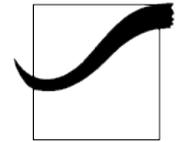




UNIVERSITÄT
REGENSBURG

KLINIKUM



Department of Internal Medicine I

Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen - Was bringt die Zukunft

Ulrike Strauch

Warum neue Therapiestrategien bei CED?

- Lebenserwartung normalisiert, soziale Integration meist erhalten, akute Erkrankung in den **meisten** Fällen gut behandelbar
 - Probleme:
 - ◆ Einige **therapieresistente** und mehr „**steroid-abhängige**“ Patienten
 - ◆ **Nebenwirkungen** von Kortison und anderen Substanzen
 - ◆ Hohe **Rezidivrate** bei 50 % der Patienten
 - ◆ Selten Heilung der Darmschleimhaut (**?!**)
- ➔ Heilung und normale Lebensqualität sind vordringliche Ziele**

Verschiedene Krankheitsverläufe erfordern individualisierte Therapieansätze

- **CU:** Ausdehnung der Entzündung unterschiedlich
- **MC:** verschiedene „Krankheitstypen“
 - v.a. entzündliche Verläufe
 - Stenosierungen
 - Fistelnde und Abszess-bildende Verläufe
 - Verläufe bei denen die extraintestinalen Manifestationen im Vordergrund stehen

➔ Ursachen unterschiedlich? Individualisierte Therapieansätze notwendig?

Was wäre zukünftig für die Therapie von MC und CU sinnvoll und wünschenswert?

- Möglichkeit Krankheitsverlauf bereits bei Diagnosestellung vorhersagen zu können
 - ➔ verschiedene Therapieansätze (frühzeitig intensive Therapie vs. „milderer“ Therapieverfahren)
- Möglichkeit Komplikationen zu vermeiden (Stenosen, Fisteln...)
 - ➔ Medikamente die zur Heilung der Darmschleimhaut führen
- Vorhersagemöglichkeit über Ansprechen auf spezielle Therapie
 - ➔ Vermeidung von Nebenwirkungen, schnelle Identifizierung der individuell optimalen Therapieform
- Heilung !!!

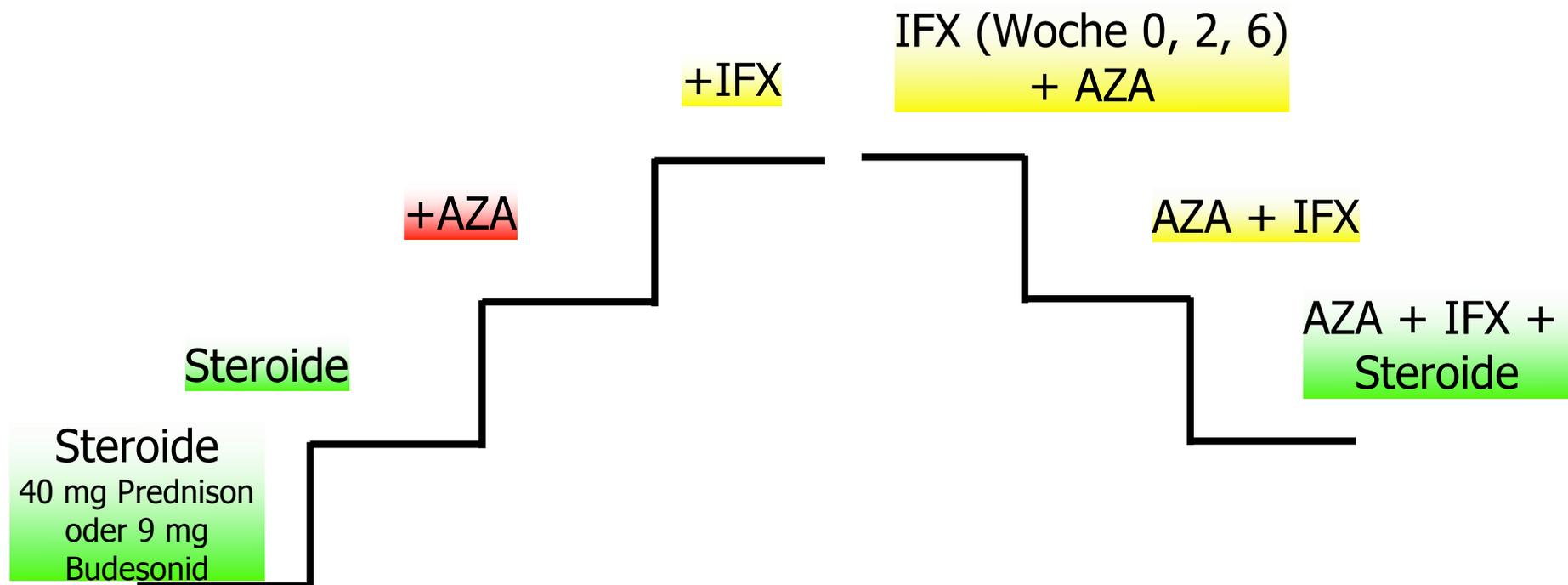
Zukünftige prädiktive Marker: Stuhlmarker, CRP, Genetik, Antikörper ...?

- **CRP** nützlich bei Aktivitätsbestimmung, reflektiert gut Ansprechen auf die Akuttherapie
- **Calprotectin** zur Abgrenzung aktive Entzündung vs. z.B. Reizdarm, Rezidivvorhersage möglich ?
- Auftreten von **Antikörpern** (ASCA, anti-I2, anti-OmpC, pANCA, anti-Flagellin) einhergehend mit schwerem Verlauf des MC, Dünndarmbefall, penetrierender Erkrankung, Notwendigkeit zur OP
- **NOD2/CARD15 Mutation** assoziiert mit MC, insbesondere Dünndarmbefall (und stenosierendem Verlauf?), weitere zahlreiche Mutationen...

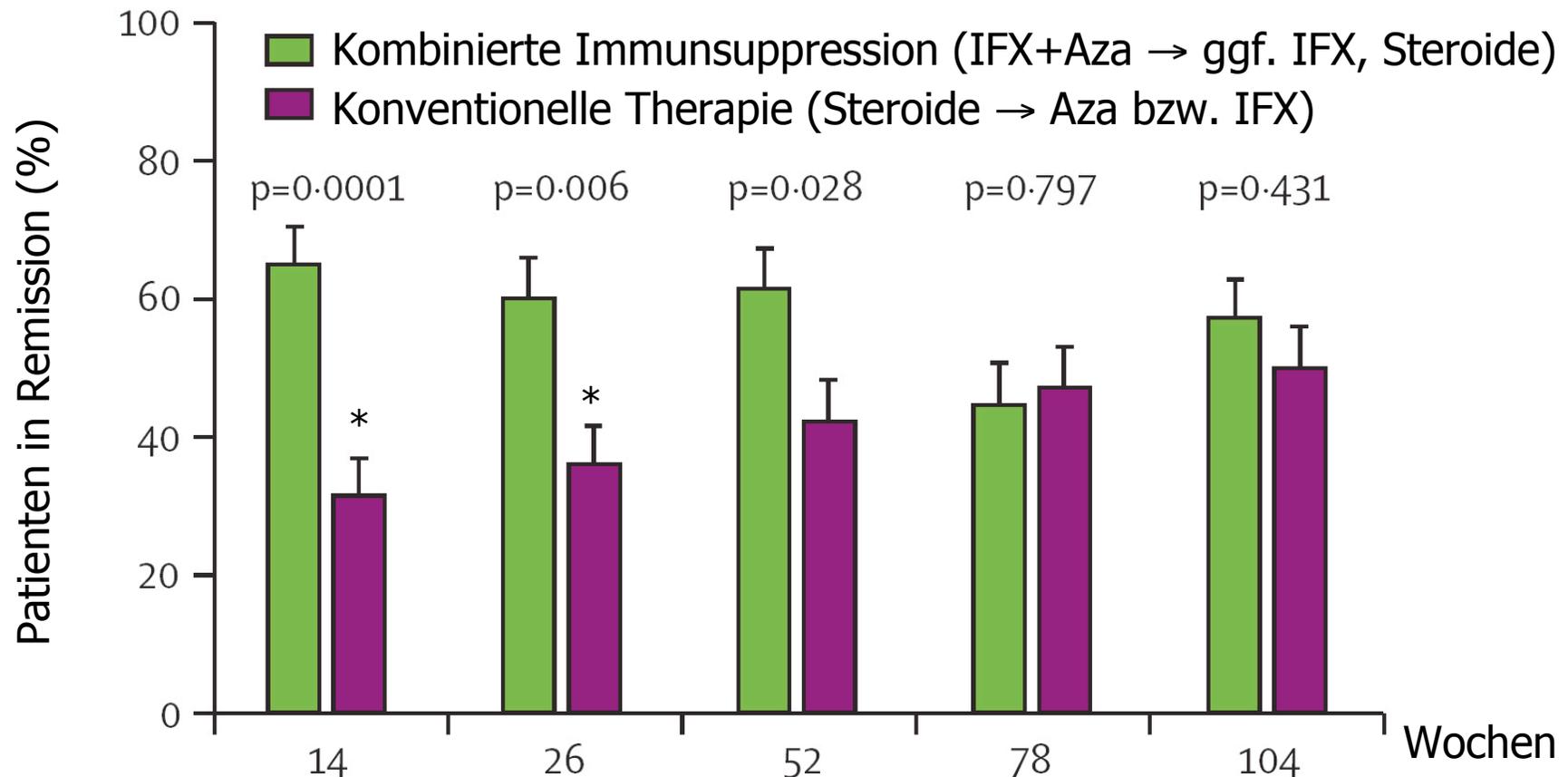
Frühe kombinierte Immunsuppression oder konventionelle Behandlung bei neu diagnostiziertem MC ? Die „Step-up versus Top-down“ Studie (I)

Step up

Top down



Frühe kombinierte Immunsuppression oder konventionelle Behandlung bei neu diagnostiziertem MC ? Die „Step-up versus Top-down“ Studie (II)



Ist die Heilung der Darmschleimhaut / Förderung der Darmbarriere ein sinnvolles Therapieziel?

	Endoskopische Heilung 1 Jahr nach Diagnose	Keine endoskopische Heilung 1 Jahr nach Diagnose
Morbus Crohn: Operationen 5 Jahre nach Diagnose	12%	22,5%
Colitis Ulcerosa: Proktocolektomie	1,7%	7.9%

➔ Die Wiederherstellung der mukosalen Barriere ist ein sinnvolles Therapieziel!

Defizite der aktuellen anti-inflammatorischen Therapieansätze

- **Kortison:** (MC) Effektive Remissionsinduktion (92%), nur 30% der Patienten zeigen eine endoskopische Abheilung der Entzündung - **27% der behandelten Patienten.** (*Modigliani et al, Gastroenterology, 1990*).
- **Azathioprin:** (MC) etwa 40% endoskopische Abheilung bei Langzeit-Ansprechen (5 Jahre) - **20% der behandelten Patienten.** (*Lemann et al, Gastroenterology, 2005*)
- **Infliximab:** (MC) 50% endoskopisch gesicherte Abheilung nach einem Jahr bei Pat., die auf die Therapie angesprochen haben - **etwa 25% der behandelten Patienten** (*Rutgeerts et al, Gastrointest Endosc 2006*).

 **entzündungshemmende Ansätze induzieren keine effektive mukosale Heilung.**

Vorläufiges Fazit aus diesen Untersuchungen

- Noch **keine optimalen prädiktiven Parameter** vorhanden zur Unterscheidung schwerer oder leichter Krankheitsverlauf
 - Ob eine **frühzeitige Immunsuppression** in der Lage ist langfristig auftretende Komplikationen zu verhindern **bleibt abzuwarten**
 - Die **Heilung der Darmbarriere** scheint **hilfreich** zu sein um zukünftige Komplikationen zu verhindern
- Die Identifizierung von Faktoren ist notwendig um Krankheitsverlauf und Therapieansprechen beurteilen zu können
- Neue Therapien müssen identifiziert werden die wenig/keine NW haben, Darmbarriere heilen und Komplikationen verhindern

Zellreaktionen in der Darmschleimhaut bei Pat. mit CED

Aktuelle Biologische Therapieansätze

	Medikament	Medikamentenziel
T-Zellen	Ustekinumab	IL-12/IL-23
	Basiliximab	CD25
	Visilizumab	CD3
Botenstoffe der Entzündung	Infliximab/Adalimumab/Certolizumab	TNF-a
	Fontolizumab	IFN-g
	Rosiglitazone	PPAR-g
Einwanderung ins Gewebe	Alicaforsen	ICAM-1
	Natalizumab	a4
	MLN02	a4b7
Stimulation der Fresszellen	GMCSF	unklar
Heilung der Darmbarriere	EGF	unklar
	Wachstumshormon	unklar
Andere Ansätze	Trichuris suis ova	unklar
	Probiotika / Prebiotika	Balance der Darmflora
	Stammzelltransplantation	T-Zellen?
	Leukozytenapherese	Leukozyten?

Aktuelle Therapieansätze - Ergebnisse

Natalizumab, anti-MAdCAM

Natalizumab - Morbus Crohn:

- Besseres Ansprechen und häufiger klinische Remission im Vgl. zu Placebo (61% vs. 29% bzw. 44% vs. 26%) 6 Monate nach Therapiebeginn
- 55% der Pat. konnten die Steroide absetzen (Placebo nur 25%)
- Wegen schwerer Nebenwirkungen jedoch bislang keine Zulassung für MC in Europa

Anti-MAdCAM - Colitis ulcerosa:

Ähnliches Ansprechen (44% vs. 25%), keine signifikanten NW bislang

Aktuelle Therapieansätze - Ergebnisse

Ustekinumab

Ustekinumab bei Pat. mit **MC**:

Antikörper gegen IL-12/23 (Botenstoff zur Zellstimulation)

- Kombinierte Therapiegruppe (i.v./s.c.) nach 8W 49% vs. 40% klinische Besserung (hohe Placeborate)
- Gruppe der Pat. die bereits Infliximab-Versager sind: 59% vs. 26% klinische Besserung

Aktuelle Therapieansätze - Ergebnisse

Phosphatidylcholin

Phosphatidylcholin = Substanz des Schleimbelags des Darms mit anti-entzündlichen Eigenschaften

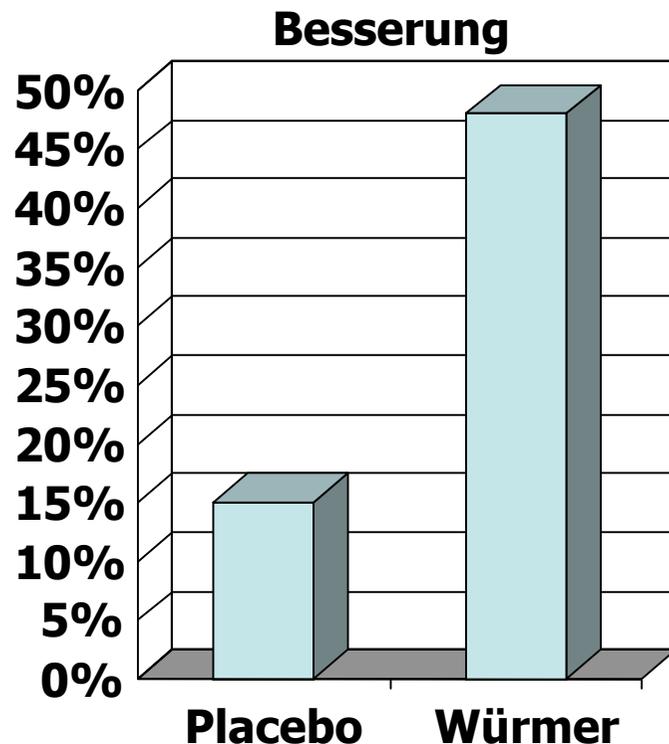
Colitis ulcerosa:

- Klinische Verbesserung im Vgl. zu Placebo 90% vs. 10%
- Remission 53% vs. 10%
- Kortisonfreie Remission bei zuvor steroidrefraktärem Verlauf: 40% vs. 10%

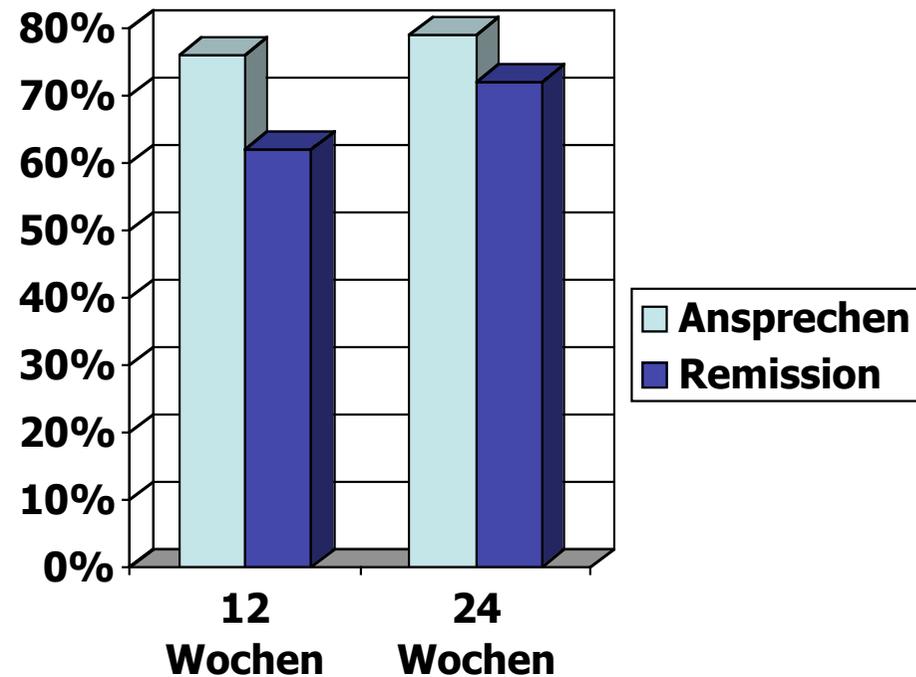
Aktuelle Therapieansätze - Ergebnisse

Trichuris suis ova

CU



MC



54 Patienten, 2500 Wurmeier oder Placebo alle 2 W, Therapie 12W, Remission nur 10% (4%)

29 Patienten, 2500 Wurmeier alle 3 W
4 Patienten Therapieabbruch

Aktuelle Therapieansätze - Ergebnisse

Leukozytenapherese

In kleinere Studien bei CU zunächst vielversprechende Daten

Eine Placebo-kontrollierte Studie zeigt jedoch keinen Unterschied:

- klinische Verbesserung 44% vs. 39%
- Remission 14% vs. 11%

Aktuelle Therapieansätze - Ergebnisse

Probiotika

•Colitis ulcerosa:

VSL#3 zeigt Wirksamkeit bei der chronischen Pouchitis, sowie bei mäßig aktiver Colitis ulcerosa (Remission 56% vs. 39% bei Placebo)

E. Coli Nissle und Lactobacillus GG vergleichbare Wirksamkeit bei Remissionserhaltung wie Mesalazin

Morbus Crohn:

Keine gesicherte Wirksamkeit, ggf. sinnvoll bei Colitis Crohn

Aktuelle Therapieansätze - Ergebnisse

AST-120

AST-120 bei **fistelndem MC**:

- Es handelt sich um ein spezielles orales Kohlepräparat
- Verbesserung der Fisteln im Vgl. zu Placebo: 37% vs. 10%
- Remissionsrate: 29.6% vs. 6.7%

Die sequentielle CED Therapie als Strategie der Zukunft?

Innovative Forschungsansätze bei CED - was wird uns die Zukunft bringen ?

- Neue Erkenntnisse zur **Genetik** und **Umwelteinflüssen**
- **Vorhersage** schwerer Verläufe und individualisiertere Behandlung
- **Neue therapeutische Ansätze** zur Entzündungshemmung, durch Erkenntnisse in der Pathogenese der Erkrankungen
- Förderung der **Heilung der Darmschleimhaut** und Stärkung der Barriere als therapeutisches Prinzip?
- **Sequentielle Therapie** bei CED – das Therapieprinzip der Zukunft?