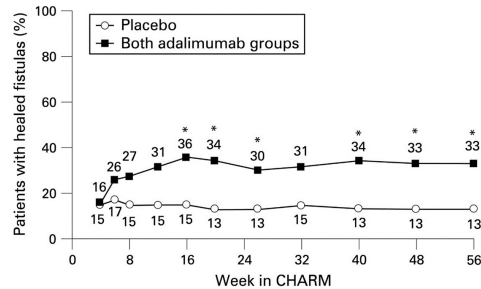
Zulassung von Adalimumab (Humira®)

Adalimumab ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen u. adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid u./od. einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit ggü. einer solchen Therapie haben od. bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern u. Jugendlichen ab dem Alter von 6 J., die unzureichend angesprochen haben auf die konventionelle Therapie, einschl. Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid, einem Immunsuppressivum od. die eine Unverträglichkeit ggü. einer solchen Therapie haben od. bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Adalimumab (Humira®) bei Fisteln

Percentage of patients with fistulas at baseline (adalimumab every other week (eow) and weekly combined, n = 70; placebo, n = 47) who had complete fistula healing over time



- Humaner Antikörper vs. TNF- α
- Applikation: s.c.
- Dosierung: 80/40 mg s.c. Woche 0/2, dann 40 mg s.c. alle 2 Wochen
- Wirkung: bei therapieresistenten Formen des M. Crohn, gegen Fisteln, bei Infliximab-Intoleranz
- Kontraindikation: floride Infektion

Colombel J et al. (2009) Gut 58, 940-948

Tbc-Risiko bei TNF- α -Inhibitoren

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Neufälle von Tb	8	12	20
Patienten	5521	3718	4857
Patientenjahre	15070	9730	9224
Rate pro 100.000 Jahre	53	123	217

Dixon et al. (2010) Ann Rheum Dis 69, 522-528

Indikation für Vedolizumab (Entyvio®)

Vedolizumab, ein $\alpha 4\beta 7$ -Integrinrezeptorantagonist, ist indiziert bei Colitis ulcerosa (CU) und bei Morbus Crohn (MC): Behandlung von Erwachsenen mit mittelschweren oder schweren Verlaufsformen, die entweder auf konventionelle Therapie od. einen der TNF α -Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen od. eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Fachinformation Entyvio®, Stand März 2016

Wirkungsweise und Dosierung von Vedolizumab (Entyvio®)

Vedolizumab bindet an das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin von T-Helfer-Lymphozyten, die in die Darmwand migrieren. Die Einwanderung von T-Lymphozyten in die Darmwand wird dadurch supprimiert.

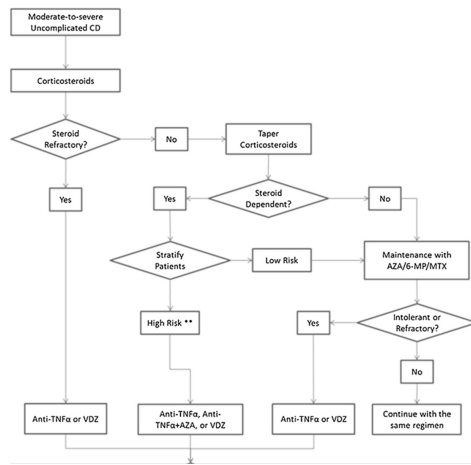
Die Wirkung tritt verzögert ein, da die Entzündungszellen in der intestinalen Mukosa eine Lebensdauer von 40-60 Tagen haben.

Dosierung: 300 mg i.v., in Woche 0, 2 und 6. Danach erneute Gabe alle 8 Wochen i.v.

Preis: 4305,60 €

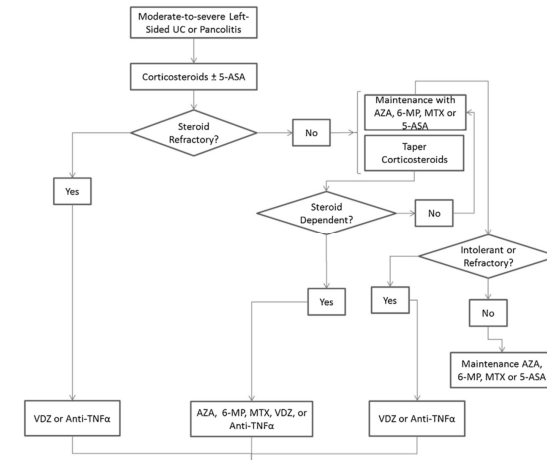
Reinshagen, M (2016) Thieme Case Report 8, 4-5

Indikation für Vedolizumab (Entyvio®) bei Crohn



Armuzzi et al. (2016) Dig Liver Dis <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.016>

Indikation für Vedolizumab (Entyvio®) bei C. ulcerosa



Armuzzi et al. (2016) Dig Liver Dis <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.12.016>

Medikamentöse Erhaltungstherapie

- Glukocorticoide
 - Prednisolon, Budesonid
- Aminosalicylate
 - 5-Aminosalicylsäure, Mesalazin, Sulfasalazin
- Immunsuppressiva
 - Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat, Cyclosporin A, Tacrolimus (FK 506)
- TNF- α -Antikörper
 - Infliximab, Adalimumab
- Integrinrezeptorantagonisten
 - Vedolizumab
- Probiotika (nur CU)

Travis et al. (2006) Gut, 55 Suppl 1, i16-35.
Dignass et al. (2011) Z Gastroenterol 49, 1276–1341, Preiss et al. (2014) Z Gastroenterol 52, 1431–1484

Erhaltungstherapie durch Probiotika bei CU

- Bei Unverträglichkeit von Aminosalicylaten kann der apathogene Escherichia coli Stamm Nissle 1917 (A) oder bei Kindern das probiotische Präparat VSL#3 (B) eingesetzt werden.
- Z. B. Mutaflor 200 mg/d des E.-coli-Stamms Nissle 1917 (Serotyp 06: K5 : H1), entsprechend 50×10^9 lebende E.-coli-Bakterien)
- VSL#3: internat. Apotheke ?



Dignass et al. (2011) Z Gastroenterol 49, 1276–1341.

Leitlinien (www.awmf-online.de)

Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz
AWMF-Registriernummer: 021/009

Updated German Guideline on Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis, 2011

Authors: A. Dignass¹, J. C. Preiß², D. E. Aust³, F. Autschbach⁴, A. Ballauff⁵, G. Barretton⁶, B. Bokemeyer⁷, S. Fichtner-Feigl⁸, S. Hagef⁹, K. R. Herrlinger¹⁰, G. Jantschek¹¹, A. Kroesen¹², W. Kreis¹³, T. Kucharzik¹⁴, J. Langhorst¹⁵, M. Reinshagen¹⁶, G. Rogler¹⁷, D. Schleiermacher¹⁸, C. Schmidt¹⁹, S. Schreiber²⁰, H. Schulze²¹, E. Stange²², M. Zeltz²³, J. C. Hoffmann²⁴, A. Stallmach²⁵

Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014¹

AWMF-Registriernummer: 021-004

Updated German Clinical Practice Guideline on “Diagnosis and treatment of Crohn’s disease” 2014

AWMF registration no.: 021-004

Autoren: J. C. Preiß¹, B. Bokemeyer², H. J. Buhr³, A. Dignass⁴, W. Häuser⁵, F. Hartmann⁶, K. R. Herrlinger⁷, B. Kaltz⁸, P. Kienle⁹, W. Kreis¹⁰, T. Kucharzik¹¹, J. Langhorst¹², S. Schreiber¹³, B. Siegmund¹⁴, A. Stallmach¹⁵, E. F. Stange¹⁶, J. Stein¹⁷, J. C. Hoffmann¹⁸

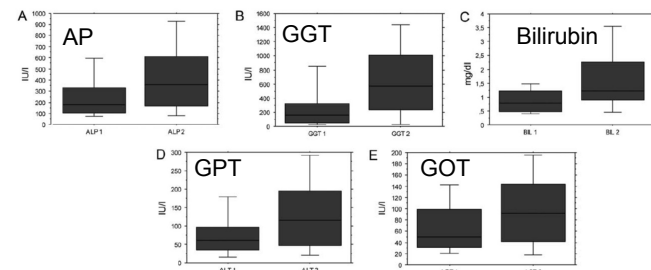
Dignass et al. (2011) Z Gastroenterol 49, 1276–1341; Preiss et al. (2014) Z Gastroenterol 52, 1431–1484

Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC) → Ursofalk !



Prospective Evaluation of Ursodeoxycholic Acid Withdrawal in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis

Ewa Wunsch,¹ Jocelyn Trotter,² Malgorzata Milkiewicz,³ Joanna Raszeja-Wyszomirska,^{1,4} Gideon M. Hirschfield,⁵ Olivier Barbier,² and Piotr Milkiewicz^{1,4}



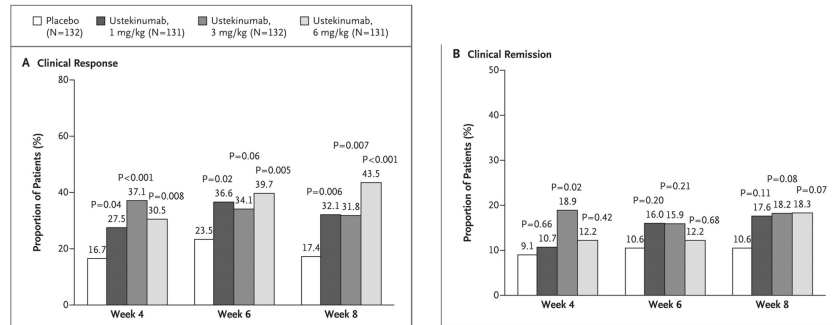
Wunsch et al. (2014) Hepatology 60, 931-940

Wirkungsweise und Dosierung von Ustekinumab (noch nicht zugelassen)

- Ustekinumab ist gegen IL-12 und IL-23 gerichtet. Durch eine Blockierung des beiden Heterodimeren gemeinsamen p40-Proteins wird die Polarisation von T-Helferzellen in Th1-Zellen unterbunden.
- Ustekinumab ist in Deutschland bereits für die Behandlung der Psoriasisarthritis zugelassen (Stelara®).

Sandborn et al. (2012) N Engl J Med 367, 1519-1528

Ustekinumab in der Induktionsphase bei therapierefraktärem M. Crohn



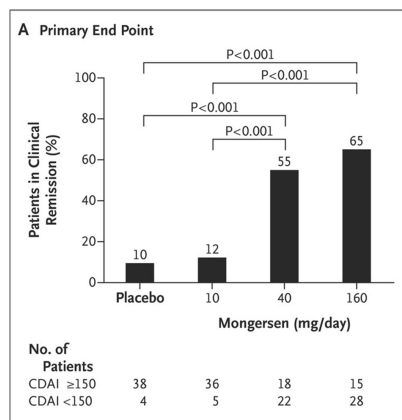
Sandborn et al. (2012) N Engl J Med 367, 1519-1528

Wirkungsweise und Dosierung von Mongersen (noch nicht zugelassen)

- Mongersen ist ein Hemmstoff von SMAD7, einem Protein der Entzündungskaskade. Die anti-entzündliche Wirkung von SMAD2 via Aktivierung des TGFβ-Rezeptors kann durch SMAD7 gehemmt werden.
- Die Wirkung von Mongersen wird durch eine Anti-Sense-Strategie vermittelt. Mongersen fängt die SMAD7-RNA ab.
- Lokale Freisetzung von Mongersen im term. Ileum.

Monteleone et al. (2012) N Engl J Med 372, 1104-1113

Mongersenwirkung bei M. Crohn (klinische Remission CDAI<150 für mind. 2 Wochen)



Monteleone et al. (2012) N Engl J Med 372, 1104-1113

Zusammenfassung

- Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der CED
- Biologische Verläufe sind in Veränderung begriffen, Inzidenz rückläufig
- Glukokortikoide und Aminosalicylate sind nach wie vor Grundgerüst der Therapie, wichtig die top. Therapie bei der C. ulcerosa
- Rauchen als wichtigen Risikofaktor eliminieren
- Biologicals sind Infliximab, Adalimumab und Vedolizumab
- Rolle der TNF-alpha-Antagonisten fest etabliert
- E. coli Nissle bei Erwachsenen als Option in der Erhaltung
- Vedolizumab als neue Option der antientzündlichen Therapie
- Die PSC bei C. ulcerosa wird mit Ursodesoxycholsäure 15 mg/kg KG behandelt
- Mongersen und Ustekinumab sind in Phase-3-Studien wirksam