

Gastrohighlights 2019: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Gerhard Rogler, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie USZ

**GastroHighlights '19**

14. Dezember 2019
08.30 - 13.00 Uhr
Vienna Marriott Hotel

Disclosures

Consulting to Abbvie, Augurix, BMS, Boehringer, Calypso, Celgene, FALK, Ferring, Fisher, Genentech, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Phadia, Roche, UCB, Takeda, Tillots, Vifor, Vital Solutions and Zeller;

Speaker's honoraria from Astra Zeneca, Abbvie, FALK, Janssen, MSD, Pfizer, Phadia, Takeda, Tillots, UCB, Vifor and Zeller;

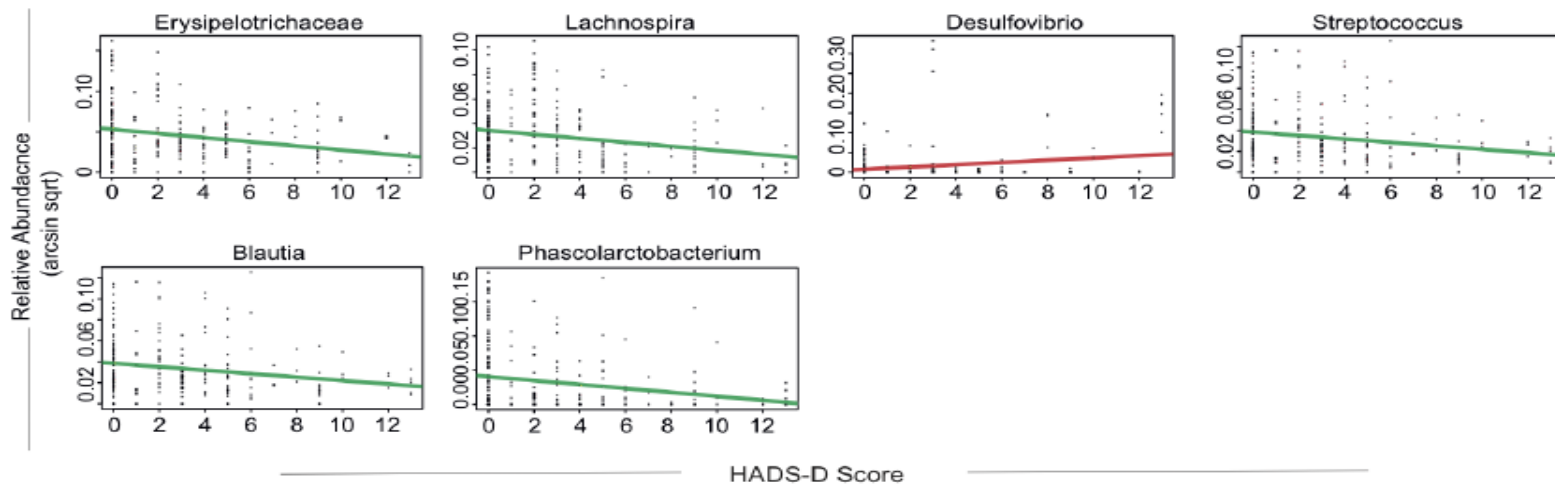
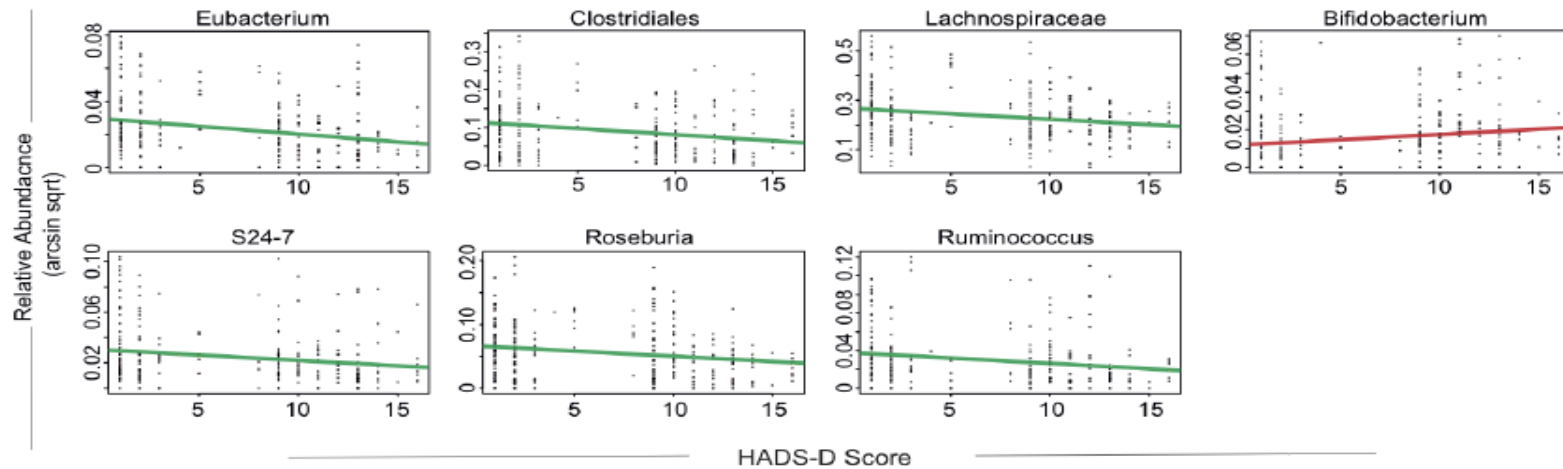
Educational grants and research grants from Abbvie, Ardeypharm, Augurix, Calypso, FALK, Flamentera, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Tillots, UCB and Zeller.

Board of directors: Pharmabiome

Psychische Komorbiditäten und Lebensqualität bei 171 Teilnehmern der Schweizer IBD-Kohortenstudie in Remission: «*Macht die Mikrobiota Stress?*»

- Das Mikrobiom von Patienten mit **mehr wahrgenommenem Stress** hatte eine signifikant **niedrigere alpha-Diversität** («Dysbiose»)
- **Angstzustände und depressive Symptome** waren signifikant mit niedrigerer **beta-Diversität assoziiert.**
- Negative Korrelation zwischen psychischer Belastung und Häufigkeit von *Clostridia*, *Bacilli*, *Bacteroidia* und beta-und gamma-*Proteobakterien*.
- Psychische Belastung war verbunden mit Abnahme von *Lachnospiraceae*, *Fusobacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Alcaligenaceae*, *Desulfovibrionaceae* und *Bacteroidaceae* Familien.
- **Die relative Häufigkeit von *Bifidobacterium* bei Patienten mit Morbus Crohn und *Desulfovibrio* bei Patienten mit Colitis ulcerosa korrelierte positiv mit Depressionen!**

Psychische Komorbiditäten und Lebensqualität bei 171 Teilnehmern der Schweizer IBD-Kohortenstudie in Remission: «*Macht die Mikrobiota Stress?*»



F. Humbel, J. Harrell Rieder, Y. Franc, P. Juillerat, M. Scharl, B. Misselwitz, P. Schreiner, S. Begré, G. Rogler, R. von Känel, B. Yilmaz and L. Biedermann^{1*} on behalf of the Swiss IBD Cohort Study Group: *Clinical Gastroenterology and Hepatology* Accepted Date: 15 September 2019

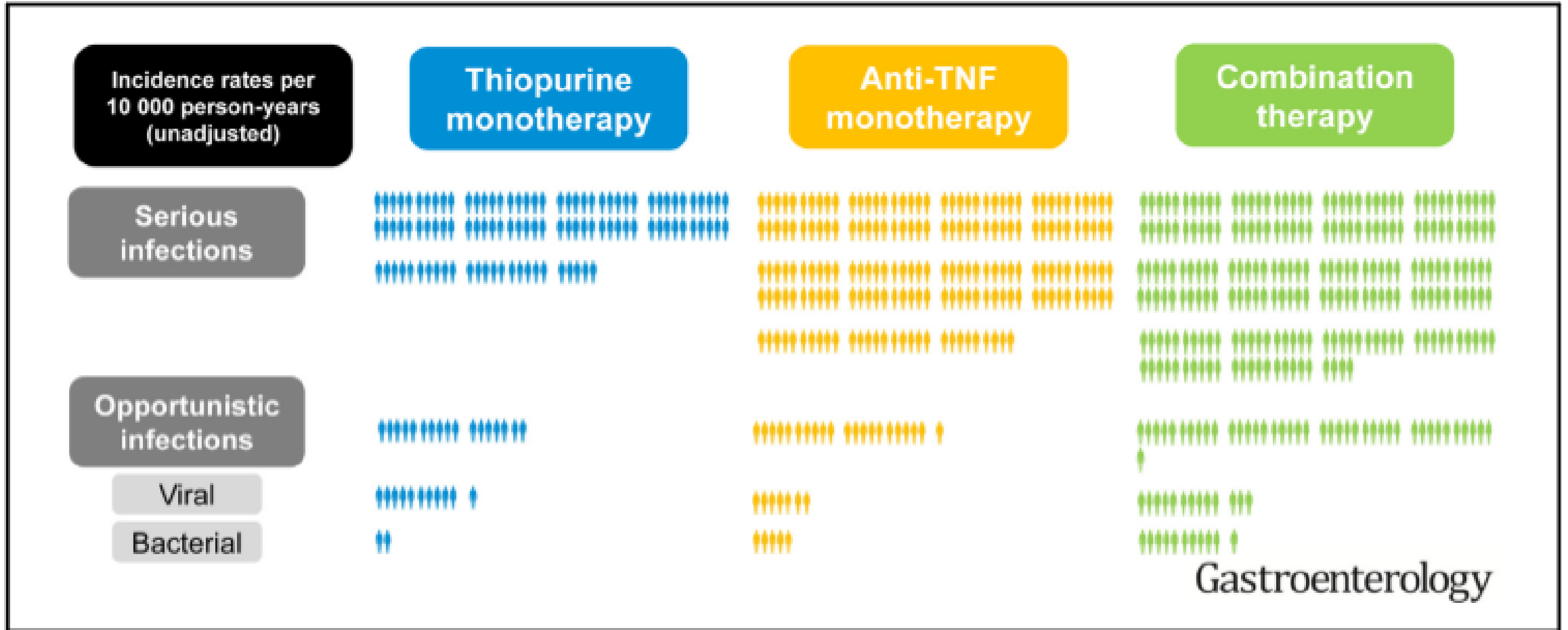
Vegetarische oder glutenfreie Ernährung bei Patienten mit IBD sind assoziiert mit geringerem psychischem Wohlbefinden und Veränderungen des Darmmikrobioms

- Ungefähr 4% der IBD-Patienten sind Vegetarier und fast 5% ernähren sich glutenfrei.
- Trotz der Annahme eines günstigen Krankheitsverlaufs konnten wir keinen Einfluss auf die Krankheit objektivieren
- Glutenfreie und vegetarische Ernährung bei IBD-Patienten scheint mit einem geringeren psychischen Wohlbefinden verbunden zu sein.

Verlauf einer milden Crohn Erkrankung in einer prospektiven bevölkerungsbasierten Inzidenz-Kohorte in Europa - Die EPI-IBD Kohorte

- Bei der Epi-IBD-Kohorte handelt es sich um eine prospektive populationsbasierte Kohorte von 1.289 im Jahr 2010 neu diagnostizierten Patienten mit IBD aus 31 Zentren in Europa
- Insgesamt 488 Patienten wurden mit CD diagnostiziert.
- 303 (62%) Patienten erhielten 5ASA für eine mittlere Dauer von 28 Monaten.
- Diese Patienten waren älter ($p = 0,03$) und hatten ein weniger kompliziertes Krankheitsverhalten ($p < 0,01$) waren aber ansonsten ähnlich.
- Während der Nachbeobachtung benötigten 4 (4%) der Patienten in der «indolenten» Gruppe Kortikosteroide, 12 (12%) Patienten Immunmodulatoren und 1 (1%) Patient eine Biologika-Therapie.
- **Schlussfolgerung:** In dieser bevölkerungsbasierten Kohorte nicht selektierter CD-Patienten benötigte eine beträchtliche Gruppe von Patienten nur eine milde oder keine Behandlung. Die Stratifizierung der Patienten zu Studienbeginn ist wichtig, um nicht nur eine Unter-, sondern auch eine Überbehandlung zu verhindern.

Infektionsrisiko unter anti-TNF und Kombination mit Thiopurinen



“The risk of serious and opportunistic infections should be taken into consideration and weighed against potential benefits of the various treatment strategies used in IBD management.”

Nebenwirkungsspektrum der Biologika und JAK-Inhibitoren: Differenzen bei unterschiedlichen Indikationen?

- Die Kombinationstherapie hat ein zusätzlich erhöhtes Risiko (Nutzen/Risiko Abwägung!)

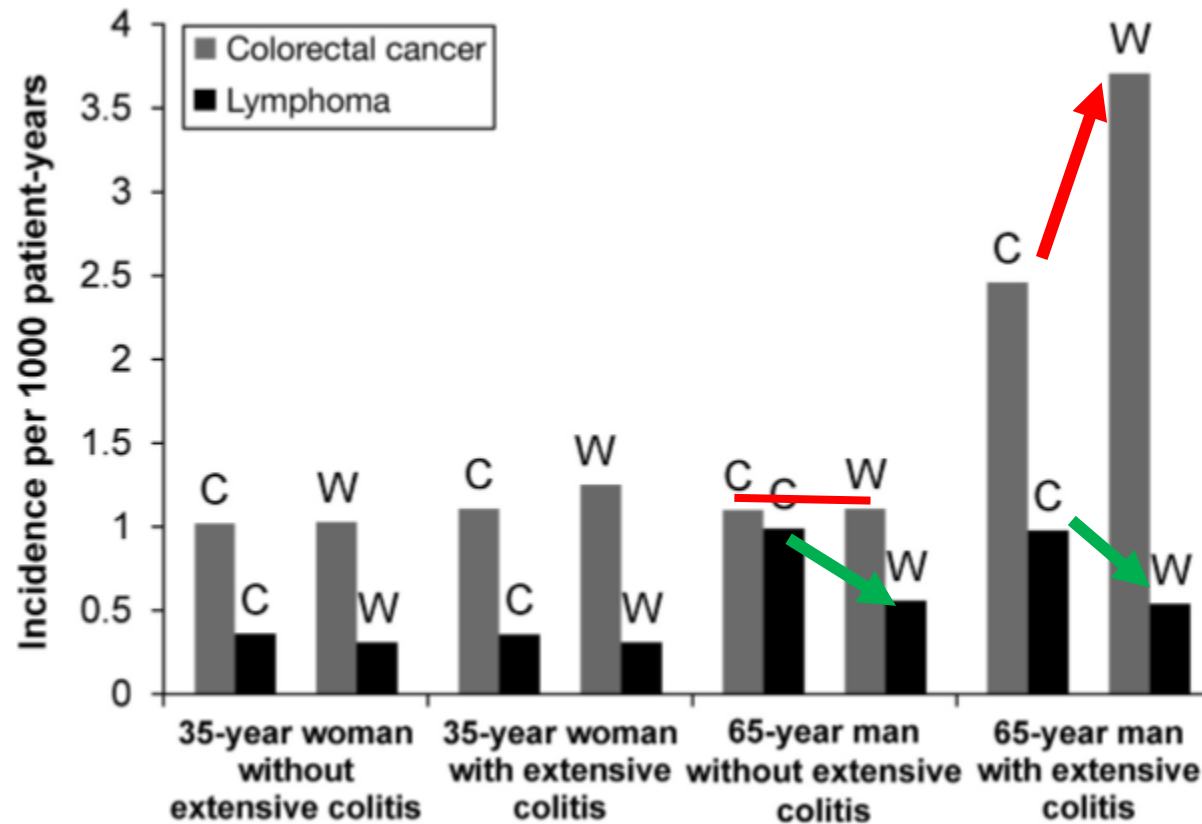
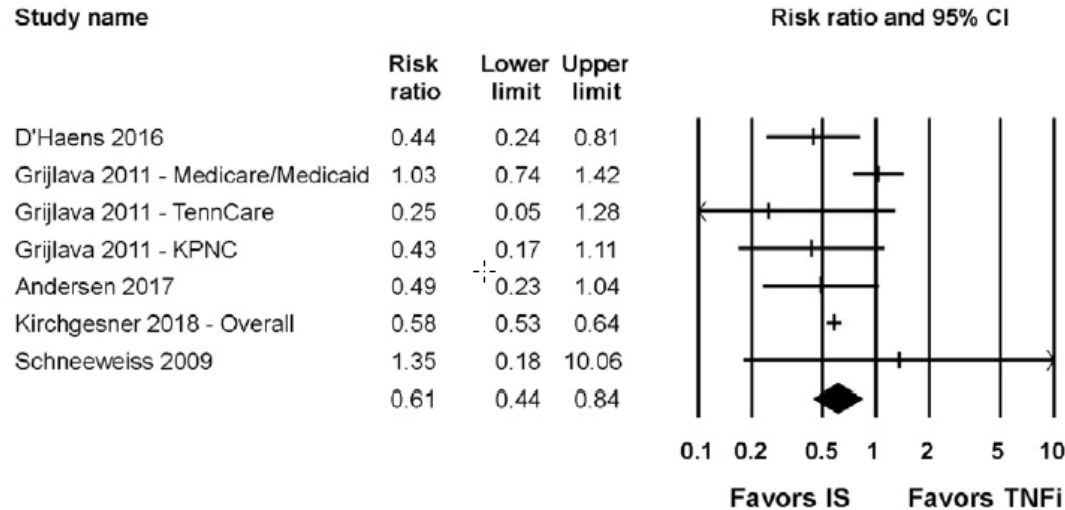


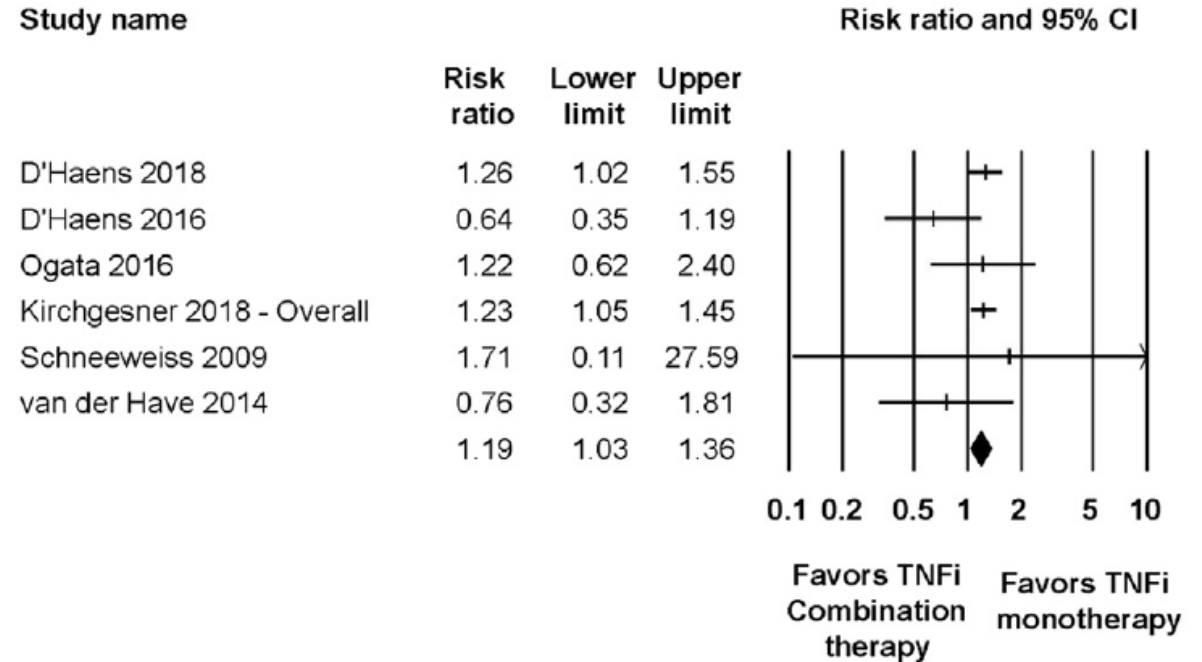
Figure 3. Lifetime absolute risks of lymphoma and colorectal cancer associated with continuing (C) or withdrawing (W) maintenance therapy with thiopurines in patients with CD in sustained clinical remission, according to age, gender, and colonic extent (more or less than 50% of the mucosal surface ever involved) at the time of the decision. Adapted from Kirchgerner et al.⁵⁵

Infektionsrisiko unter anti-TNF und Kombination mit Thiopurinen: Meta-Analyse

Risk of Serious Infection - Immunosuppressive vs. TNFi monotherapy



Risk of Serious Infection – TNFi + IS vs. TNFi monotherapy



“Combination therapies for IBD that include TNF antagonists, especially with corticosteroids, are associated with a higher risk of serious infection, whereas monotherapy with an immunosuppressive agent is associated with a lower risk, compared with monotherapy with a TNF antagonist. Studies are needed to evaluate the comparative safety of non-TNF targeted biologics and small molecules for treatment of IBD..”

Ustekinumab – unbekannte Risiken?



Severe disseminated *Nocardia* infection associated with ustekinumab treatment for psoriasis

British Journal of Dermatology (2019) **181**, pp194–195

Case report

Herpes simplex virus encephalitis in a patient receiving ustekinumab associated with extensive cerebral oedema and brainshift successfully treated by immunosuppression with dexamethasone

Harriet Kay Van Den Tooren,¹ Viraj Bharambe,¹ Nicholas Silver,¹ Benedict D Michael^{1,2}

BMJ Case Rep 2019;**12**:e229468.

Case report

Severe acute toxoplasmosis infection following ustekinumab treatment in a patient with psoriasis vulgaris

Muhammad A Muslimani, James Di Palma-Grisi^o

BMJ Case Rep 2019;**12**:e230415

Ustekinumab – unbekannte Risiken?

***Mycobacterium abscessus* Infection During Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature**

Hang Hock Shim^{a,*}, Sophie Carrie Shan Cai^{b,*}, Webber Chan^a,
Jenny Guek Hong Low^c, Hiok Hee Tan^b, Khoon Lin Ling^a

Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 1505–1507



Sci Immunol. 2018 December 21; 3(30): . doi:10.1126/sciimmunol.aau6759.

Human IFN- γ immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23

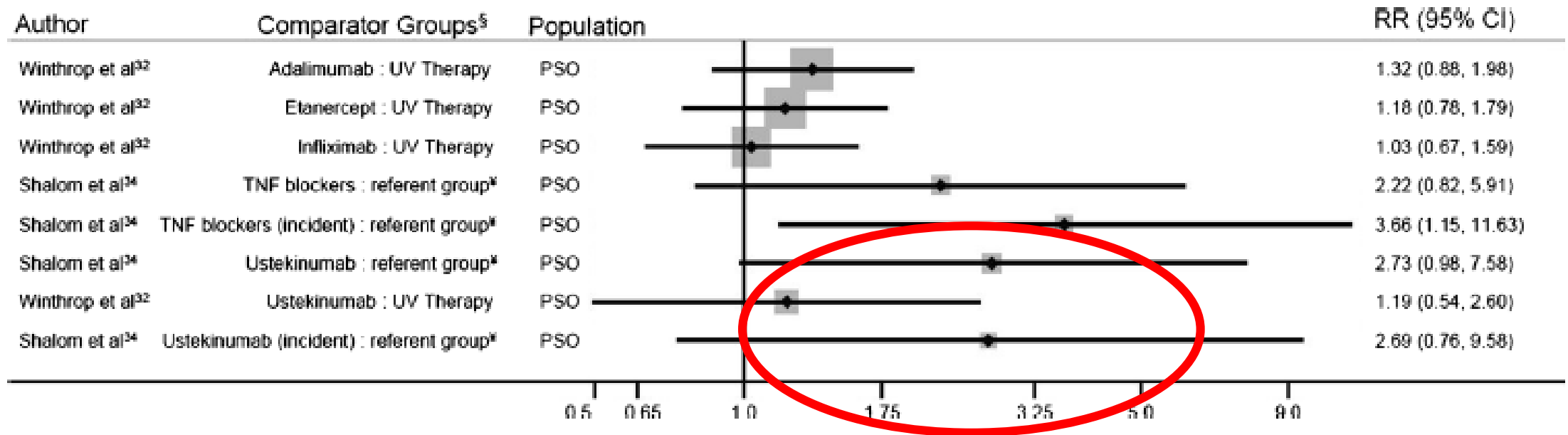
A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.

These authors contributed equally to this work.

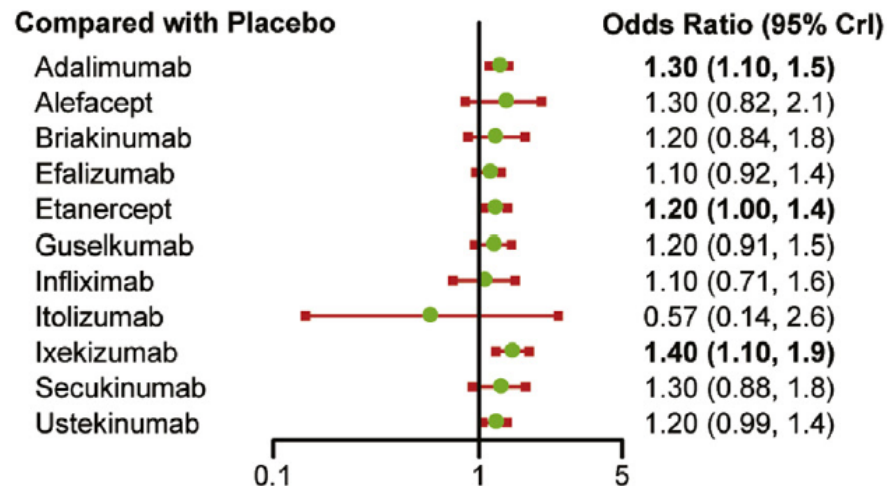
Abstract

Hundreds of patients with autosomal recessive, complete IL-12p40 or IL-12R β 1 deficiency have been diagnosed over the last 20 years. They typically suffer from invasive mycobacteriosis and, occasionally, from mucocutaneous candidiasis. Susceptibility to these infections is thought to be due to impairments of IL-12-dependent IFN- γ immunity, and IL-23-dependent IL-17A/IL-17F immunity, respectively. We report here patients with autosomal recessive, complete IL-12R β 2 or

Ustekinumab bei Psoriasis



Infection



Sarah A. R. Siegel & Kevin L. Winthrop
In the Real World: Infections Associated with Biologic and Small Molecule Therapies in Psoriatic Arthritis and Psoriasis
Current Rheumatology Reports (2019) 21: 36

Guomei Xu, Meng Xia, Chenjie Jiang et al.
Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: A network meta-analysis
Journal of Pharmacological Sciences 139 (2019) 289e303

Herpes Zoster bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei Tofacitinib

	Maintenance Cohort (Phase III maintenance)			Overall Cohort (Phase II/Phase III/OLE)	
	Placebo (N = 198)	Tofacitinib 5 mg BID (N = 198)	Tofacitinib 10 mg BID (N = 196)	Tofacitinib 5 mg BID ^a (N = 186)	Tofacitinib 10 mg BID ^b (N = 971)
Patients with events, n (%)	1 (0.5)	3 (1.5)	10 (5.1)	12 (6.5)	53 (5.5)
IR (95% CI)	0.97 (0.02–5.42)	2.05 (0.42–6.00)	6.64 (3.19–12.22)	3.45 (1.78–6.02)	4.25 (3.18–5.56)

Data from phase 2, 3 and OLE studies

Patienten mit erhöhtem Risiko für Herpes zoster:

- ≥ 65 Jahre
- Diabetes mellitus
- Begleittherapie mit Steroiden
- Asiaten
- Vorherige anti-TNF Therapie

- Das Risiko steigt nicht über die Zeit an
- Kann reduziert werden, wenn die Dosis (für die Erhaltungstherapie) reduziert wird
- Bei 5 mg 2x tgl-Risiko ähnlich wie bei Thiopurinen

Tofacitinib: Überwachung der Therapie notwendig

Paramter	Therapiebeginn ¹	4-8 Wochen	Alle 3 Monate
Lymphozyten	✓	✓	✓
Neutrophile	✓	✓	✓
Hämoglobin	✓	✓	✓
Lipide	(✓)	✓	
Transaminasen	✓ ²	✓ ²	✓ ²

1 Aktive oder latente TB und Hepatitis B ausschließen

2 Routine Monitoring empfohlen

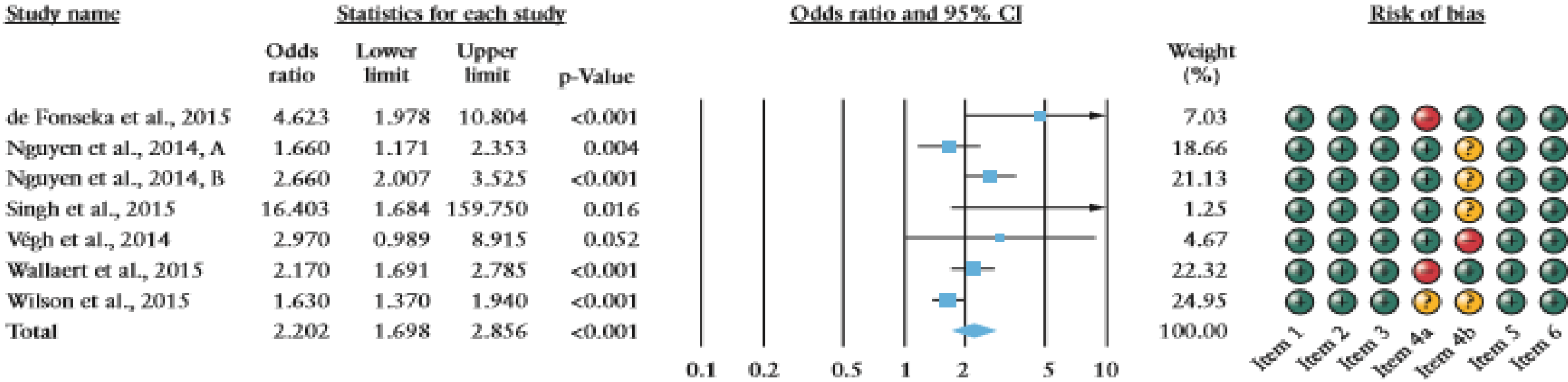
Tofacitinib sollte vermieden werden, wenn die Lymphozytenzahl <500 Zellen / mm^3 , die absolute Neutrophilenzahl <1000 Zellen / mm^3 , Hämoglobin <9 g / dl, oder eine deutliche Leberfunktionsstörung vorhanden ist.

Shingrix zu Beginn bei Patienten > 50 Jahre!

Notwendige Dosisanpassungen für Tofacitinib

Event	Tofacitinib Dosierung
<ul style="list-style-type: none">• Mittelstarke CYP3A4-Inhibitoren (Fluconazol, Ketoconazol)• Mäßig - schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion• Mäßige Leberfunktionsstörung	Dosis um 50% reduzieren <ul style="list-style-type: none">• 10 mg 2xtgl reduzieren auf 5 mg 2xtgl• 5 mg 2xtgl auf einmal täglich reduzieren
<ul style="list-style-type: none">• Hämoglobin <80 g/ml oder Abnahme von mehr als 20 g/ml	Unterbrechen der Therapie, bis sich die Werte erhöhen oder normalisieren
<ul style="list-style-type: none">• Lymphozyten < 500	Therapieabbruch

Risiko für Thromboembolien ist bei IBD erhöht



Tofacitinib – Risikoprofil

Press release 17/05/2019

EMA's safety committee ([PRAC](#)) is recommending that doctors **must not prescribe** the 10 mg twice daily dose of Xeljanz (tofacitinib) in patients

- **who are at high risk of blood clots in the lungs.**

These include patients who have

- **heart failure**
- **cancer**
- **inherited blood clotting disorders or a history of blood clots**
- **as well as patients who take combined hormonal contraceptives**
- **Are receiving hormone replacement therapy**
- **or are undergoing major surgery.**

In addition, doctors should consider other factors that may increase the risk of blood clots in the lungs including age, obesity, smoking or immobilisation.

Vergleichende Wirksamkeit bei Morbus Crohn: Network Metanalyse

Comparative efficacy of biologics for induction of clinical remission in biologic-naive patients with moderate-severe CD

Induction of CLINICAL REMISSION							
Induction of CLINICAL RESPONSE	Ustekinumab	1.02 (0.45-2.32)	2.02 (1.09-3.75)	0.73 (0.30-1.76)	0.47 (0.19-1.12)	2.75 (1.76-4.32)	
		1.70 (0.89-3.25)	Vedolizumab	1.97 (0.88-4.41)	0.71 (0.25-1.98)	0.46 (0.16-1.26)	2.69 (1.36-5.32)
		2.01 (1.23-3.29)	1.18 (0.67-2.10)	Certolizumab pegol	0.36 (0.15-0.86)	0.23 (0.10-0.55)	1.36 (0.89-2.08)
		1.28 (0.59-2.81)	0.75 (0.33-1.74)	0.64 (0.31-1.31)	Adalimumab	0.64 (0.22-1.88)	3.80 (1.76-8.18)
		0.13 (0.03-0.60)	0.08 (0.02-0.36)	0.07 (0.02-0.29)	0.10 (0.02-0.51)	Infliximab	5.90 (2.78-12.51)
		2.93 (1.95-4.42)	1.72 (1.04-2.85)	1.46 (1.11-1.92)	2.28 (1.17-4.45)	22.00 (5.17-93.56)	Placebo

Numbers in bold and in darker shades represent statistically significant results.

Comparative efficacy of biologic agents for induction of clinical remission in patients with moderate-severe CD with prior exposure to anti-TNF agents

Induction of CLINICAL REMISSION					
Induction of CLINICAL RESPONSE	Ustekinumab	1.68 (0.68-4.15)	0.72 (0.28-1.85)	2.58 (1.50-4.44)	
		1.54 (0.62-3.79)	Vedolizumab	0.43 (0.15-1.20)	1.53 (0.77-3.06)
		1.14 (0.44-2.95)	0.74 (0.27-2.00)	Adalimumab	3.57 (1.66-7.65)
		2.51 (1.37-4.61)	1.63 (0.85-3.16)	2.21 (1.05-4.66)	Placebo

Vergleichende Wirksamkeit bei Morbus Crohn: Network Metanalyse

Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen des Endpunkts (Induktion der klinischen Remission und Aufrechterhaltung der klinischen Remission bei Patienten mit Ansprechen auf die Induktionstherapie) wurde aus der Netzwerk-Metaanalyse abgeleitet.

Agent	Induction of Clinical Remission	Maintenance of Clinical Remission	GRADE Quality of Evidence
Placebo	15.9%	21.6%	-
Infliximab	52.7	45.7	⊕⊕○○ [Low]
Adalimumab	41.8	57.4	⊕⊕⊕○ [Moderate]
Certolizumab pegol	20.5	38.3	⊕⊕○○ [Low]
Vedolizumab	33.7	37.7	⊕⊕⊕○ [Moderate]
Ustekinumab	34.2	35.8	⊕⊕⊕○ [Moderate]

Vergleichende Sicherheit von pharmakologischen Wirkstoffen in der Erhaltungstherapie bei CU

Risk of serious adverse events						
Risk of infections	Tofacitinib 5 mg b.d.	1.60 (0.50-5.15)	0.47 (0.16-1.42)	0.69 (0.27-1.77)	1.03 (0.40-2.65)	0.76 (0.32-1.77)
	1.69 (0.84-3.41)	Vedolizumab	0.29 (0.10-0.86)	0.43 (0.17-1.06)	0.64 (0.26-1.59)	0.47 (0.21-1.06)
	0.94 (0.51-1.74)	0.56 (0.28-1.12)	Golimumab	1.46 (0.64-3.32)	2.18 (0.96-4.95)	1.61 (0.80-3.26)
	1.42 (0.84-2.41)	0.84 (0.45-1.57)	1.51 (0.89-2.56)	Adalimumab	1.49 (0.83-2.69)	1.10 (0.73-1.67)
	1.34 (0.77-2.34)	0.80 (0.42-1.52)	1.43 (0.82-2.48)	0.94 (0.60-1.49)	Infliximab	0.74 (0.49-1.12)
	1.75 (1.13-2.70)	1.03 (0.60-1.79)	1.85 (1.20-2.86)	1.23 (0.91-1.65)	1.30 (0.92-1.83)	Placebo

Safety: Vedolizumab > anti-TNF Monotherapie > Tofacitinib, Thiopurin Monotherapie, anti-TNF Combo-Therapie

Hoch-Dosis versus Standard Induktions-Therapie mit Adalimumab bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

There was no significant difference in clinical remission rate at Week 8 between the HIR and SIR (13.3% vs 10.9%, respectively; $p=0.273$) for both UC and CD!!

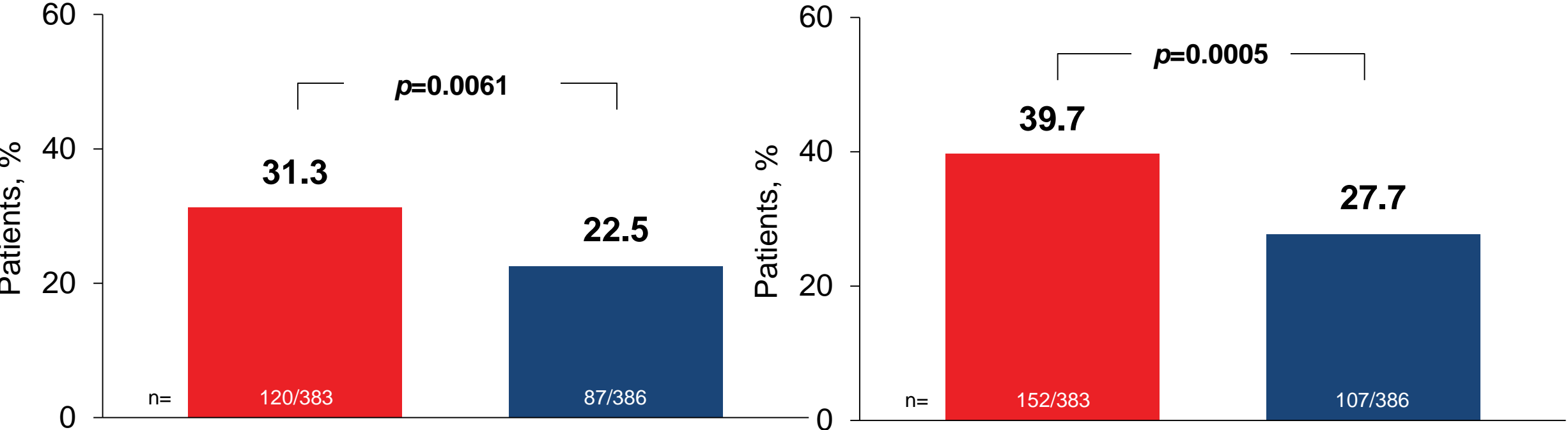
Endpoints (Wk 8), n (%)	Adalimumab HIR (n=512)	Adalimumab SIR (n=340)	p-value
1. Endoscopic improvement ^a (endoscopic subscore of 0 or 1)	159 (31.1)	92 (27.1)	0.182
2. Fecal calprotectin < 150 mg/kg	115 (22.5)	67 (19.8)	0.283
3. IBDQ response (increase of IBDQ \geq 16 from BL)	342 (66.8)	207 (60.9)	0.063
4. Clinical response per full Mayo Score ^{a,b}	241 (47.1)	136 (40.0)	0.034*
5. Endoscopic remission ^a (endoscopic subscore of 0)	67 (13.1)	34 (10.0)	0.162

VARITY: Vedolizumab ist Adalimumab bei der Erzielung einer klinischen Remission und Heilung der Schleimhaut in Woche 52 in UC überlegen

■ Vedolizumab IV 300 mg Q8W
■ Adalimumab SC 40 mg Q2W

Clinical Remission (Primary endpoint)

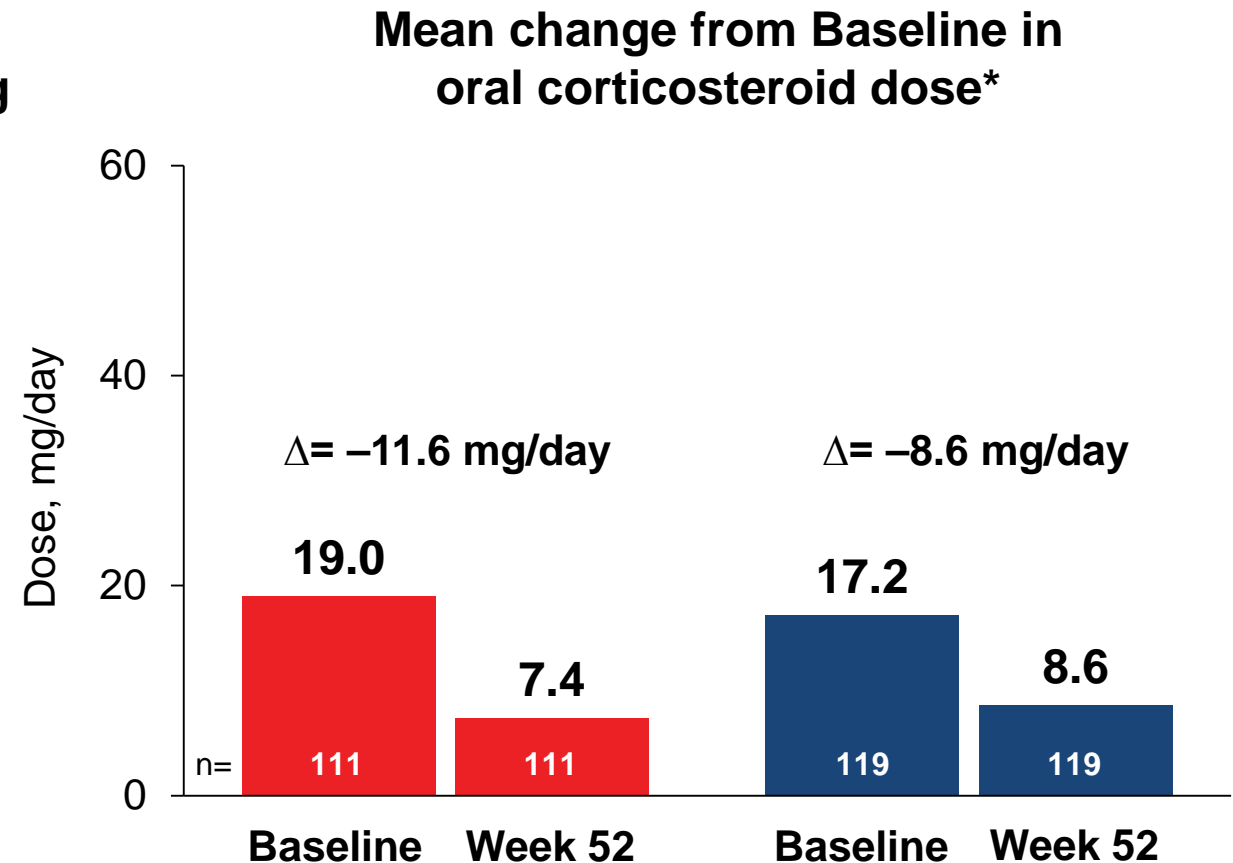
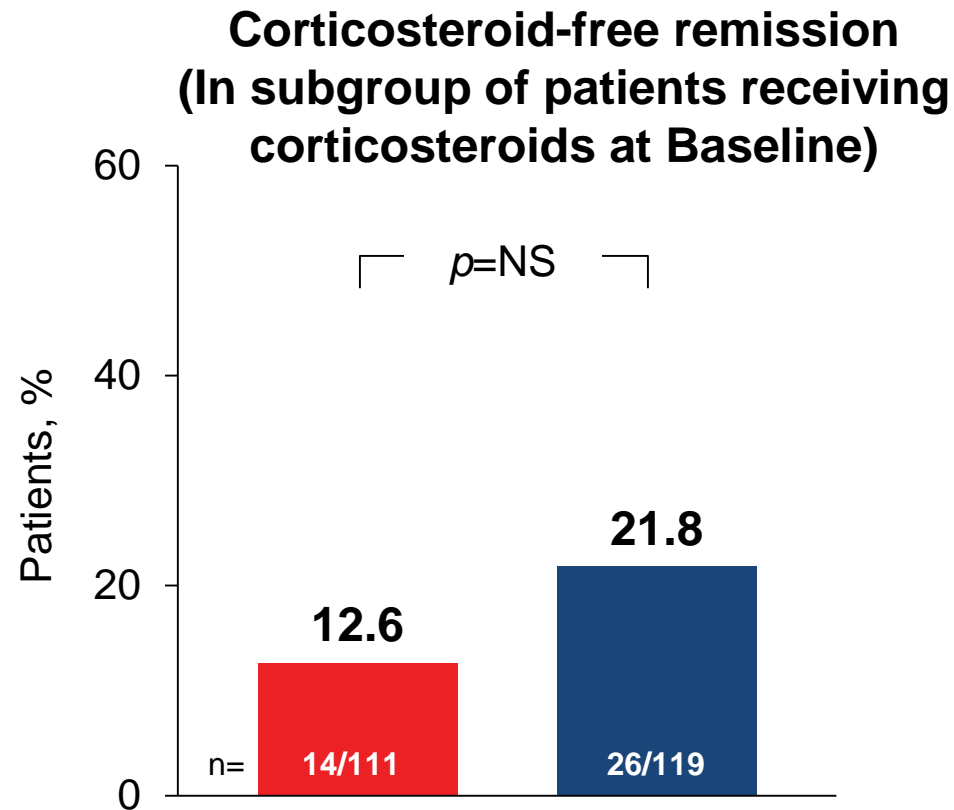
Mucosal Healing





VARSlTY: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vedolizumab und Adalimumab bei kortikosteroidfreier Remission in Woche 52 in UC

■ Vedolizumab IV 300 mg Q8W ■ Adalimumab SC 40 mg Q2W



VARSIITY: Vedolizumab hat ein Signal bei Darminfektionen

Safety Analysis Set, n (%)	Number of Patients (Incidence Rate/100 patient-years)*	
	Vedolizumab IV 300 mg Q8W n=383	Adalimumab SC 40 mg Q2W n=386
Infections and infestations	103 (23.4)	124 (34.6)
<i>Clostridia</i>	5 (1.1)	2 (0.6)
Herpes virus	2 (0.5)	15 (4.2)
Lower respiratory tract	5 (1.1)	7 (2.0)
Upper respiratory tract	55 (12.5)	65 (18.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	50 (11.4)	44 (12.3)
Arthralgia	18 (4.1)	16 (4.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	38 (8.6)	52 (14.5)
Psoriasis	1 (0.2)	6 (1.7)

IV, intravenous; Q2W, every 2 weeks; Q8W, every 8 weeks; SC, subcutaneous; UC, ulcerative colitis.

*Updated to include 68-week safety follow-up.

Study was not powered to make comparative safety statements.

Safety Analysis Set: Includes all patients who received at least 1 dose of study drug

Cochrane Network Meta-Analysis: Beste Therapie nach OP bei CD

Figures and Tables - Interventions for maintenance of surgically induced remission in Crohn's disease: a network meta-analysis

Hide table list

	Placebo	5-ASA	Adalimumab	Antibiotics	Budesonide	Infliximab	Probiotics	Purine analogues	Sulfasalazine
5-ASA	0.69 [0.53, 0.87]								
Adalimumab	0.11 [0.02, 0.33]	0.17 [0.02, 0.47]							
Antibiotics	0.98 [0.50, 1.71]	1.44 [0.71, 2.65]	16.03 [2.50, 63.86]						
Budesonide	0.66 [0.27, 1.34]	0.97 [0.38, 2.04]	10.96 [1.44, 44.37]	0.74 [0.24, 1.74]					
Infliximab	0.36 [0.02, 1.74]	0.52 [0.02, 2.50]	4.40 [0.20, 23.93]	0.40 [0.02, 2.01]	0.65 [0.02, 3.31]				
Probiotic	1.11 [0.62, 1.88]	1.64 [0.86, 2.90]	17.96 [2.84, 72.01]	1.25 [0.51, 2.59]	2.00 [0.67, 4.84]	13.91 [0.56, 75.55]			
Purine analogues	0.75 [0.55, 1.00]	1.09 [0.82, 1.45]	11.90 [2.29, 45.20]	0.84 [0.40, 1.57]	1.35 [0.53, 2.90]	9.15 [0.44, 48.37]	0.73 [0.37, 1.29]		
Sulfasalazine	0.89 [0.55, 1.30]	1.31 [0.77, 2.04]	14.48 [2.49, 55.60]	1.00 [0.43, 1.98]	1.60 [0.58, 3.58]	11.15 [0.48, 60.37]	0.87 [0.39, 1.61]	1.22 [0.68, 1.93]	
Sulfasalazine + prednisolone	1.37 [0.50, 3.07]	2.02 [0.71, 4.63]	21.95 [2.77, 92.35]	1.55 [0.45, 3.96]	2.46 [0.61, 6.87]	16.76 [0.61, 91.89]	1.33 [0.40, 3.34]	1.87 [0.64, 4.36]	1.61 [0.52, 3.94]

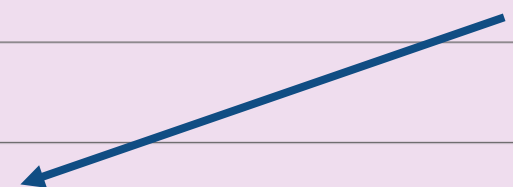
Zipporah Ihezor-Ejiofor et al.
Cochrane Database of Systematic Reviews
Interventions for maintenance of surgically induced remission in Crohn's disease: a network meta-analysis
Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 12 September 2019



Cochrane Network Meta-Analyse: Beste Therapie nach OP bei CD

Outcome: clinical relapse; range of follow-up between 3 and 36 months

Total studies: 20 RCTs Total participants: 2149	Relative effect (95% CrI)*	Certainty of the evidence (GRADE)	Ranking (95% CrI)**
Adalimumab (2 RCTs; 26 participants)	HR 0.11 (0.02 to 0.33) Network estimate	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	1 (1 to 2)
Infliximab (2 RCTs; 21 participants)	HR 0.36 (0.02 to 1.74) Network estimate	⊕⊖⊖⊖ very low ^{2,3}	2 (1 to 10)
Budesonide (1 RCT; 43 participants)	HR 0.66 (0.27 to 1.34) Network estimate	⊕⊕⊕⊖ low ^{2,4}	3 (2 to 10)
5-ASA (9 RCTs; 542 participants)	HR 0.69 (0.53 to 0.87) Network estimate	⊕⊕⊕⊖ moderate ^{2,5}	4 (2 to 7)
Purine analogues (6 RCTs; 316 participants)	HR 0.75 (0.55 to 1.00) Network estimate	⊕⊕⊕⊖ low ^{2,6}	5 (3 to 8)



Zipporah Iheozor-Ejiofor et al.
Cochrane Database of Systematic Reviews
Interventions for maintenance of surgically induced remission in Crohn's disease: a network meta-analysis
Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 12 September 2019



- messages

- Die Kombinationstherapie hat ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwere Infektionen und opportunistische Infektionen (Nutzen/Risiko Abwägung!)
- Ustekinumab hat ein erhöhtes Infektions-Risiko
- Tofacitinib kann Thrombo-Embolien verursachen. Risikogruppen sollten diese Therapie nicht erhalten
- Die Hochdosis-Adalimumab Induktionstherapie bringt keine signifikanten Vorteile
- Vedolizumab ist vermutlich effektiver als Adalimumab, relativ sicher, scheint aber Clostridien Infektionen zu begünstigen
- Die Chochrane Analyse zeigt: Post-OP ist 5-ASA am besten gesichert?

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**