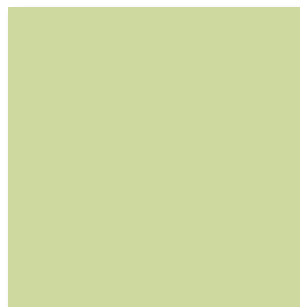


MUNICH MASTERCLASS OF GASTROENTEROLOGY

Die Krankheitsbilder Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Priv.-Doz. Dr. med. Florian Beigel



Der **Falk Foundation e.V.** unterstützt
das Referat, ist jedoch nicht für dessen Inhalt
verantwortlich.

Inhalt des Referats obliegt der
wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.



OFFENLEGUNG VON INTERESSENSKONFLIKTEN

Referent: **Florian Beigel**

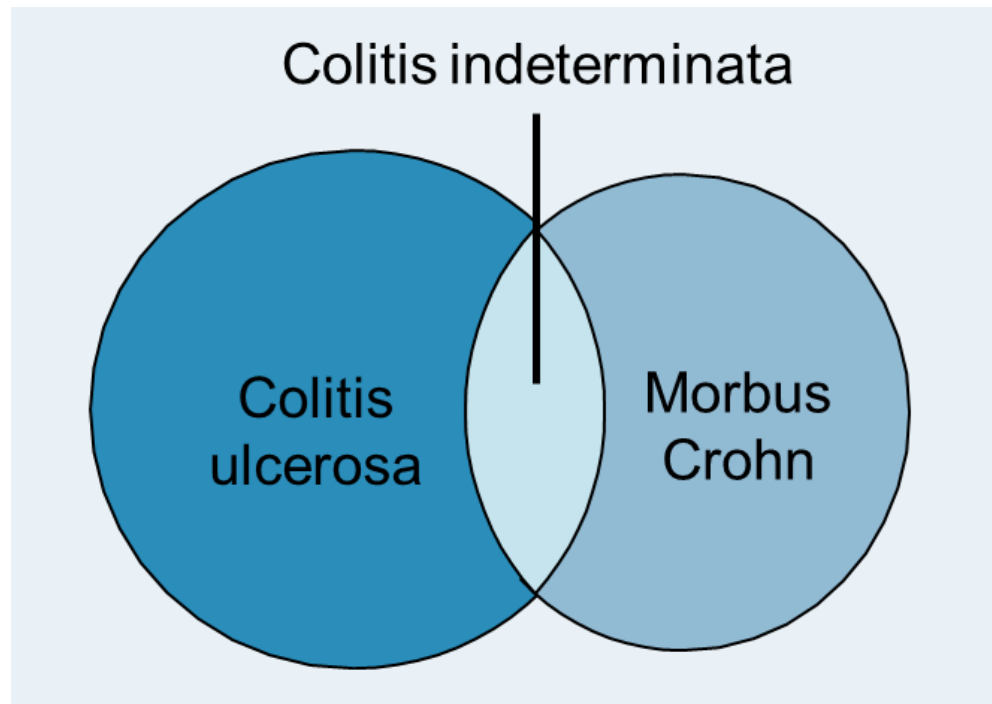
Ich habe folgende aktuelle Verbindungen zu
Unternehmen offenzulegen:

Forschung/klinische Studien: Gilead, Pfizer

Referent/Beratungstätigkeit: Abbvie, Celgene, Falk, Janssen, Takeda



CHRONISCH-ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN- MORBUS CROHN UND COLITIS ULCEROSA

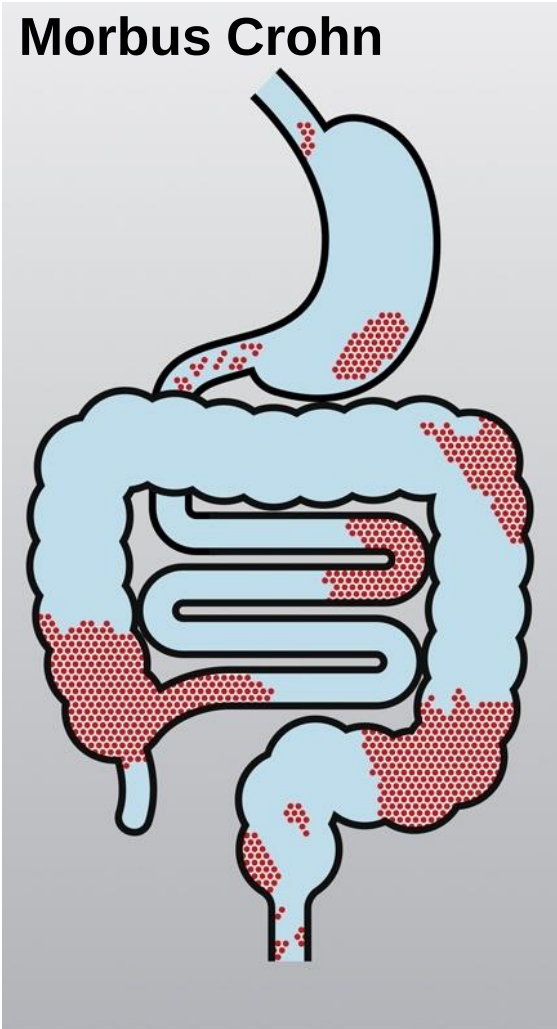


- **ca. 300.000-400.000 Pat. in Deutschland**
- **v.a. junge Patienten**
- **Leitsymptome: (blutige) Diarrhoe, abd. Schmerzen, Gewichtsverlust**



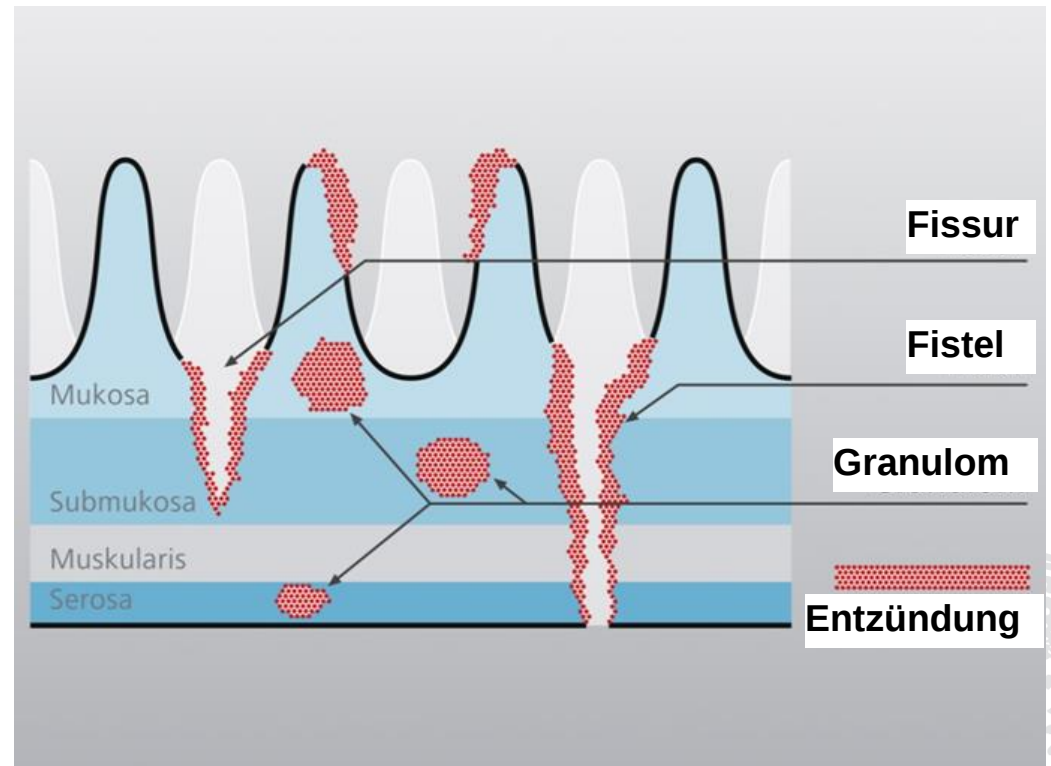
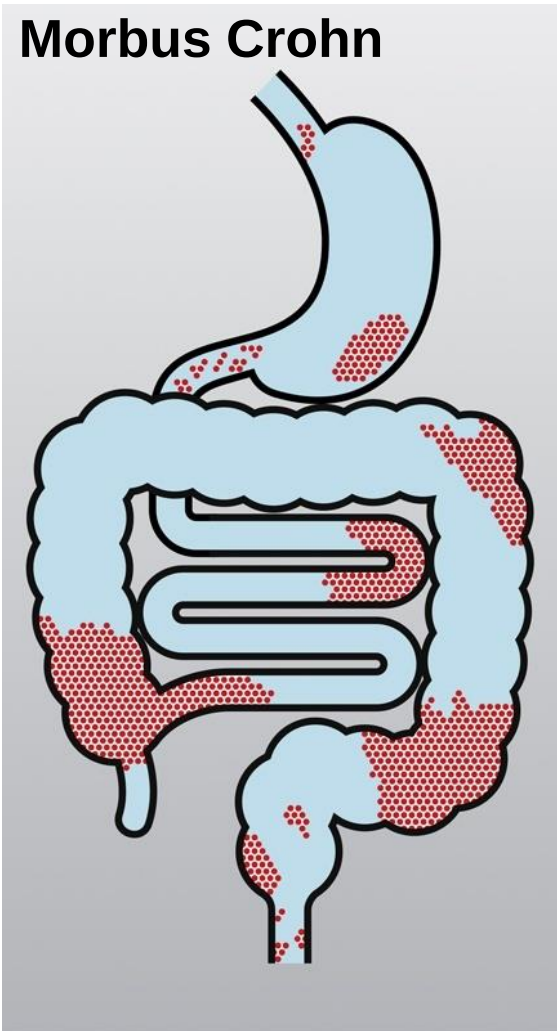
UNTERSCHIED M. CROHN/COLITIS ULCEROSA

Morbus Crohn

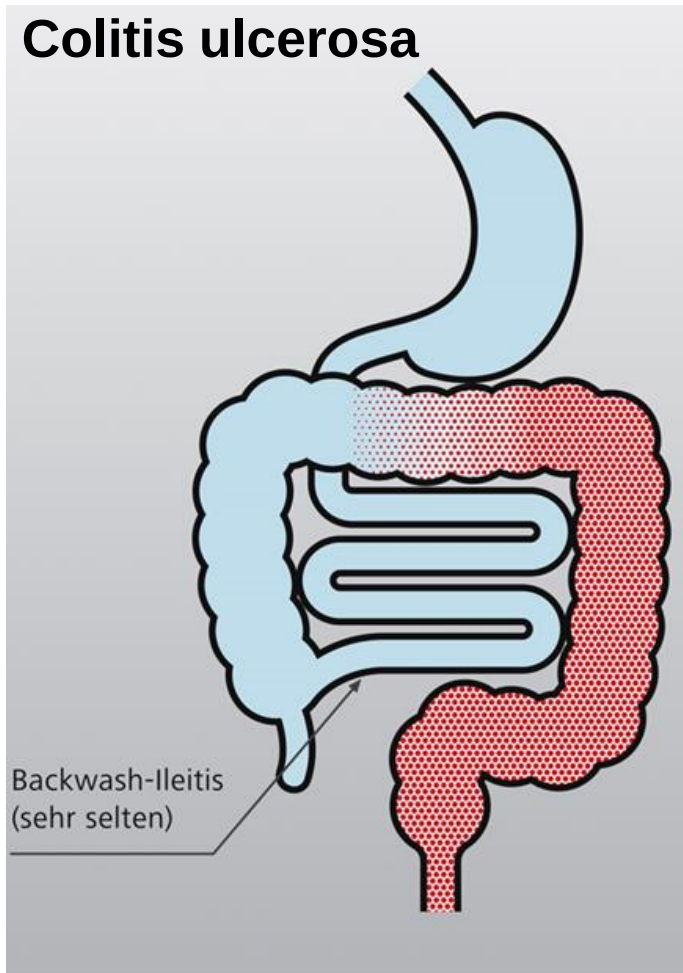


UNTERSCHIED M. CROHN/COLITIS ULCEROSA

Morbus Crohn

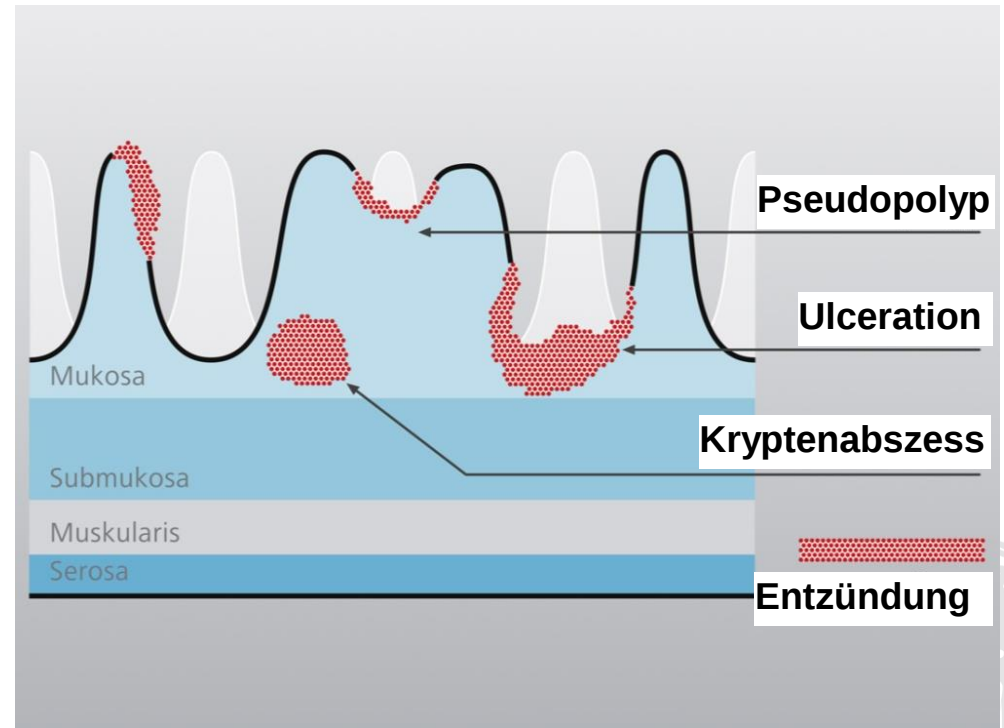
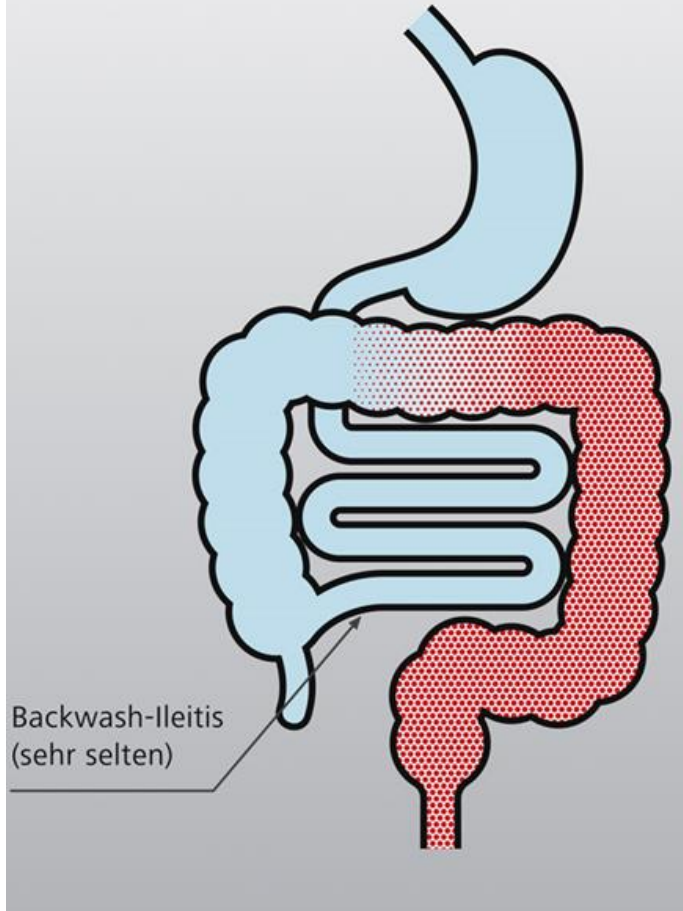


UNTERSCHIED M. CROHN/COLITIS ULCEROSA



UNTERSCHIED M. CROHN/COLITIS ULCEROSA

Colitis ulcerosa

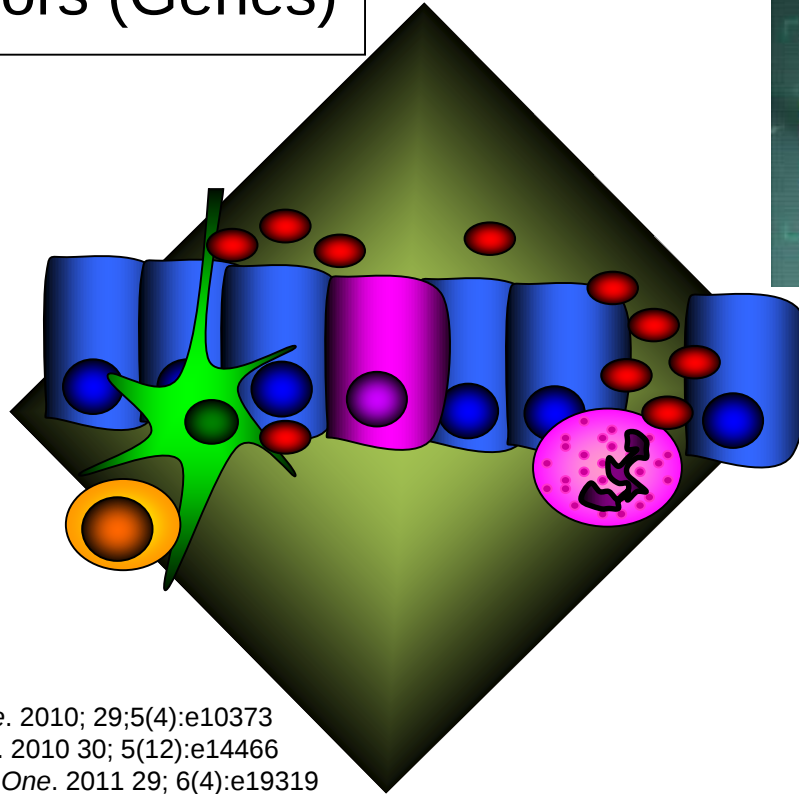


DIFFERENTIALDIAGNOSE CED UND REIZDARMSYNDROM (RDS)

	CED	RDS
Anämie, Thrombozytose, BSG↑, Albumin↓	+	-
Gewichtsverlust, Fieber	+	-
Perianale Erkrankung	+	-
Blutige Stühle, Tenesmen	+	-
Okkultes Blut, Leukozyten im Stuhl	+	-

PATHOGENESEFAKTOREN VON CED

Inherited Factors (Genes)

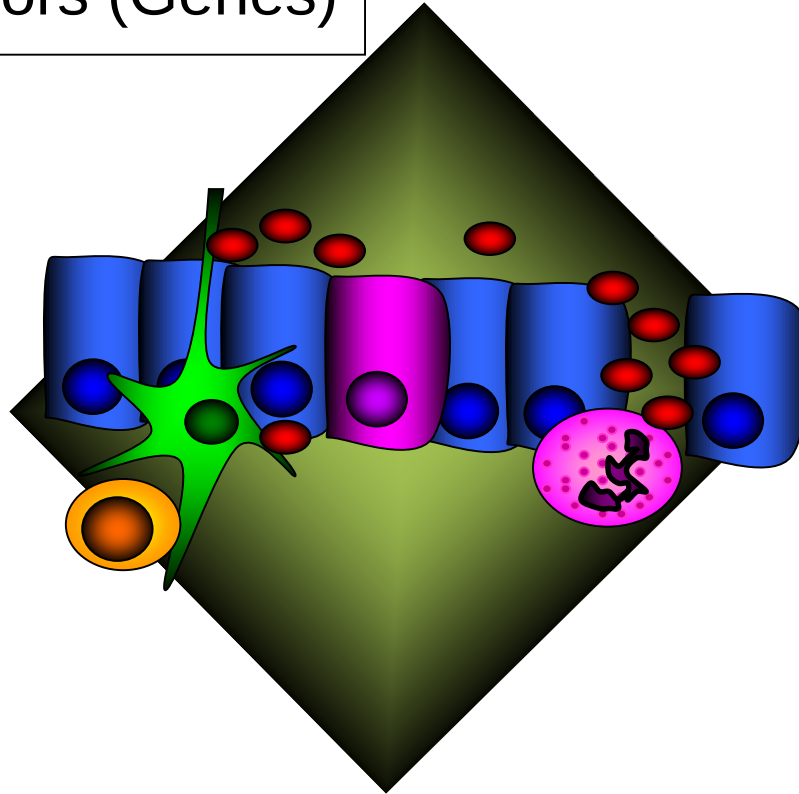


STAT4: Glas J.,... **Beigel F.**, et al. *PLoS One*. 2010; 29;5(4):e10373
NOD2: Glas J.,... **Beigel F.**, et al. *PLoS One*. 2010 30; 5(12):e14466
CEACAM6: Glas J.,... **Beigel F.**, et al. *PLoS One*. 2011 29; 6(4):e19319
PXR/NR1I2: Glas J.,... **Beigel F.**, et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1917-24
OPN/SPP1: Glas J.,... **Beigel F.**, et al. *PLoS One*. 2011; 6(12):e29309.
PTPN2: Glas J.,... **Beigel F.**, et al. *PLoS One*. 2012; 7(3):e33682
IL12B: Glas J.,... **Beigel F.**, et al. *PLoS One*. 2012;7(3):e34349
IRGM: Glas J.,... **Beigel F.**, et al. *PLoS One*. 2013;8(1):e54338

PATHOGENESEFAKTOREN VON CED

Inherited Factors (Genes)

IB

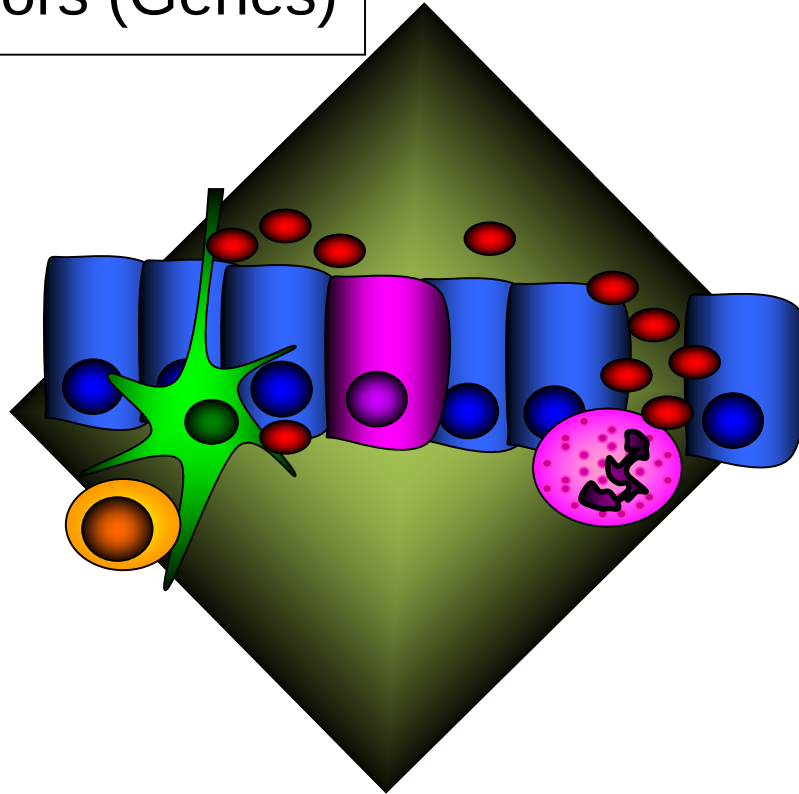


Bacteria

PATHOGENESEFAKTOREN VON CED

Inherited Factors (Genes)

IB



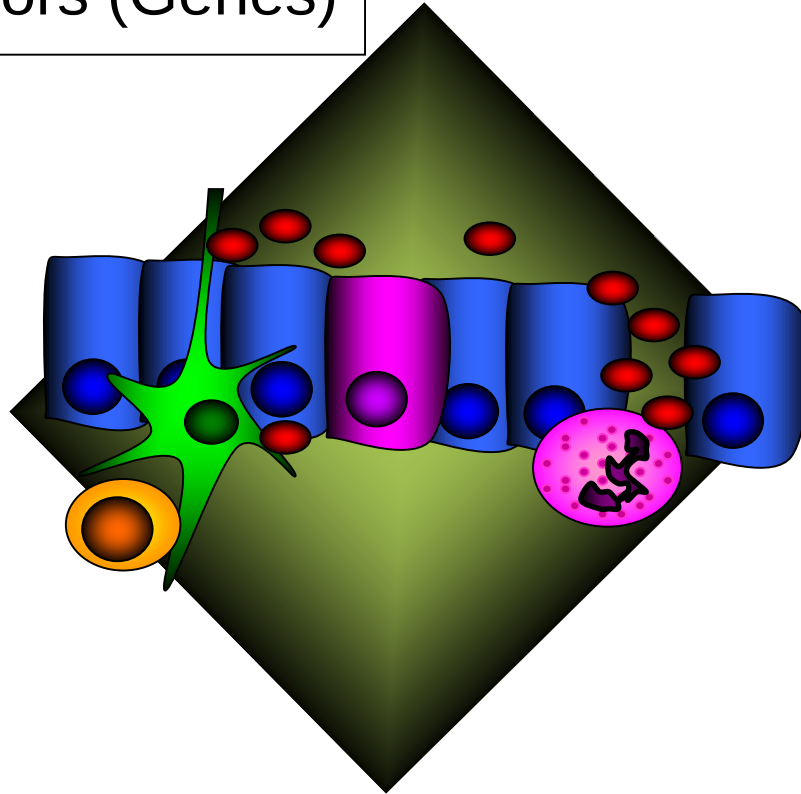
Bacteria /
Barrier

PATHOGENESEFAKTOREN VON CED

Inherited Factors (Genes)

IBD

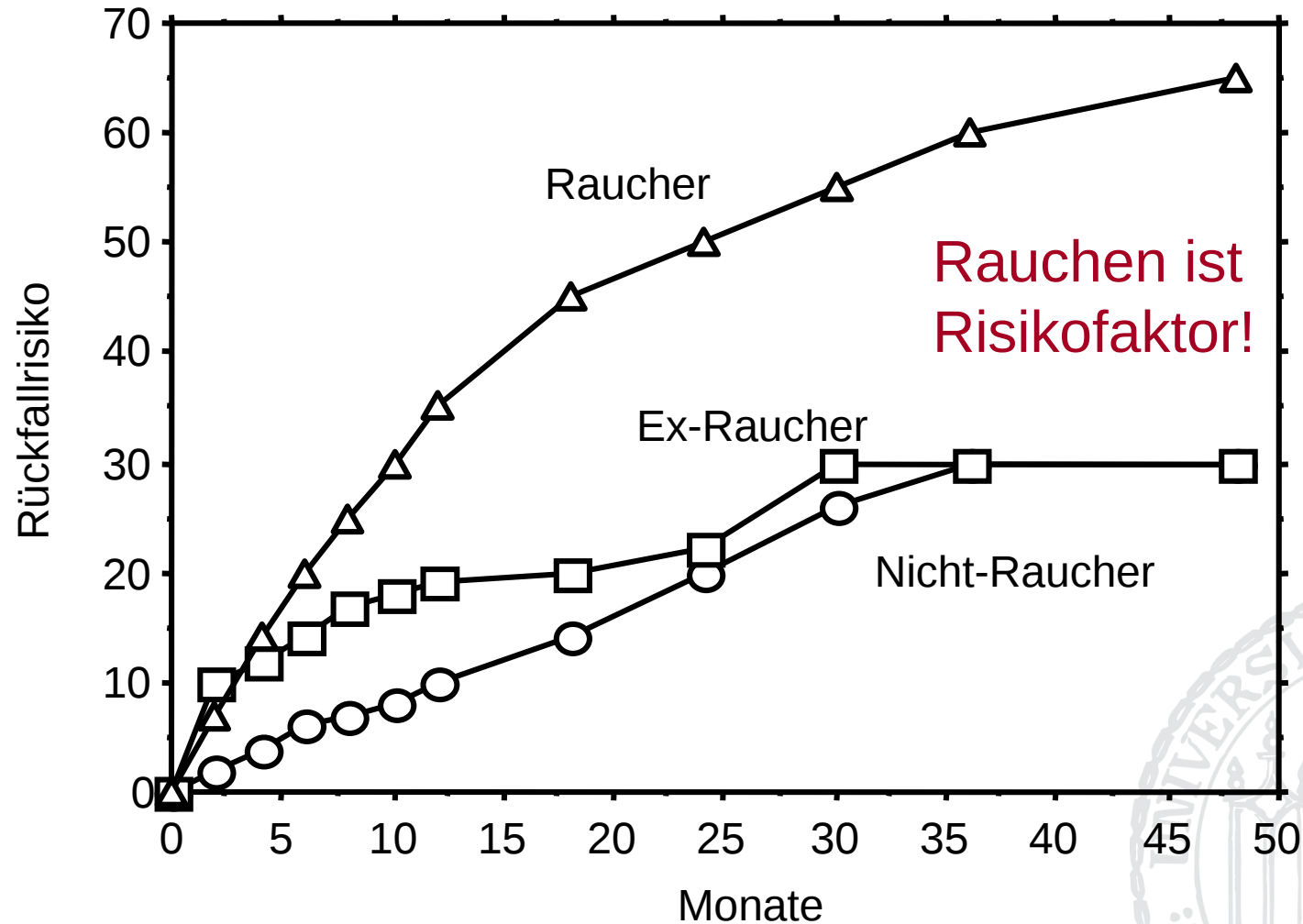
Inflammatory
Bowel
Disease



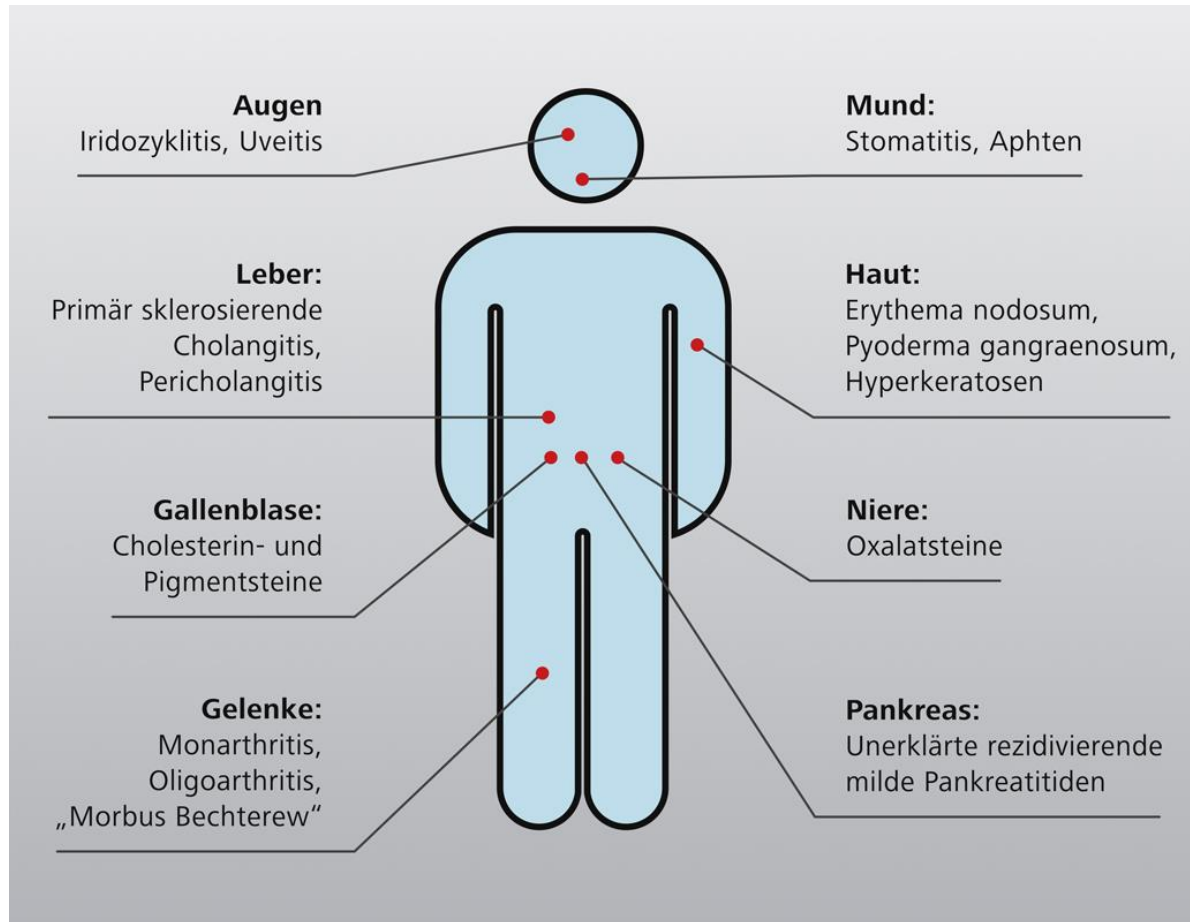
Bacteria /
Barrier

Dysregulated Immune System

MORBUS CROHN & RAUCHEN



CED – EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN



- Können Initialsymptome sein
- z.T. in direktem Zusammenhang mit Aktivität der CED
- MC > CU
- Arthritis ~ 10-32%*
- Osteoporose ~ 30%
- Orale Läsionen (z.B. Aphthen) 6-20%
- Hautveränderungen
- Augensymptomatik ≤13%
- Leber-/Galle-/Pankreaserkrankungen

CED – EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN



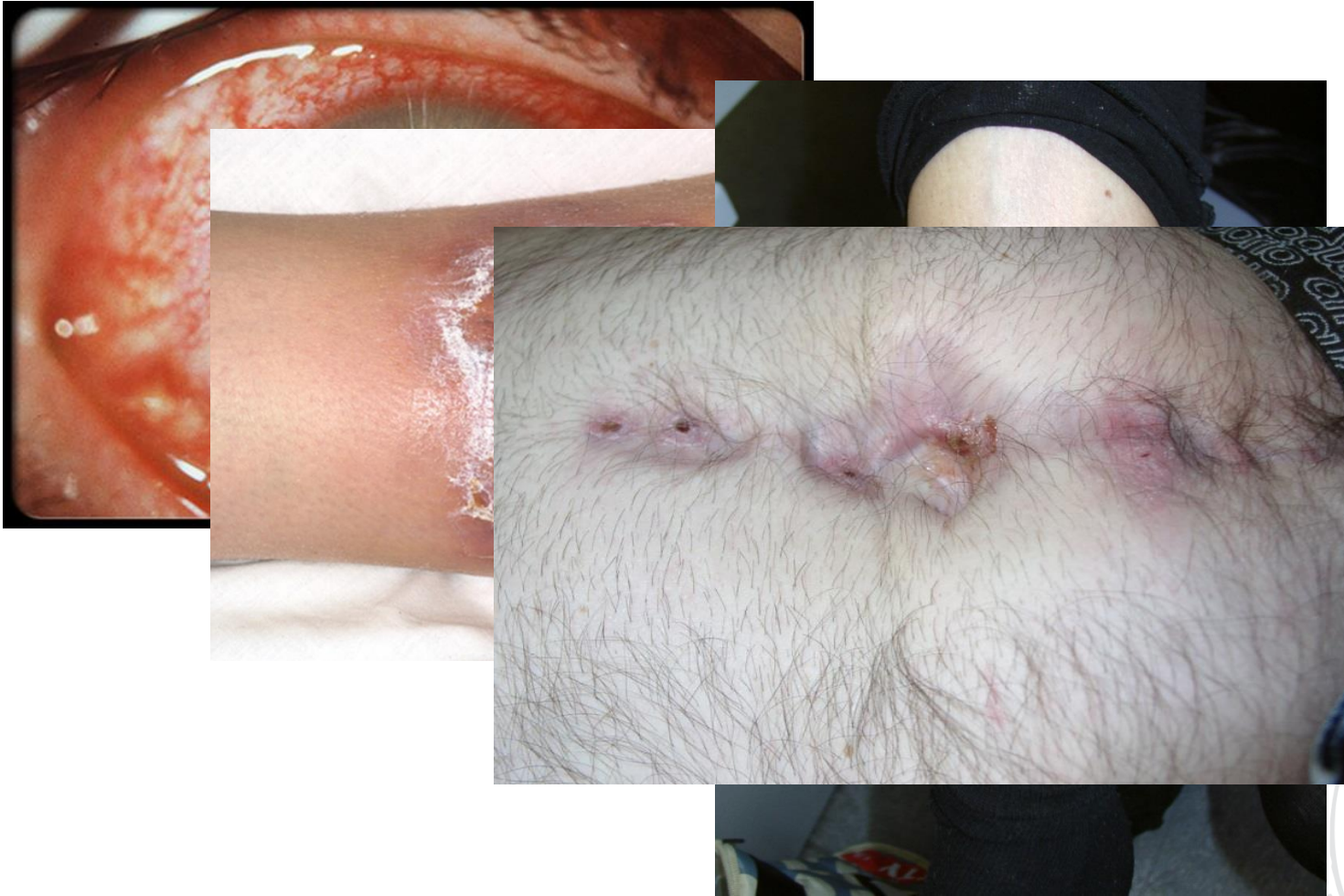
CED – EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN



CED – EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN



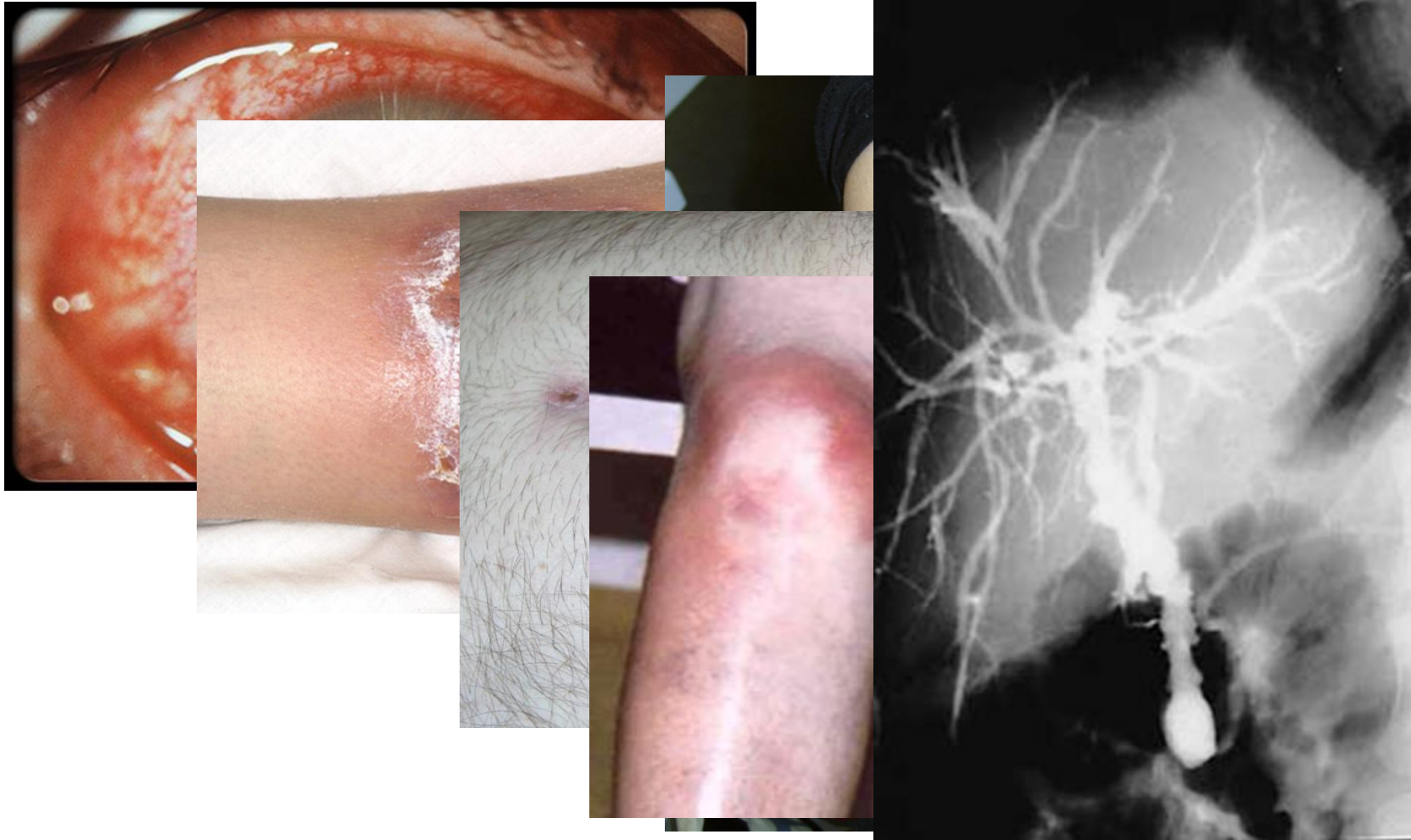
CED – EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN



CED – EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN

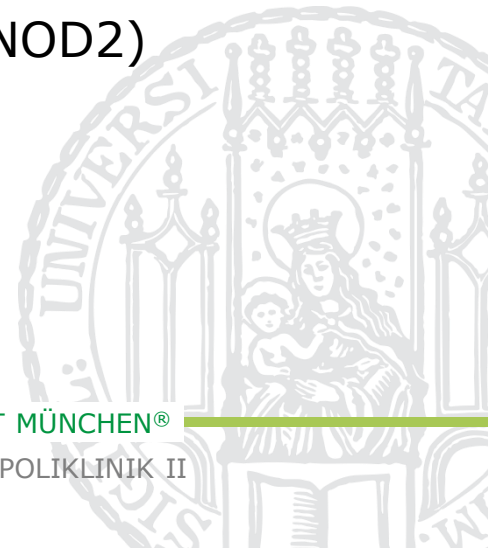


CED – EXTRAINTESTINALE MANIFESTATIONEN



CED-DIAGNOSTIK: LABOR

- Aktivitätsdiagnose
 - (BSG ↑)
 - Leukozyten ↑
 - Hämoglobin ↓
 - Thrombozyten ↑
 - Gesamteiweiß ↓
 - C-reaktives Protein ↑
- Ausschluss infektiöser Ursachen
 - Nachweis: serologisch, Stuhl, Schleimhautabstriche, -biopsien
- Defizite?
 - Albumin ↓
 - Eisen ↓; Ferritin ↓
 - Vitamin B12 ↓; Folat ↓; Zink ↓; Magnesium ↓
 - Elektrolyte
- Spezialuntersuchungen
 - z.B. Genetik (NOD2)



LABORPARAMETER DES STUHLS

Pathogenen Keime inkl. Clostridium difficile

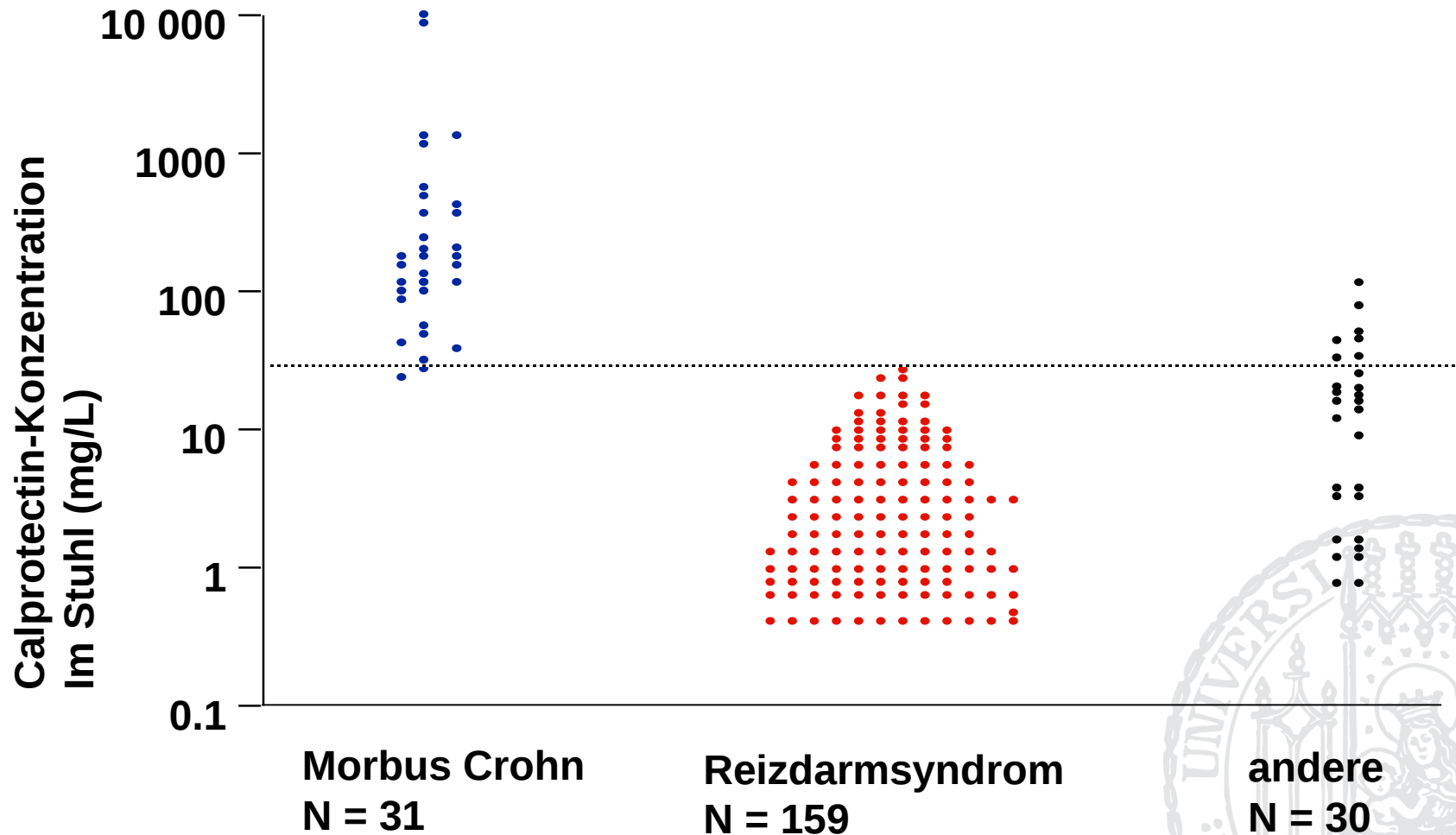
- Begünstigung einer Infektion durch eine Antibiotika-Therapie/Immunsuppression

Fäkales Calprotectin

- von neutrophilen Granulozyten gebildetes Protein
- Maß für die Einwanderung von Granulozyten ins Darmlumen → Marker eines entzündlichen Prozesses
- Calprotectin-Konzentration auch zur Rezidiv-Vorhersage bei CED geeignet



CALPROTECTIN-KONZENTRATION: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN CED UND RDS

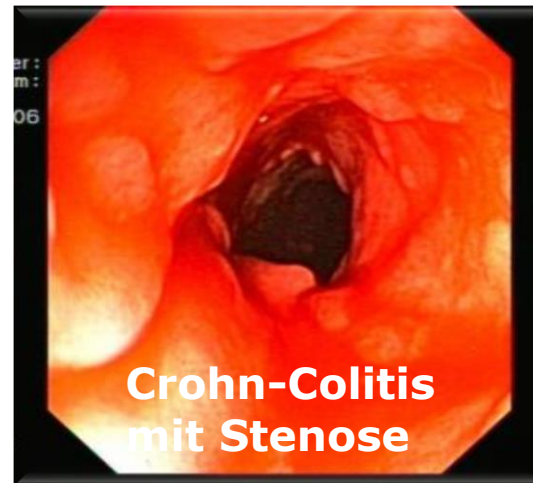
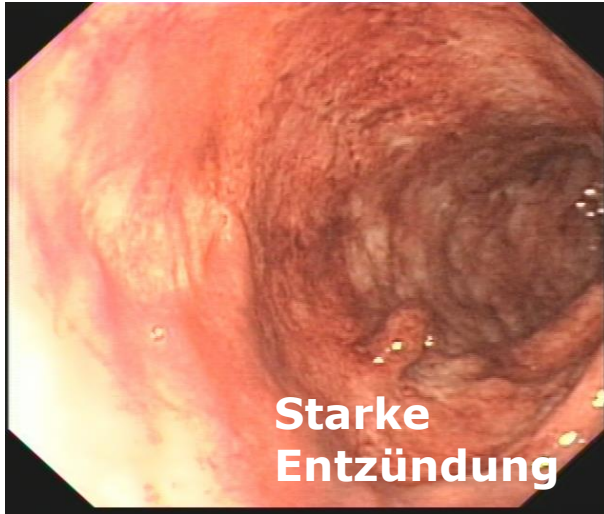


BILDGEBENDE VERFAHREN

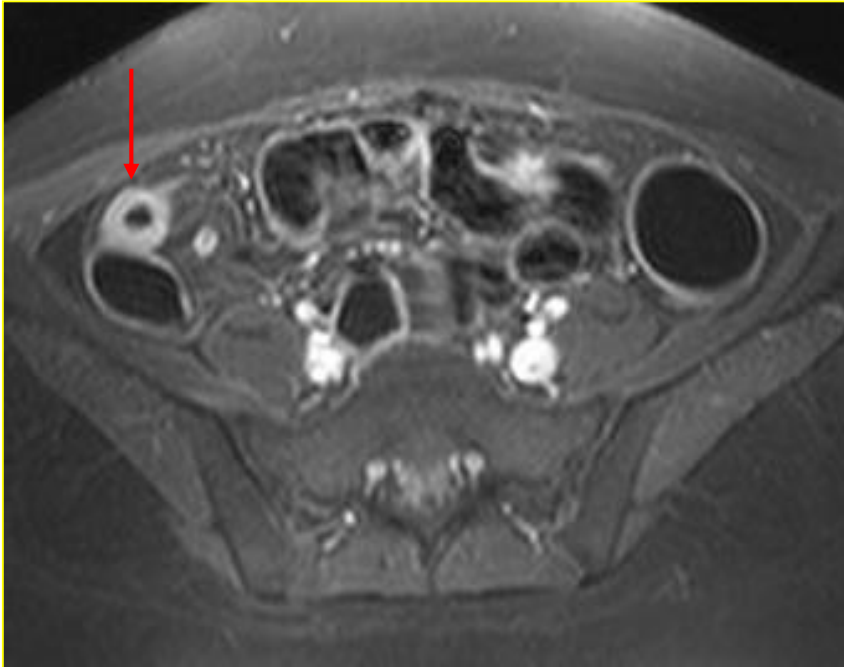
- Sonographie
- Endoskopie
- MRT (Becken, Sellink)
- (Videokapselendoskopie)
- (CT, Röntgen)



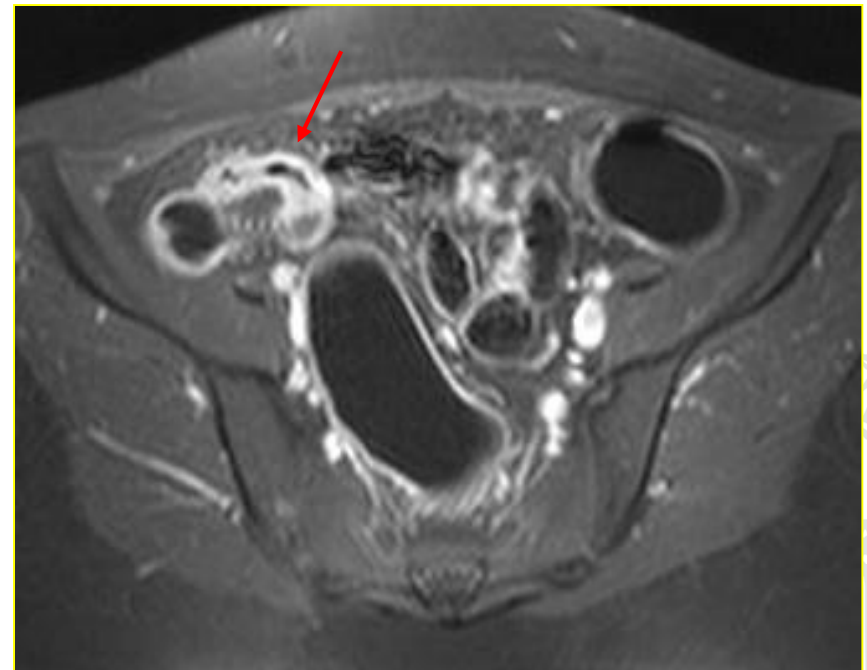
ENDOSKOPISCHE ERSCH EINUNGSFORMEN MORBUS CROHN



MRT-SELLINK BEI MORBUS CROHN



Floride Ileumstenose



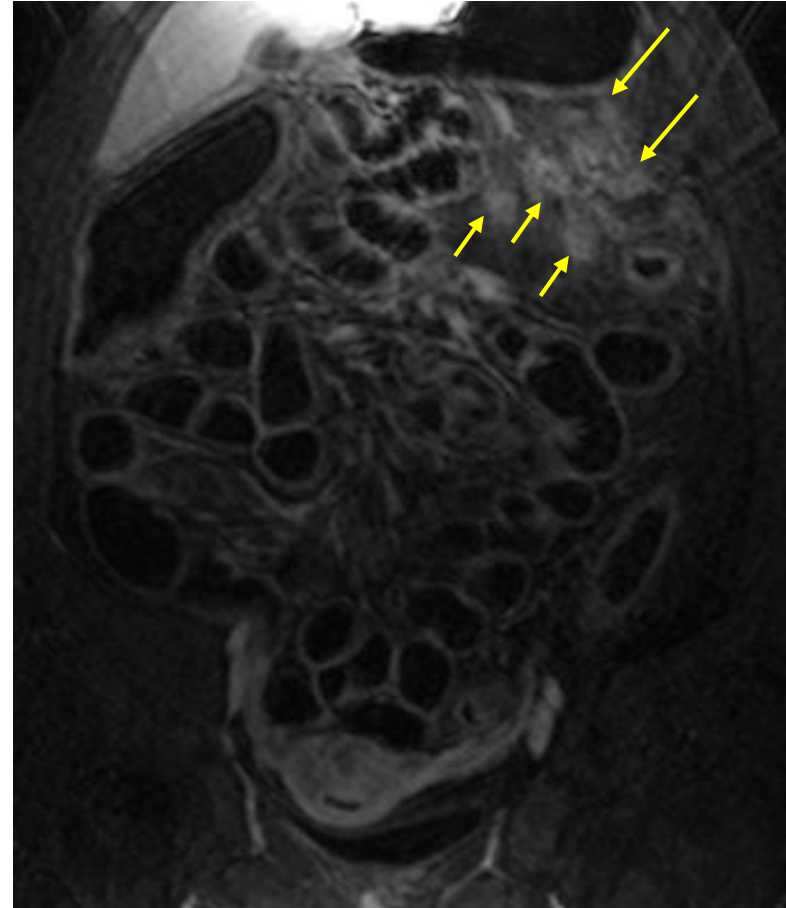
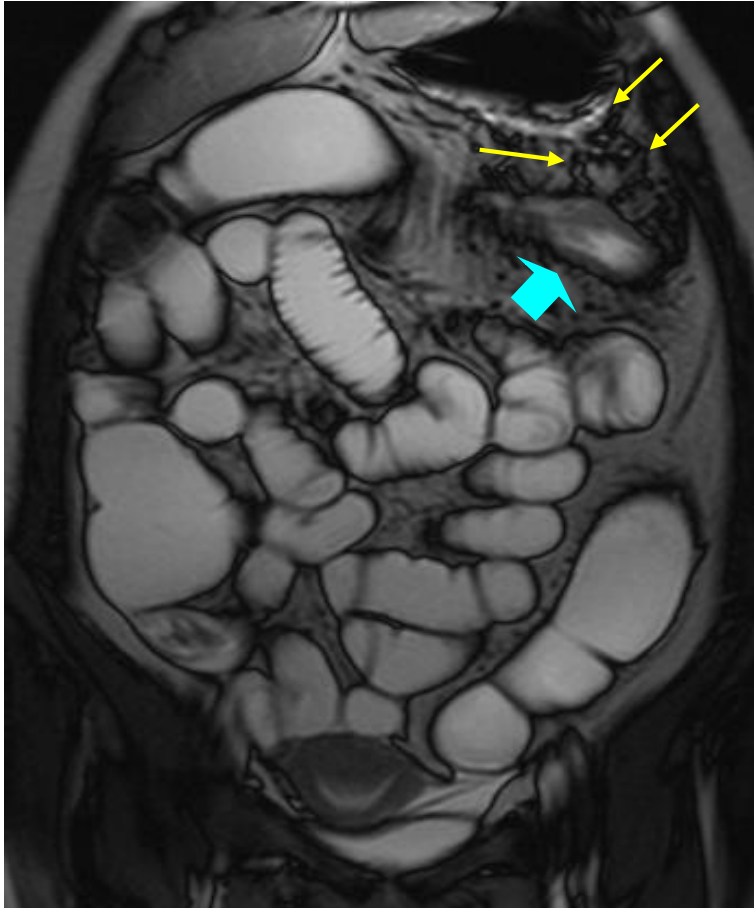
MRT-SELLINK BEI MORBUS CROHN



Perianale Fistel



MRT-SELLINK BEI MORBUS CROHN



Entzündlich verändertes Colon transversum (blauer Pfeil);
multiple Fisteln pericolic bis zur Magenkurvatur reichend (gelbe Pfeile)

DGVS LEITLINIE: DIAGNOSTIK BEI CED

Leitsymptome:

- Durchfall (>6 Wochen), Bauchschmerzen, Gewichtsverlust

Labor:

- CRP, Blutbild, infektiöse Durchfallerreger, evtl. Calprotectin

Bildgebung:

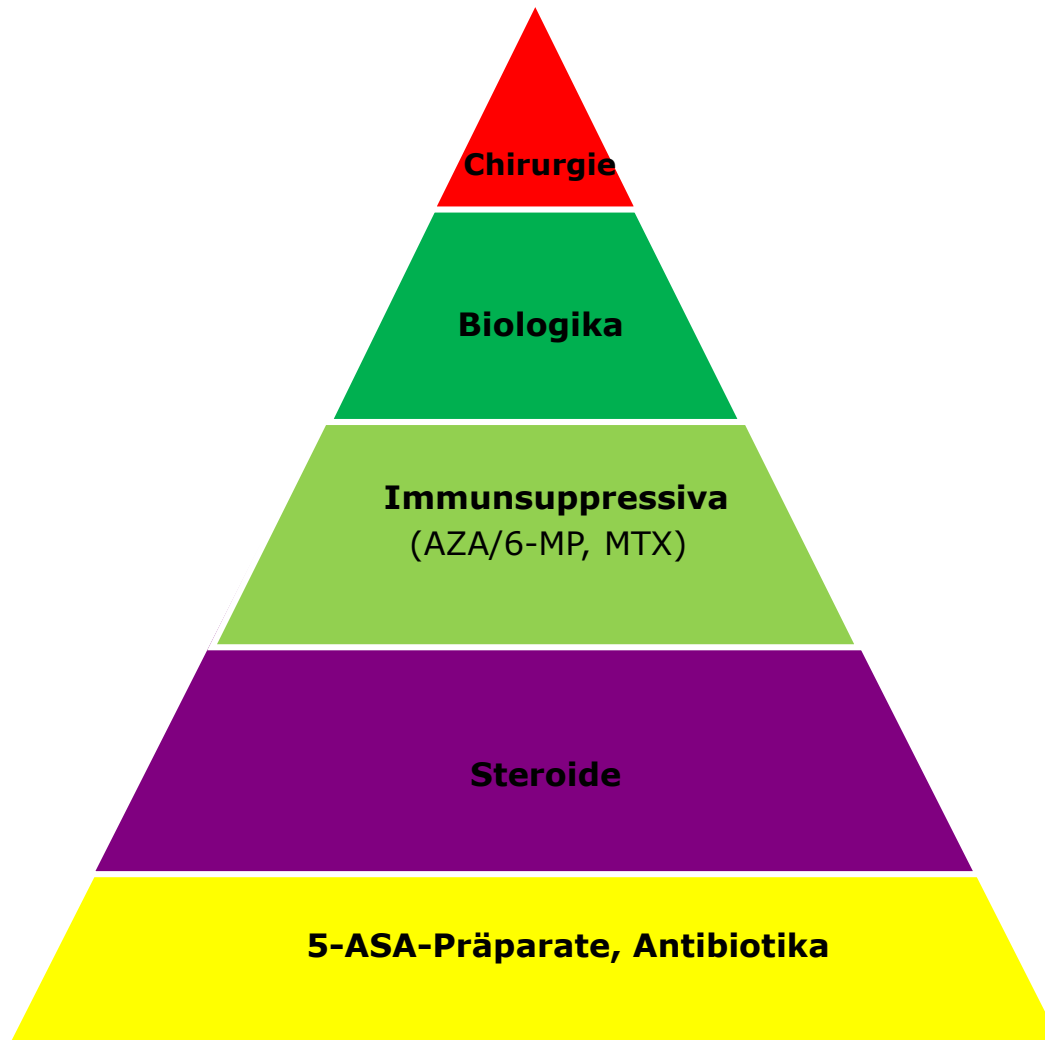
- Bei Verdacht auf CED: Basisuntersuchungen zur Etablierung der Diagnose
- Ultraschall (Initialdiagnostik, auch bei klinischem Rezidiv; Screeninguntersuchung zur Identifizierung der Entzündung, Basis bei V.a. Fisteln/Abszesse)
- Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien
- Dünndarmdiagnostik bei MC (10% mit Befall des proximalen Dünndarms):
 - initial Ultraschall, ergänzt durch (bevorzugt) Magnetresonanztomographie (MRT)
 - Wenn Ultraschall o. MRT negativ ist und Engstellen ausgeschlossen worden sind: Kapselendoskopie

CED: THERAPIEOPTIONEN

- Ernährungstherapie (nur bei Kindern)
- Alternative (komplementärmedizinische) Therapie
- Medikamentöse Therapie
- Operative Therapie



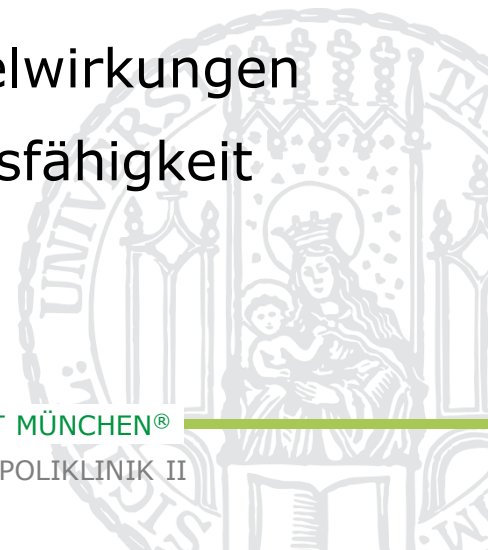
CED: THERAPIEOPTIONEN



THERAPIE VON CED

Ziele:

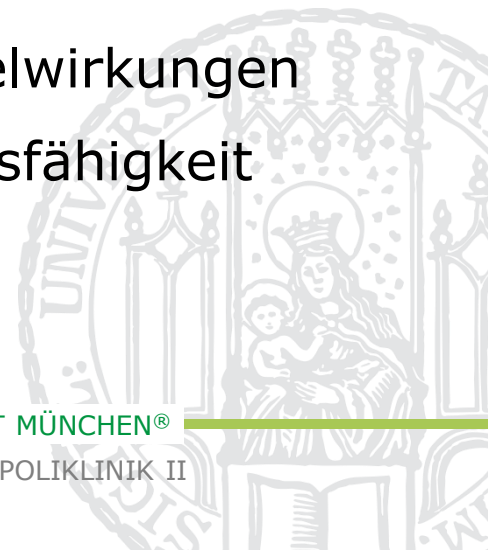
- Rasche Besserung der Akutsymptome (Diarrhoe, Bauchschmerz, Blutung, etc.)
- Erhaltung der Remission bzw. Reduktion der Schübe
- Verhindern von Komplikationen/Spätfolgen und damit ggf. verbundenen chirurgischen Eingriffen
- Langfristig gute Prognose
- Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit
- Mukosaheilung



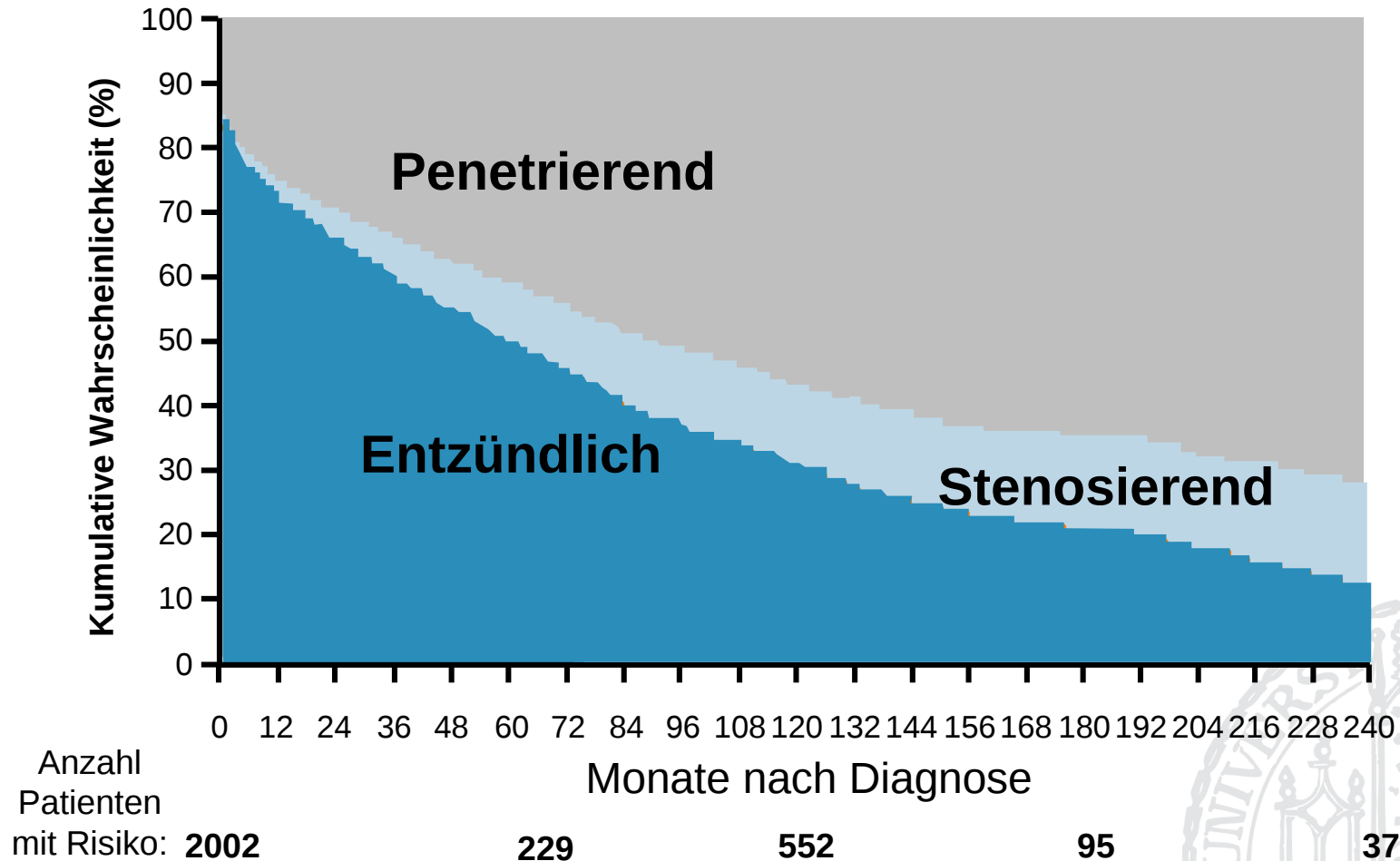
THERAPIE VON CED

Ziele:

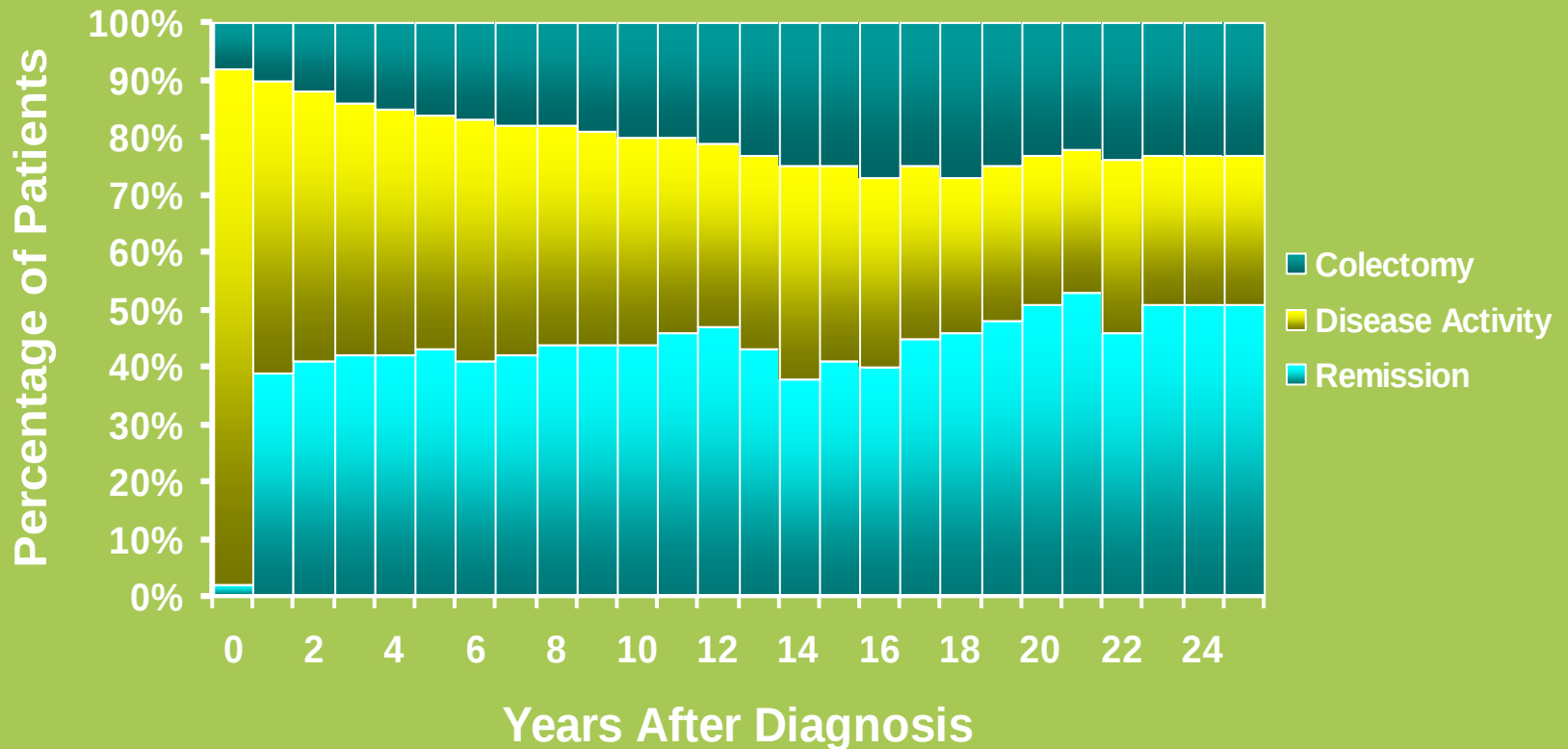
- Rasche Besserung der Akutsymptome (Diarrhoe, Bauchschmerz, Blutung, etc.)
- Erhaltung der Remission bzw. Reduktion der Schübe
- Verhindern von Komplikationen/Spätfolgen und damit ggf. verbundenen chirurgischen Eingriffen
- Langfristig gute Prognose
- Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit
- **Mukosaheilung**



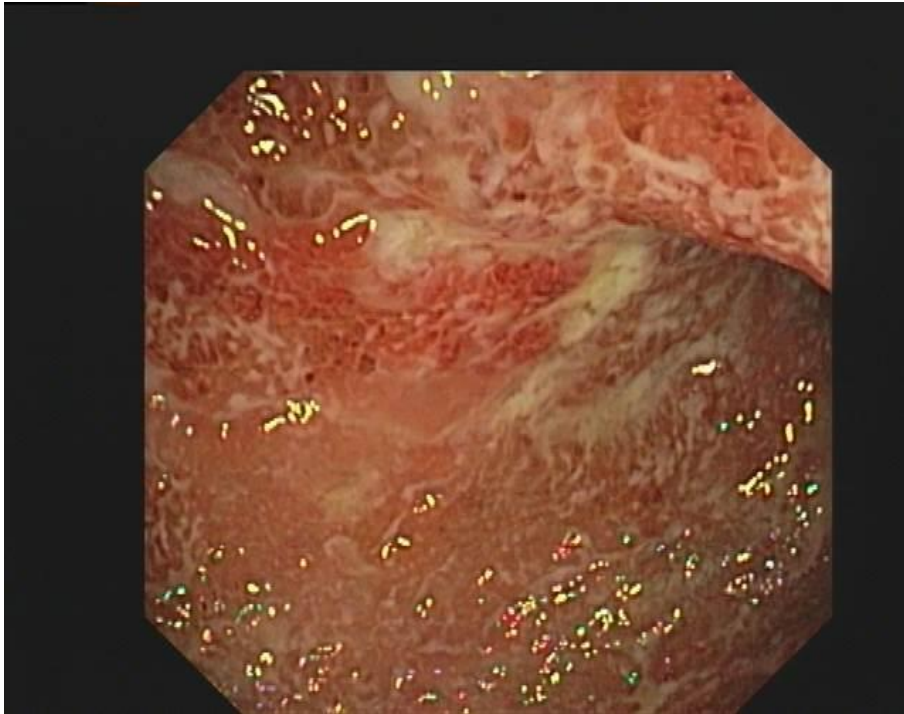
„NATÜRLICHER VERLAUF“ DES MORBUS CROHN



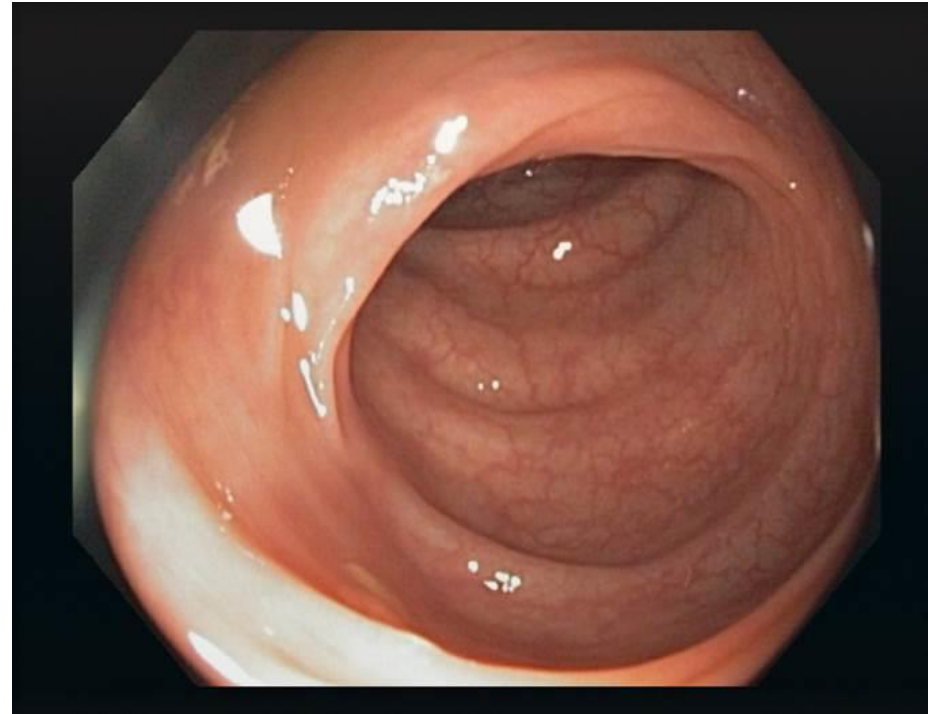
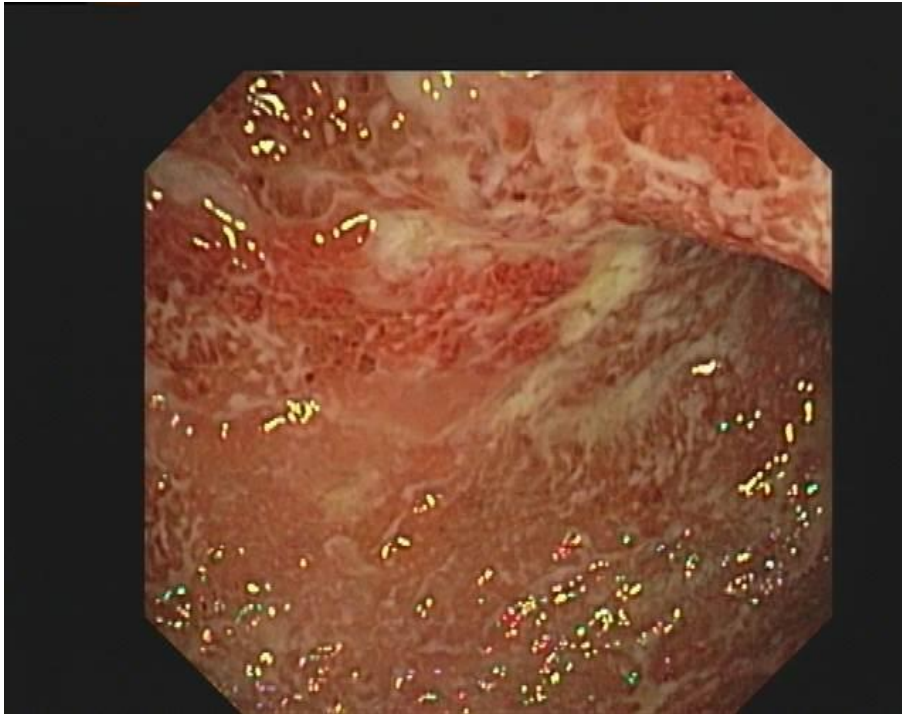
„NATÜRLICHER VERLAUF“ DER COLITIS ULCEROSA



MUKOSALE HEILUNG BEI CED

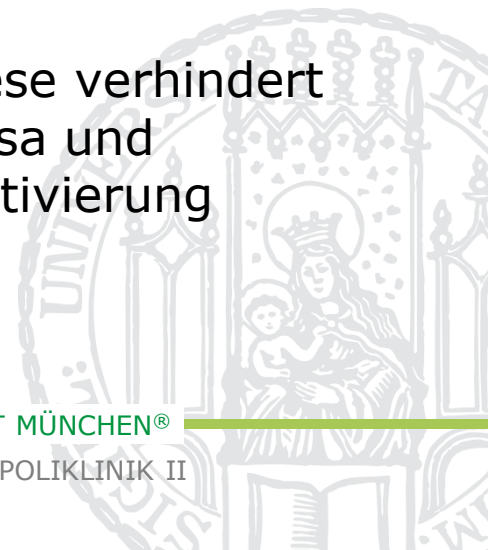


MUKOSALE HEILUNG BEI CED



MUKOSALE HEILUNG (MH) BEI CED

- Therapieziel MH:
- Vorhersage für eine stabile klinische Remission und Resektions-freies Überleben
- Weniger Hospitalisationen
- Bessere Lebensqualität
- CRP und Calprotectin gute nicht invasive Marker für MH, Koloskopie aber weiter Goldstandard
- Strukturelle Basis der MH: intakte Barrierefunktion, diese verhindert Translokation von kommensalen Bakterien in die Mukosa und Submukosa und damit die nachfolgende Immunzell-Aktivierung



HERAUSFORDERUNGEN DER DERZEITIGEN CED-THERAPIE

- **Aminosalicylate (5-ASA/Sulfasalazin)**
- Geringe bis keine Effektivität bei MC (Ausnahme: milder ileocoekaler Befall)
- Toxizität abhängig von Dosis und Therapiedauer



HERAUSFORDERUNGEN DER DERZEITIGEN CED-THERAPIE

- **Aminosalicylate (5-ASA/Sulfasalazin)**
- Geringe bis keine Effektivität bei MC (Ausnahme: milder ileocoekaler Befall)
- Toxizität abhängig von Dosis und Therapiedauer
- **Steroide**
- Schwere Nebenwirkungen bei Langzeittherapie, daher obsolet



HERAUSFORDERUNGEN DER DERZEITIGEN CED-THERAPIE

- **Aminosalicylate (5-ASA/Sulfasalazin)**
 - Geringe bis keine Effektivität bei MC (Ausnahme: milder ileocoekaler Befall)
 - Toxizität abhängig von Dosis und Therapiedauer
- **Steroide**
 - Schwere Nebenwirkungen bei Langzeittherapie, daher obsolet
- **Budesonid**
 - Kein Nutzen im Remissionserhalt bei mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn



HERAUSFORDERUNGEN DER DERZEITIGEN CED-THERAPIE

- **Aminosalicylate (5-ASA/Sulfasalazin)**
 - Geringe bis keine Effektivität bei MC (Ausnahme: milder ileocoekaler Befall)
 - Toxizität abhängig von Dosis und Therapiedauer
- **Steroide**
 - Schwere Nebenwirkungen bei Langzeittherapie, daher obsolet
- **Budesonid**
 - Kein Nutzen im Remissionserhalt bei mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn
- **Immunsuppressiva (AZA, 6-MP, Methotrexat)**
 - Langsamer Wirkeintritt
 - Dosisabhängige Toxizität
 - Nebenwirkungen: Übelkeit, Pankreatitis, Hautkrebs, Lymphome (selten)
 - Methotrexat: teratogen

BIOLOGIKA-THERAPIE

Anti-TNF-alpha Antikörper

- Infliximab (für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen)
- Adalimumab (für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen)
- Golimumab (nur für Colitis ulcerosa zugelassen)

Anti-alpha4/beta7-Integrin:

- Vedolizumab (für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen)

Anti-IL-12/23 Antikörper:

- Ustekinumab (für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugelassen)

Small molecule JAK1/3-Inhibitor:

- Tofacitinib (nur für Colitis ulcerosa zugelassen)



BIOLOGIKA: INDIKATION BEI CED

- Behandlung des mittelschweren und schwergradigen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei Nichtansprechen oder Unverträglichkeit von Immunsuppressiva oder Steroiden
- Einsatz teilweise auch bei pädiatrischen CED-Patienten



BIOLOGIKA

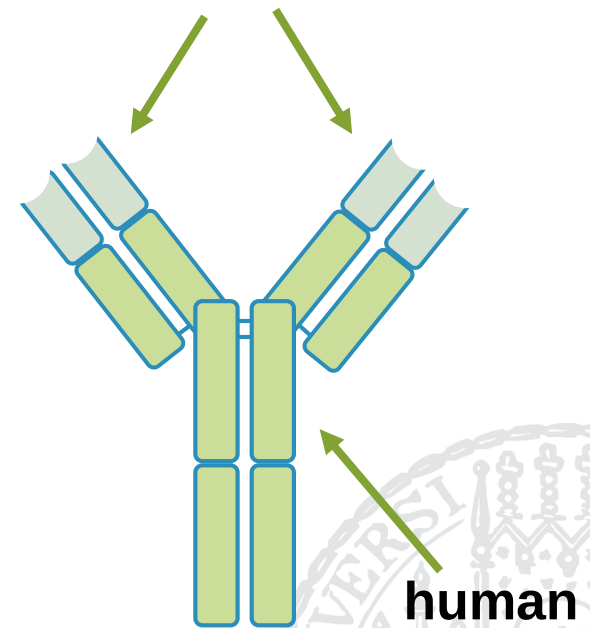
Praktischer Einsatz:

- Aufklärung (NW, Schwangerschaft, Impfungen etc.)
- Anamnese (MS, Hep B/C?)
- Tuberkulosescreening (Anamnese!, Röntgen-Thorax, IFN-gamma)
- Abszessausschluss (bevorzugt MRT)
- Regelmäßige klinische Kontrollen und Labordiagnostik
- Regelmäßige Kontrolluntersuchungen (Colo, MR-Sellink, OBS)

INFLIXIMAB

- Chimärer monoklonaler Antikörper
 - enthält Eiweiß-Sequenzen der Maus und des Menschen
- bindet spezifisch freies und auch membrangebundenes $\text{TNF}\alpha$

Maus
(TNF- α -Bindungsstellen)



ADALIMUMAB

- Vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG1) gegen TNF- α
- Subkutane Selbstinjektion durch den Patienten in den Oberschenkel oder Bauch
- Dosierung:
 - Für schnelles Ansprechen: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2
 - Sonst: 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2
 - Erhaltungsdosis 40 mg jede zweite Woche



GOLIMUMAB (SIMPONI®)

- Vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG1) gegen TNF- α
- Subkutane Selbstinjektion durch den Patienten in den Oberschenkel oder Bauch
- Induktion

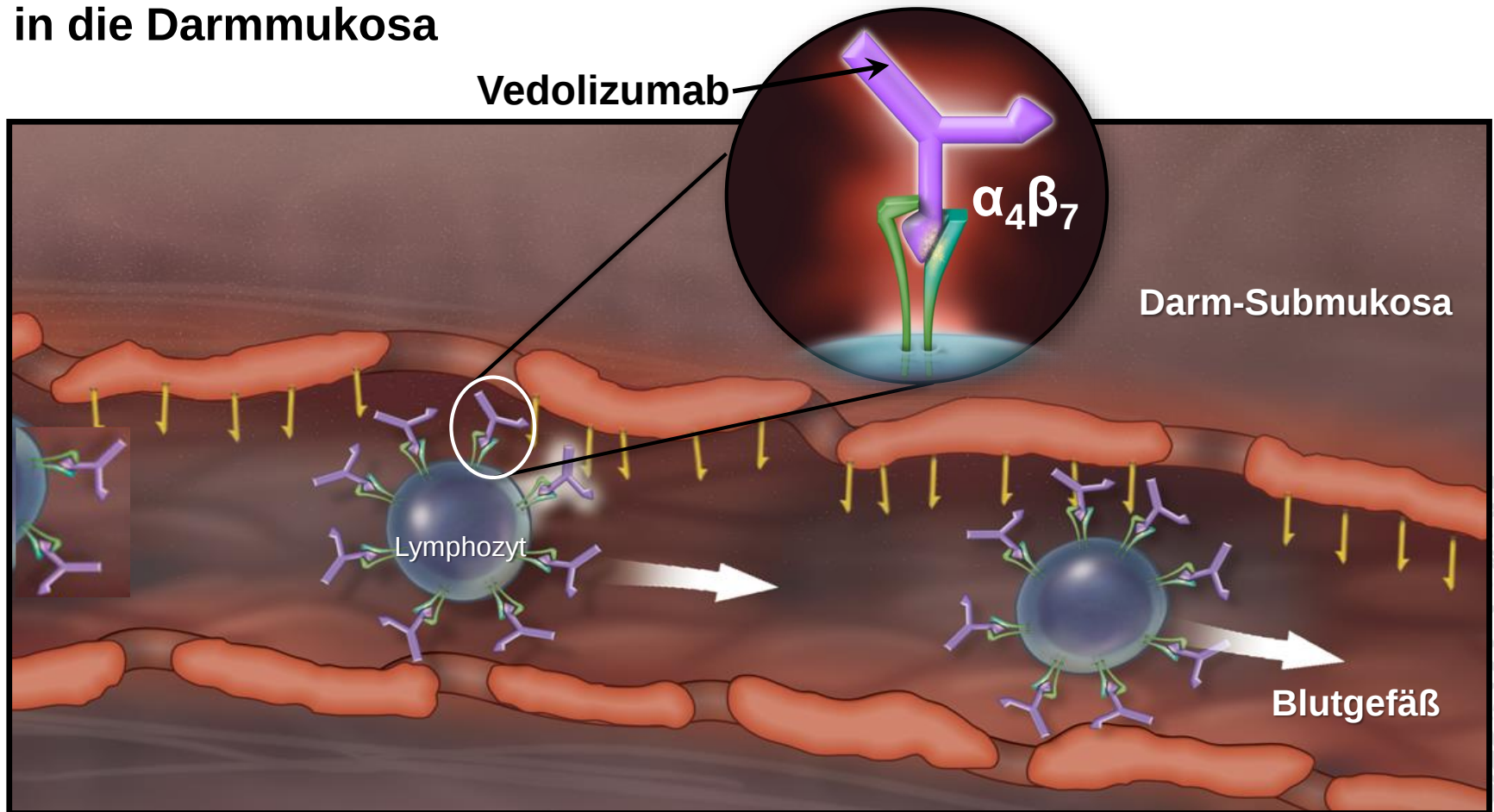
Initiale Dosis von 200 mg, gefolgt von 100 mg zur Woche 2

Erhaltungstherapie (2 Regime - gewichtsadaptiert)

Körpergewicht <80 kg	Körpergewicht $\geq$ 80 kg
50 mg alle 4 Wochen (ab Wo. 6)	100 mg alle 4 Wochen (ab Wo. 6)

VEDOLIZUMAB (ENTYVIO®)

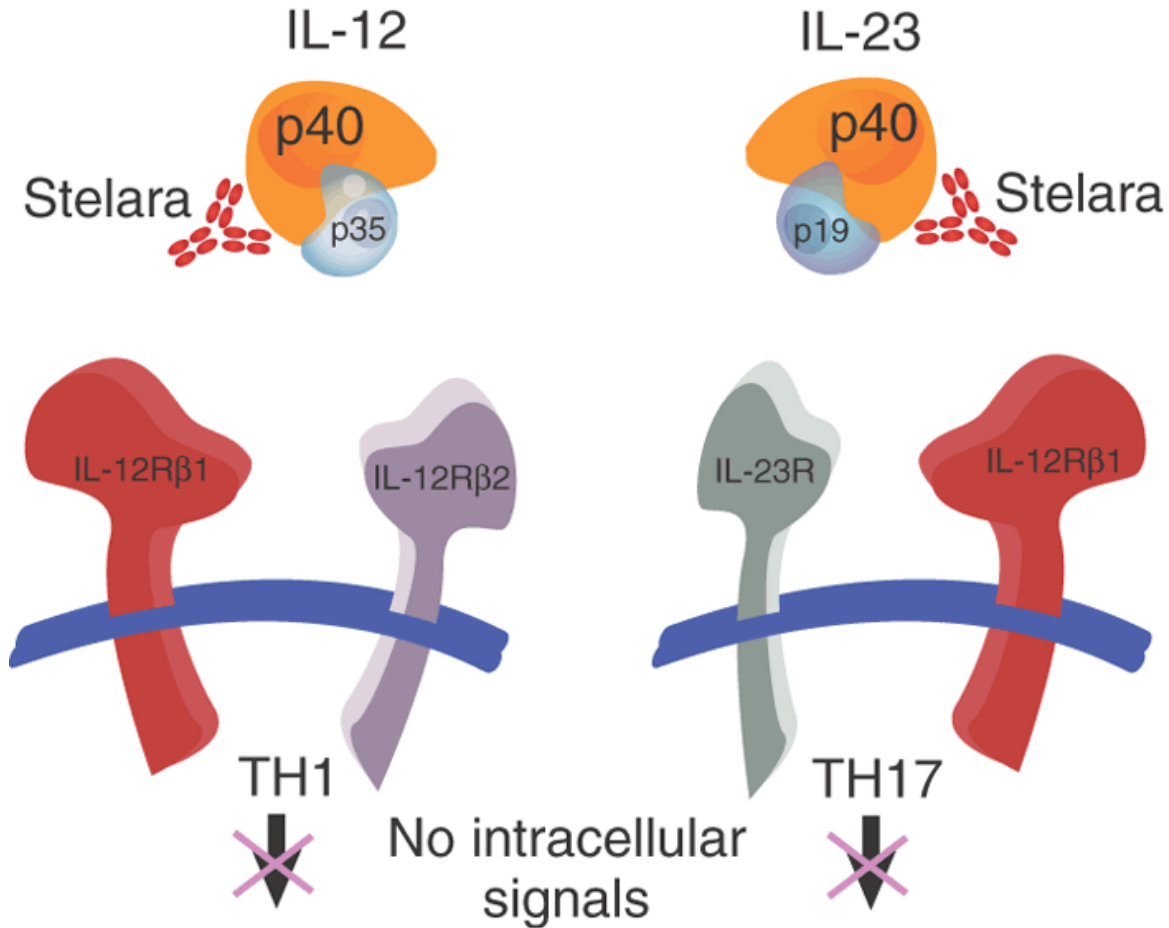
Vedolizumab verhindert die $\alpha_4\beta_7$ -Integrin/MAdCAM-1-Interaktion und damit die Transmigration von Darm-spezifischen Lymphozyten in die Darmmukosa



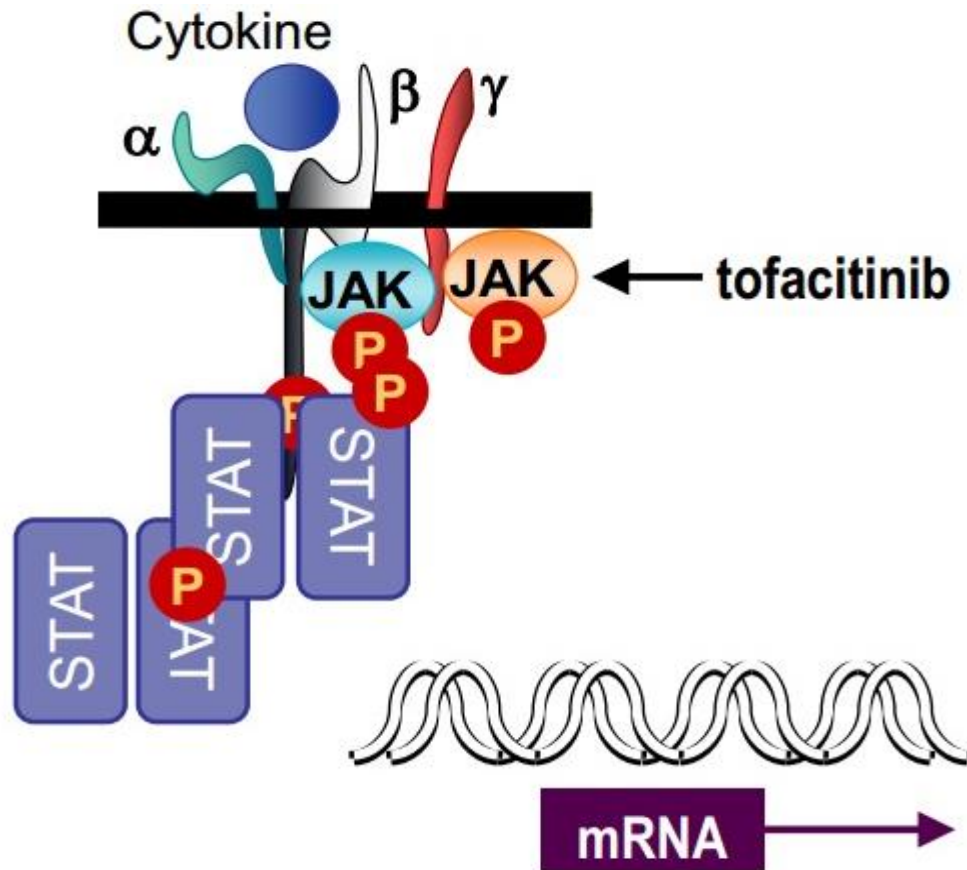
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK II

USTEKINUMAB (Stelara®)



TOFACITINIB (Xeljanz®)



PIPELINE

- Sphingosin1-Phosphat-Modulatoren: Ozanimod, Etrasimod, Amiselimod
 - Integrin-Blockade: Etrolizumab, Ontamalimab, ...
 - Selektive JAK/TYK-Blockade: Filgotinib, Upadacitinib, BMS-986165, ...
 - Selektive IL-23-Blockade: Risankizumab, Brazikumab, Guselkumab, Mirikizumab....
-
- FMT
 - Bereits zugelassen: Darvadstrocel (Alofisel)
(allogene Stammzelltherapie bei Crohn-Fistel)



TAKE HOME MESSAGE

- Frühzeitige richtige Diagnosestellung



TAKE HOME MESSAGE

- Frühzeitige richtige Diagnosestellung
- Nutzen-Risiko-Abwägung und Therapieempfehlung nach individuellem Bedarf (Befallsmuster, Risikofaktoren, Prädiktoren)



TAKE HOME MESSAGE

- Frühzeitige richtige Diagnosestellung
- Nutzen-Risiko-Abwägung und Therapieempfehlung nach individuellem Bedarf (Befallsmuster, Risikofaktoren, Prädiktoren)
- Therapieziel mukosale Heilung (invasive/nicht-invasive Diagnostik)



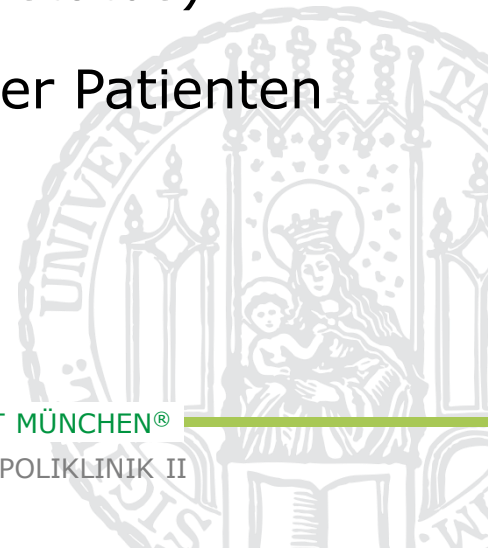
TAKE HOME MESSAGE

- Frühzeitige richtige Diagnosestellung
- Nutzen-Risiko-Abwägung und Therapieempfehlung nach individuellem Bedarf (Befallsmuster, Risikofaktoren, Prädiktoren)
- Therapieziel mukosale Heilung (invasive/nicht-invasive Diagnostik)
- Adäquates Screening vor Therapie (inkl. Impfstatus)



TAKE HOME MESSAGE

- Frühzeitige richtige Diagnosestellung
- Nutzen-Risiko-Abwägung und Therapieempfehlung nach individuellem Bedarf (Befallsmuster, Risikofaktoren, Prädiktoren)
- Therapieziel mukosale Heilung (invasive/nicht-invasive Diagnostik)
- Adäquates Screening vor Therapie (inkl. Impfstatus)
- Monitoring und Sensibilisierung/Aufklärung der Patienten für Anzeichen von UAW



■ Fragen?

