

Die Therapie von chronisch entzündlichen Erkrankungen anhand der CED – Rückblick und Ausblick

H.Vogelsang

KIM III

Dep. Gastroenterology & Hepatology

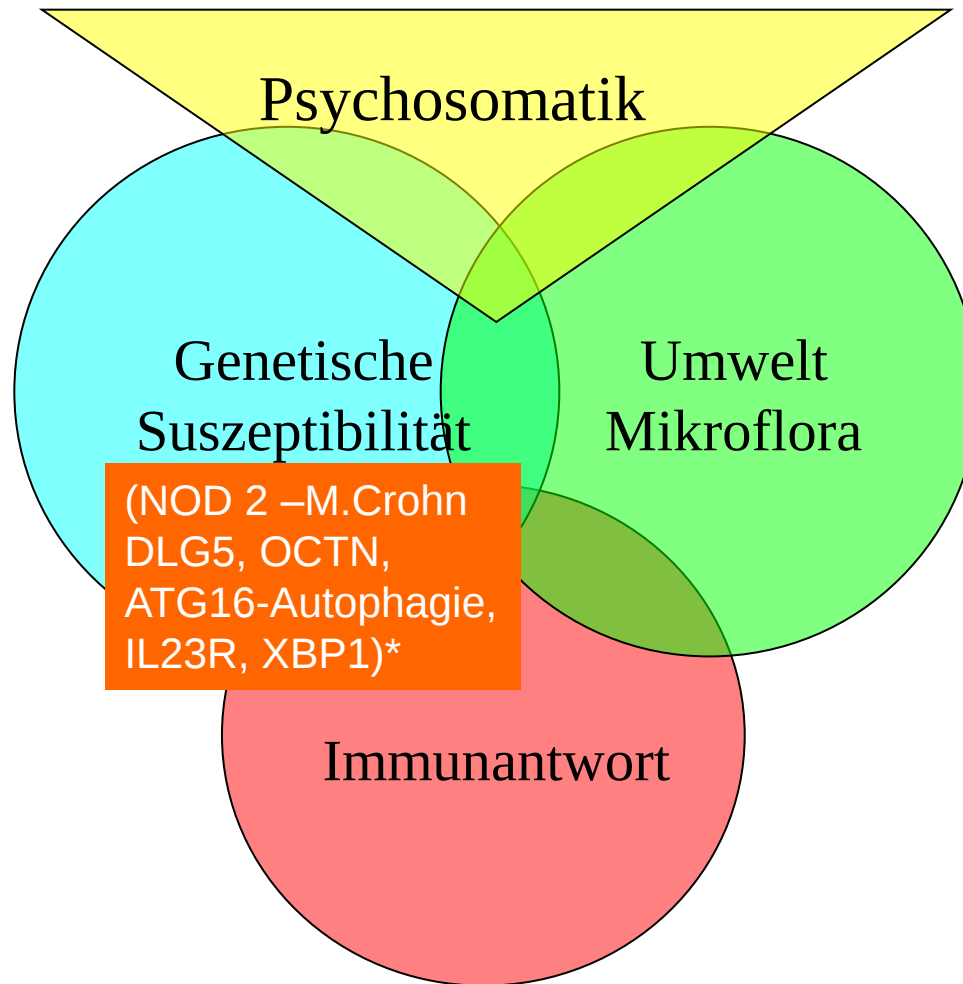
MedUniWien

H.Vogelsang 2019

Inflammatory Bowel Diseases - IBD

- Crohn's disease
- Ulcerative colitis
- IBD unclassified (IBD of unknown origin)-IBDU
 - about 10% at diagnosis

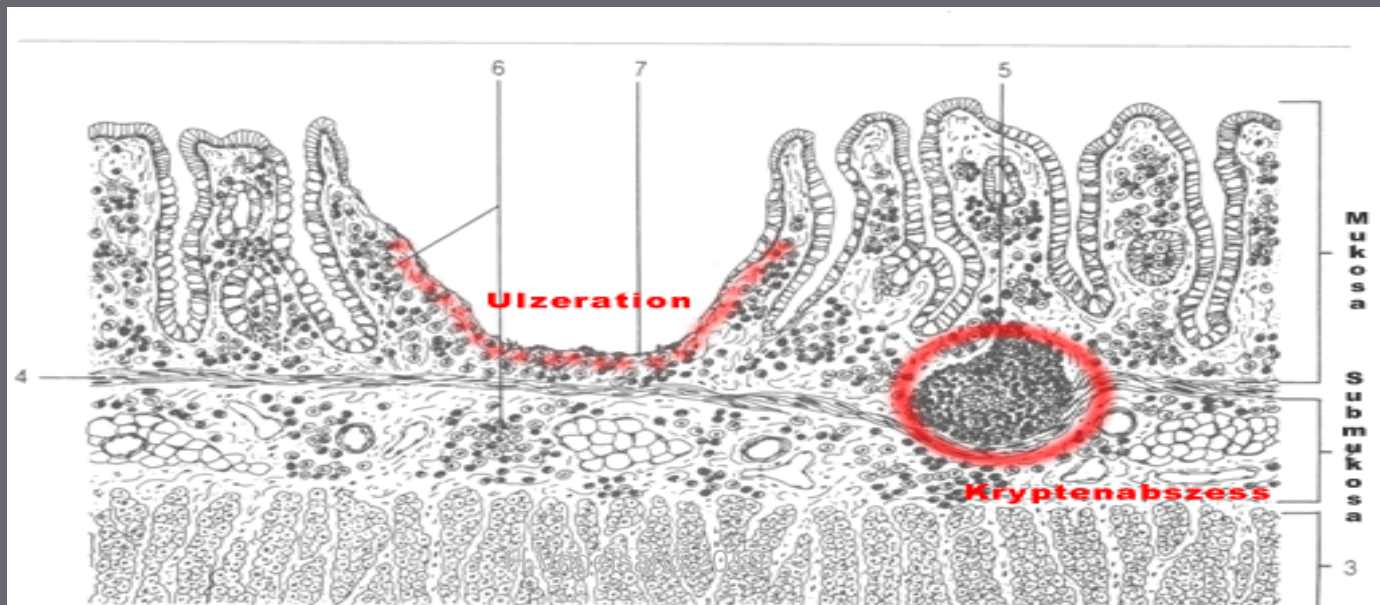
Multifaktorielle Pathogenese



* 2017 schon >243 Genpolymorphismen bekannt für CED

M.CROHN-2019

H.Vogelsang
Innere Medizin III
AKH-Wien



Klinik-M.Crohn

- Mehr als 4-6 Wochen flüssige/breiige Diarrhö
- Bauchschmerzen
- Und/oder Gewichtsabnahme
- Häufig:extraintestinale Symptome(Gelenke,Mund,Haut,Augen)
- Krankheitsgefühl,Appetitlosigkeit,Fieber

Therapie des M.Crohn

- Abhängig von
 - Befallsmuster
 - Aktivität

CED-Ziele



Primäres Ziel : **Beschwerdefreiheit**

Sekundär: **cortisonfreie Remission**

Tertiär: totale Remission

Keine Beschwerden

Kein CRP im Blut

Kein Calprotectin im Stuhl

Keine endoskopischen Veränderungen bei Coloskopie

Quartär: keine Operationen

Drug therapy for IBD-1990

Mild therapy

5-ASA
budesonide
antibiotics
(metronidazole,
cipro, rifaximin)

Immunosuppressives/ -modulators

corticosteroids
azathioprine/6-MP
methotrexate
Tofacitinib

Biologic Therapy

infliximab } Biosimilars
adalimumab }
ustekinumab(anti IL-12/23)
golimumab
vedolizumab(anti-integrin)

(certolizumab pegol)
(natalizumab)

3rd line

Immunomodulators

mycophenolate mofetil
thioguanine
stem cell transplant

Biologics/IS - in development

Filgotinib, Upadacitinib
Etrolizumab
Etrasimod, Fingolimod
Risankinzumab
Guselkumab

Nutritional therapy

elemental diet
TPN

Drug therapy for IBD-2019

Mild therapy

5-ASA
budesonide
antibiotics
(metronidazole,
cipro, rifaximin)

Immunosuppressives/ -modulators

corticosteroids
azathioprine/6-MP
methotrexate
tofacitinib

Biologic Therapy

infliximab } Biosimilare
adalimumab }
ustekinumab(anti IL-12/23)
golimumab
vedolizumab(anti-integrin)

(certolizumab pegol)
(natalizumab)

3rd line

Immunomodulators

Cyclosporin/tacrolimus
mycophenolate mofetil
thioguanine
stem cell transplant

Biologics/IS - in development

Filgotinib, Upadacitinib
Etrolizumab
Etrasimod, Fingolimod, Ozanimod
Risankinumab, Guselkumab

Nutritional therapy

elemental diet
TPN

Therapie des schweren M.Crohn

Azathioprin(6-Mercaptopurin):

2-2.5 mg/kg/d (1-1,5mg/kg/d) über >1 Jahre

Methotrexat/Ebextrexat/Metoject®:

25mg(nach 16 Wo-15mg) 1x/Woche s.c./i.m. +Folsan(nach 2d)

Infliximab(Biosimilare):

5mg/kg i.v. 0,2,6,alle 8 Wo.

Adalimumab(Humira®+Biosimilare):

40 mg s.c. alle 2 Wo.

Induktion mit 160,80mg in 0,2 Wo.

Vedolizumab(Entyvio®):

300mg iv 0,2,6, alle 8 Wo

Ustekinumab(Stelara®):

iv(260-520mg), dann 90mg sc q8w oder q12w

Prognostic Factors-Crohn's disease

For severe course

Age at onset < 40 years

Steroids at diagnosis

Perianal disease at diagnosis

Ileocolonic disease

(Smoking)



Checkliste VOR anti-TNF Therapie

1. Patient über Infektionsrisiko aufgeklärt, bei Infektionszeichen (Fieber, Dyspnoe, Husten, Vigilanzstörung...) zum Arzt!
2. Aktive Infektion (an VZV, HSV, Influenza, Parasiten, Pilze denken)
3. Latente Tbc ausgeschlossen
4. Blutbild
5. Transaminasen <3-fache der Norm
6. HBs-antigen negativ
 - 6b. HBs-Antigen positive, viral load?
 - 6c. HBs-Antigen positive, z.B. Lamivudine

ja	nein
	☐
	☐
	☐
	☐
	☐
	☐ 6b,c
	☐
	☐

www.oeggh.at

Infektionsrisiko unter Immunsuppressiva

Steroide ⇒ Schleimhaut-Candida

Thioguanine ⇒ Viren

Anti-TNF ⇒ Mykobakterien, Pilzinfektionen

0,2% opportunistische Infekte unter IFX

Neue Ära-Biosimilare bei CED

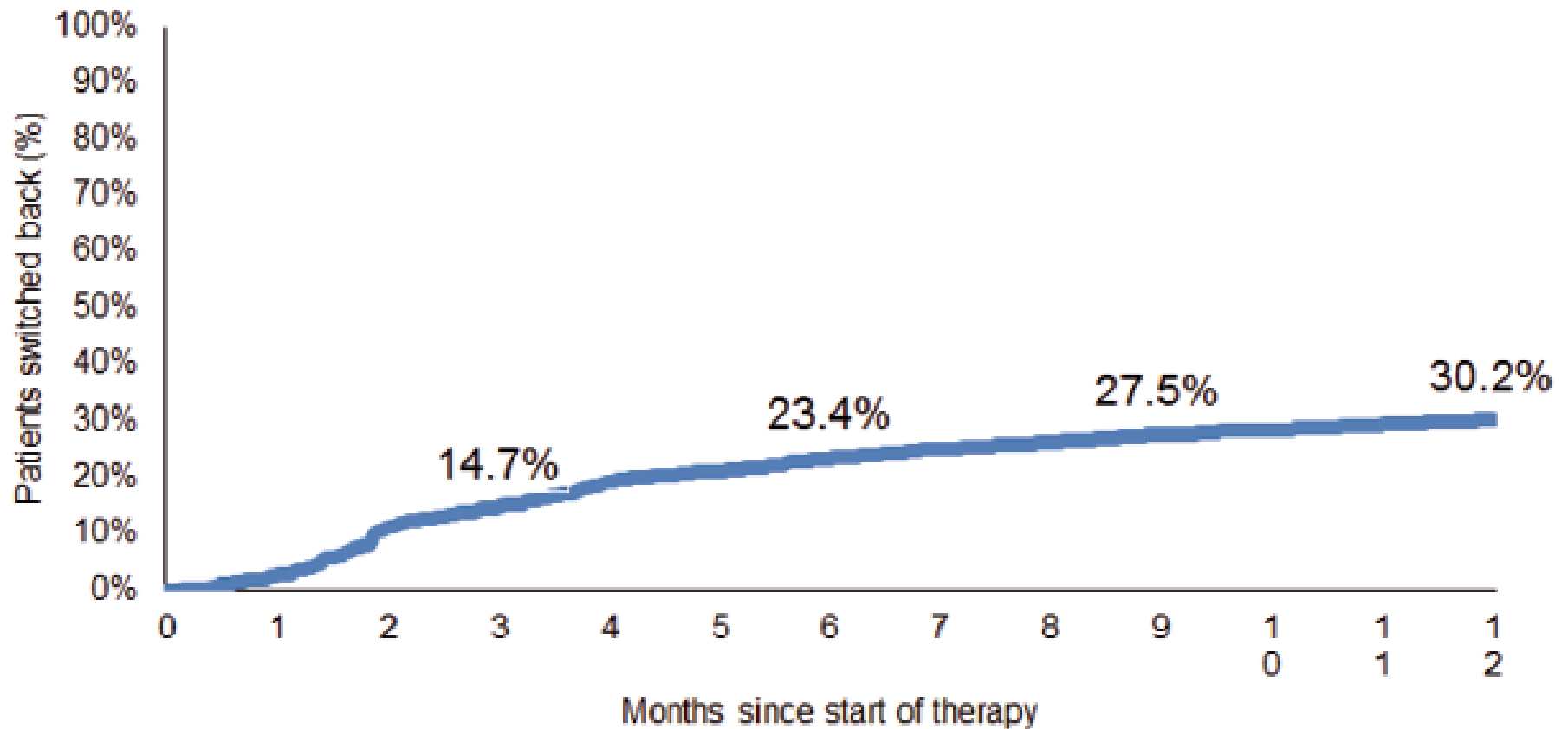
- 1.Biosimilar für Infliximab:Remsima –Inflectra 2013
- 2.Biosimilar für Adalimumab:Amgevita -3/2019 in der grünen Box

Wichtig für die Zukunft:

Genaue Dokumentation des gegebenen Biosimilars

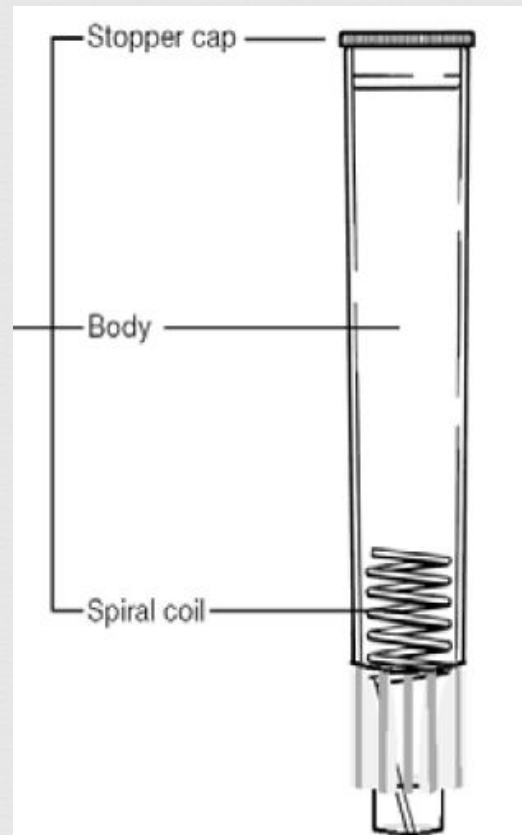
- fragliche Nebenwirkungen
- Problem der Switches und Re-Switches

Switch-back langfristig



Reuber, Int J Clin Pharm Ther 2019

Calprotectin

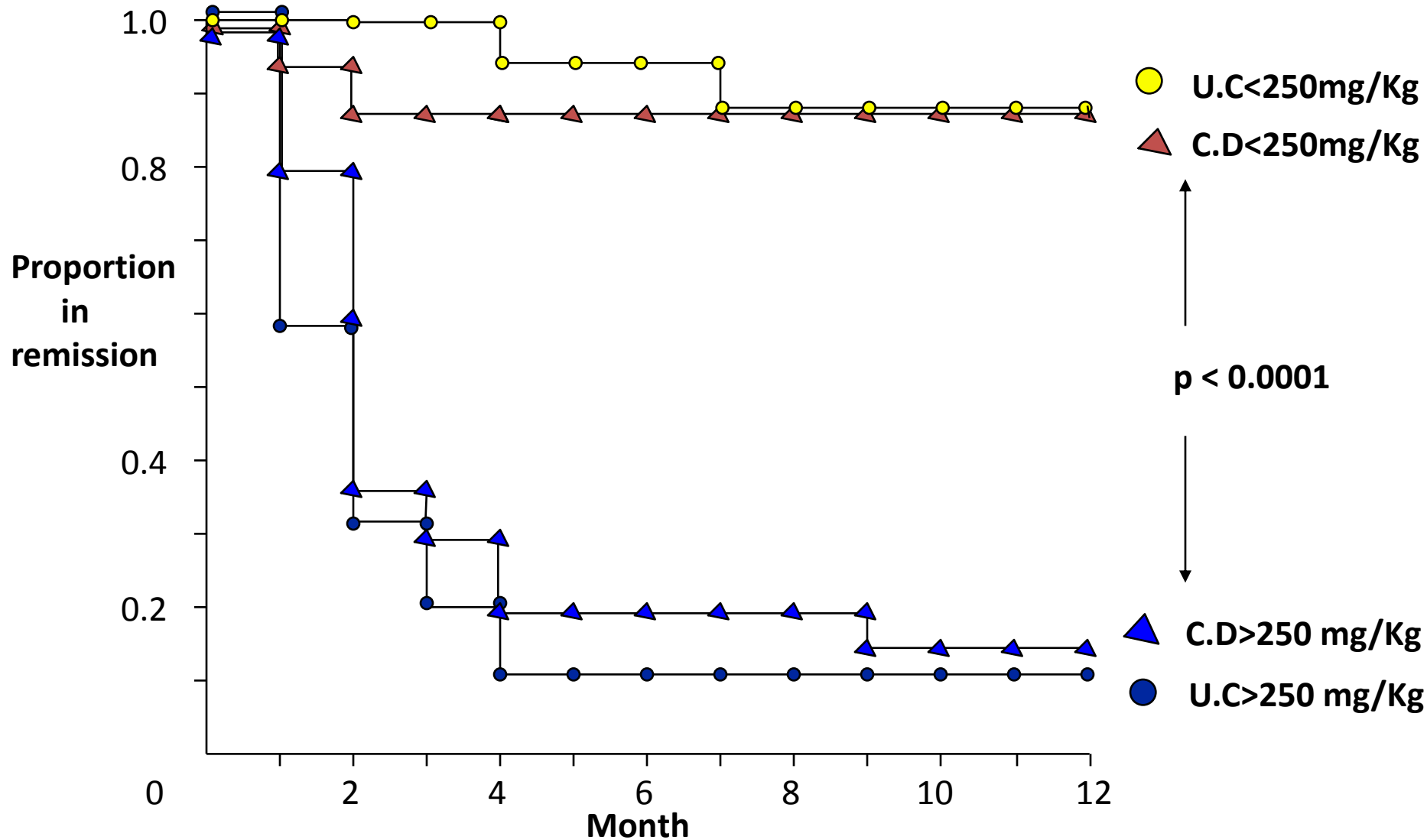


H.Vogelsang 2019

Calprotectin- Was ist es?

- Usually as stool parameter
- Calprotectin makes up 60 % of total protein concentration the cytosol fraction
- in neutrophil granulocytes and macrophages.
 - in the presence of 10 mM Ca^{++} , **resists enzymatic degradation**
 - anti-microbial activity (bacteria and fungi)

Calprotectin as a predictor of relapse in IBD and what does this relate to mucosal healing ?



OP-Indikationen bei M.Crohn

- Wirksame **Stenose**
 - prästenotische Dilatation
- **Innere Fistel** /Abszess
- Therapieresistenz ?
- Akute Komplikationen: resistente Blutung/ Ileus/ Peritonitis

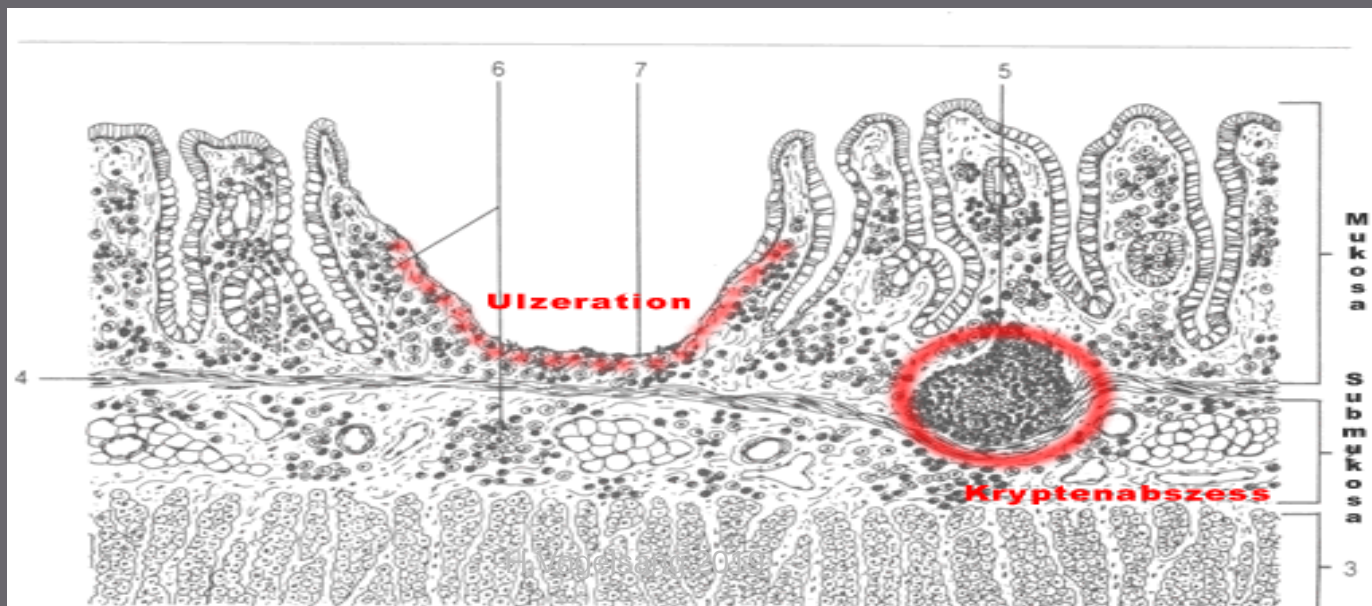


Zusammenfassung- M.Crohn

- ⦿ Ziel: Patientenwohlbefinden
- ⦿ **Ultimativ: Keine Komplikationen**
- ⦿ Entzündung eradizieren
- ⦿ Früher Einsatz von *Immunsuppressiva/Biologika*
- ⦿ Sparsame, aber *rechtzeitige Operationen*

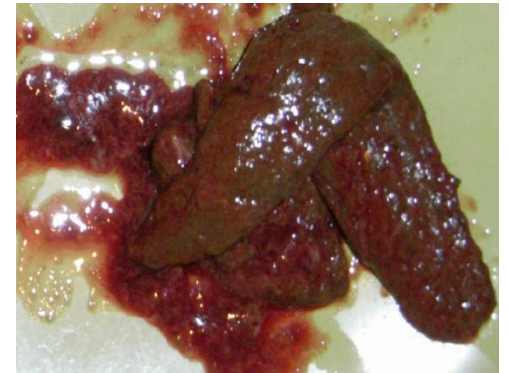
COLITIS ULCEROSA – 2019

H.Vogelsang
Innere Medizin III
AKH-Wien



Symptome bei Colitis ulcerosa

- **Leitsymptom**: blutige Diarrhoen oder auch blutig(-schleimig) belegte Stühle
- Tenesmen
- Fieber
- Krankheitsgefühl, Müdigkeit
(Tachykardie, Anämie, BSG>30)
- Gewichtsverlust
- EIM: Gelenksbeschwerden- M.Bechterew, Haut: Pyoderma gangränosum, Augen:Iritis



Schwerer Schub
(>6 flüssige Stühle)

Colitis Therapie

- 5 ASA :topisch oder oral
 - Mesalazine, Sulphasalazine, Olsalazine
- Probiotika(E. coli NISSLE)
- Glucocorticoide(... MMX-Budesonid)
- Immunosuppressiva
 - 6-Mercaptopurin,Azathioprin
 - Cyclosporin(Tacrolimus)
- Biologika
 - Infliximab,Adalimumab,Golimumab
 - Vedolizumab
 - Tofacitinib

Risk factors for colectomy

		ESR			
		Under 30	Over 30		
Age at diagnosis	<40 years	8.0% 95% CI 5.5–10.5	29.9% 95% CI 25.8–34.1	Yes	Systemic steroids at diagnosis
	>40 years	2.3% 95% CI 1.0–3.7	10.5% 95% CI 7.7–13.5	No	
		Proctitis and left-sided colitis	Extensive colitis		
		Extent of disease at diagnosis			

Correct prediction in 90.3% of the cases

Correct prediction in 90.3% of the cases

Conclusions: Risk is 15 times higher in young patients, with extensive colitis, ESR >30 and who needed CS at diagnosis

Therapie: Induktion $\Rightarrow$ Remission

5-ASA: oral $\rightarrow$ oral (gleiche Dosis?)
topisch $\rightarrow$ topisch

Steroide $\rightarrow$ 5-ASA
Azathioprin

Ciclosporin $\rightarrow$ Azathioprin, Vedolizumab

Biologika $\rightarrow$ Biologika

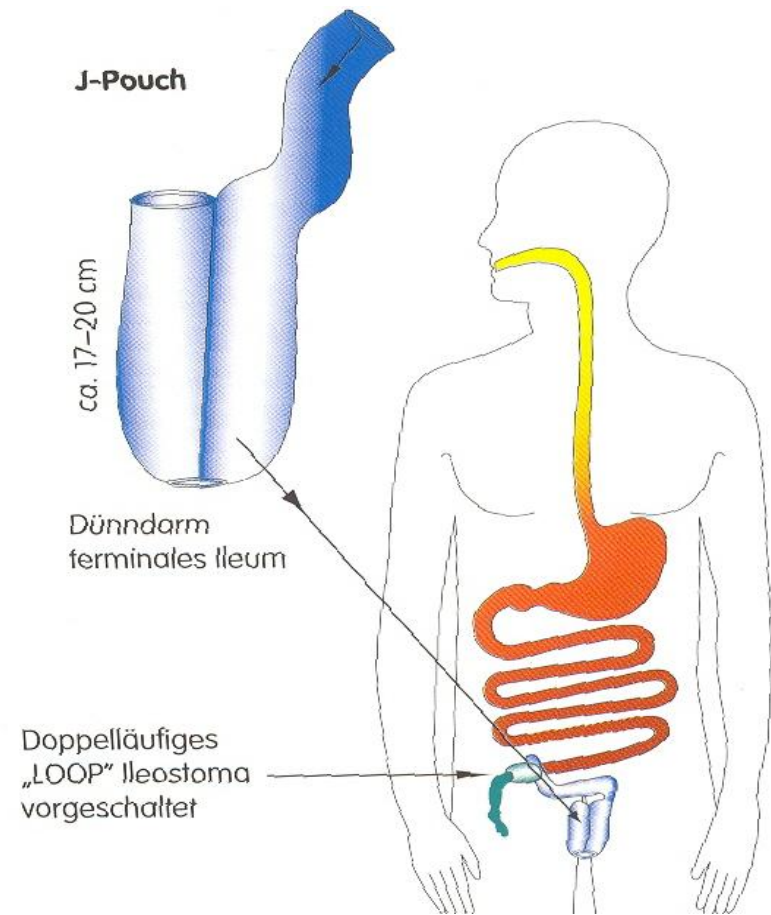
Tofacitinib $\rightarrow$ Tofacitinib

Versagen $\rightarrow$ Operation

Colektomie- Risiko sinkt seit Jahren

- Swiss Cohort nach Diagnose:
 - 5a 4,1%
 - 10a 6,4%
 - 15a 10,4%
 - 20a 14,4 %
- Risikofaktoren: jung, Mann, Pancolitis und EIM

CU: Proktokolektomie + Pouch + protektivem Ileostoma



Colitis ulcerosa - kurzgefasst

1. 5-Aminosalixylsäure sowohl für Schub als auch für Rezidivprophylaxe primäre Therapie
 - Compliance wichtig(1x täglich!)
 - Damit Karzinomprophylaxe
2. Colitis , wenn möglich, lokal oder kombiniert therapieren
3. weitere Therapieoptionen: Biologika
4. OP bei Therapieversagen bzw. Dysplasien: Pouch

