

29. Oktober 2016, Wien



# Gastrohighlights 2016: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Gerhard Rogler, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich

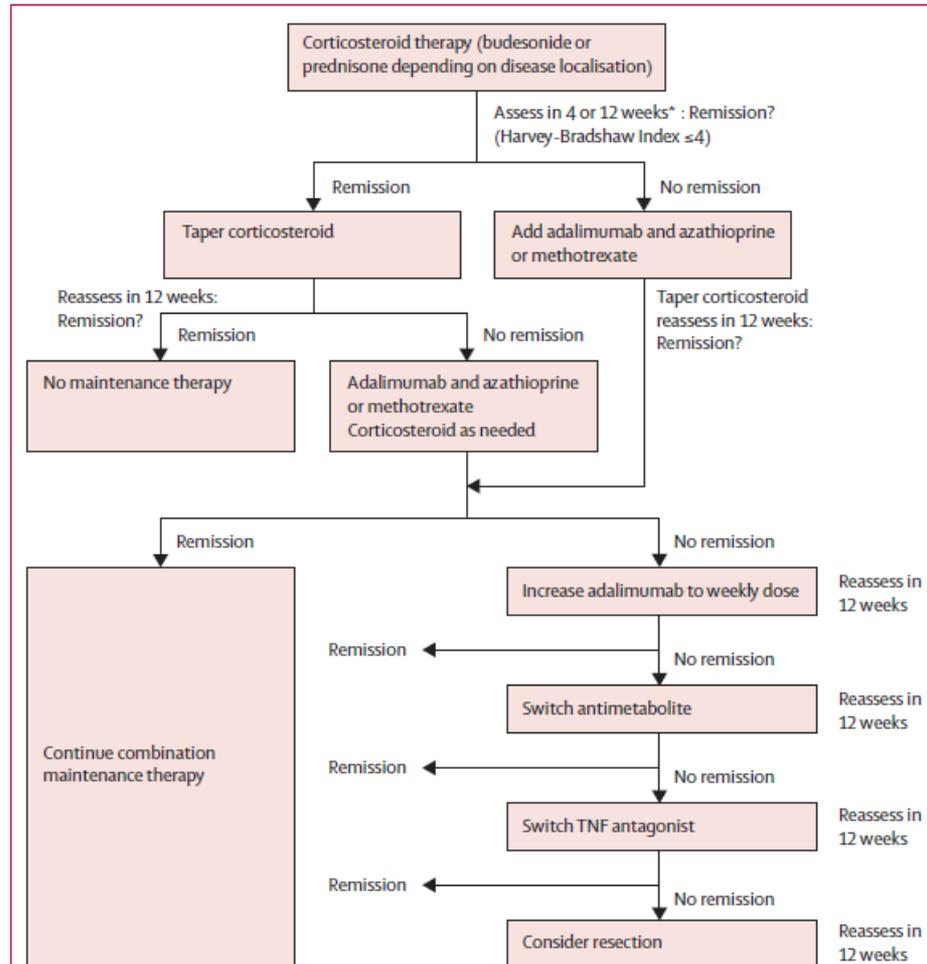
# Neues zur Therapie – Morbus Crohn

# Frühe kombinierte Immunsuppression bei Patienten mit Morbus Crohn (REACT)

## Frühe kombinierte Immunsuppression von Antimetaboliten und TNF Hemmern

- Cluster-Randomisierung für zwei Therapiealgorithmen
- Praxen in Kanada und Belgien (unverblindet)
- Maximal 60 erwachsene Patienten mit M. Crohn pro Praxis
- 2 Jahre Nachbeobachtungszeit
- 921 von 1084 Patienten komplettierten die Studie

# Frühe kombinierte Immunsuppression bei Patienten mit Morbus Crohn (REACT)



# Frühe kombinierte Immunsuppression bei Patienten mit Morbus Crohn (REACT)

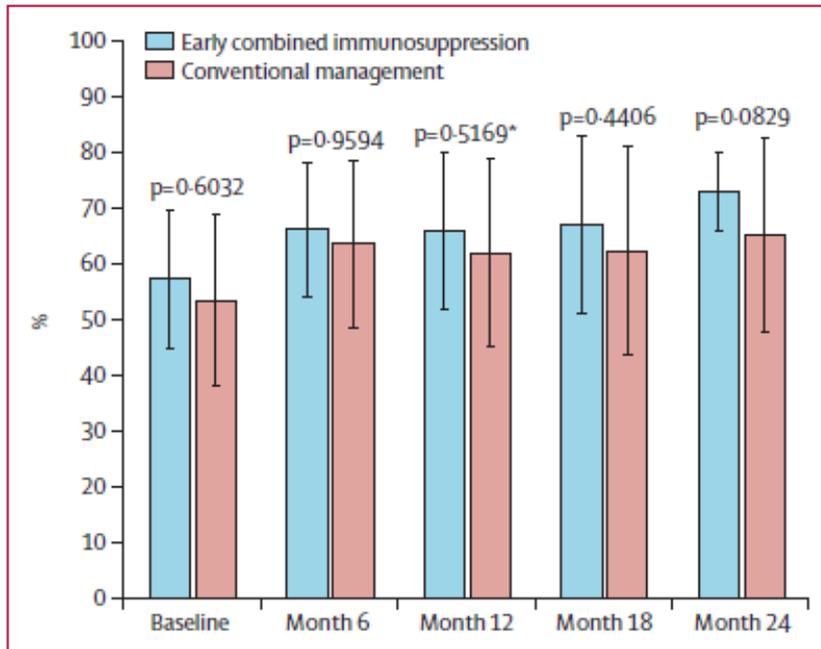
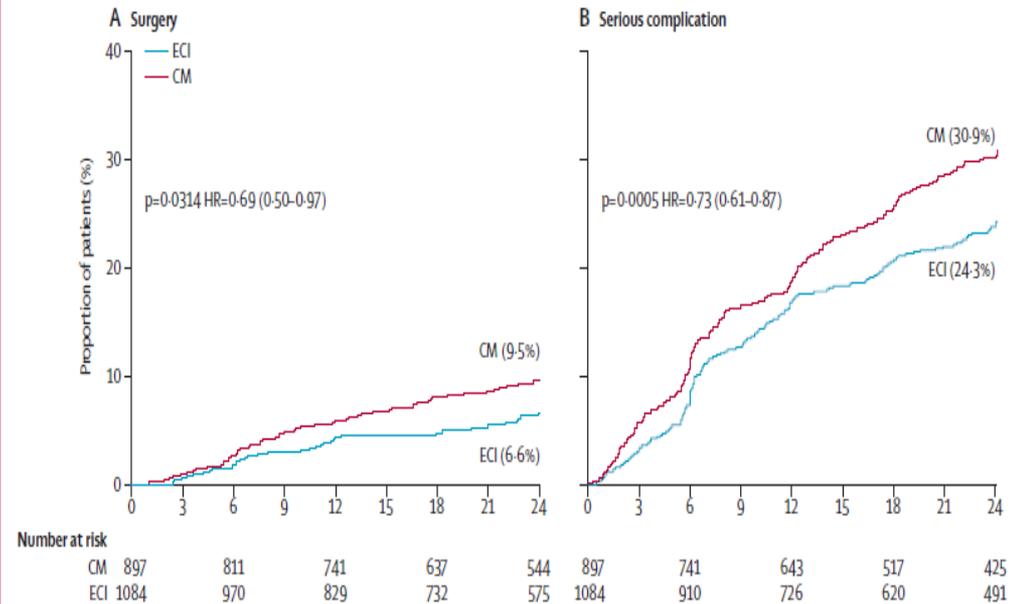


Figure 4: Proportion of patients in symptomatic remission over 24 months



Eine frühe kombinierte Immunsuppression war nicht wirksamer als ein konventioneller Therapiealgorithmus zur Erlangung einer steroidfreien Remission nach einem Jahr. Allerdings traten innerhalb von 2 Jahren weniger Komplikationen auf (ohne vermehrte Nebenwirkungen).

# Autologe Blutstammzelltransplantation bei refraktärem Morbus Crohn – eine randomisierte klinische Studie

## Erste randomisierte Studie zur Stammzelltransplantation bei M. Crohn (Autologous Stem Cell Transplantation In Crohn's Disease (ASTIC))

- randomisiert: Stammzell-Mobilisation (mit Endoxan) und sofortige Tx (n=23) gegen Mobilisation und Tx ein Jahr später (n=22)
- 11 Zentren (u.a. Zürich, U. Schanz, G. Rogler)
- Patienten, die mindestens 3 Immunsuppressiva bzw. Biologika hatten und nicht sinnvoll operiert werden konnten

# Autologe Blutstammzelltransplantation bei refraktärem Morbus Crohn – eine randomisierte klinische Studie

Table 2. Final Assessments

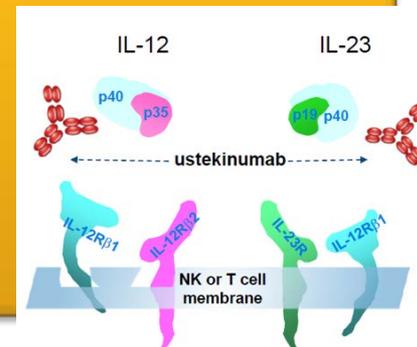
	No. (%)		Difference Median, % (95% CI) <sup>a</sup>	P Value (Adjusted for Center)		
	HSCT (n = 23)	Control (n = 22)				
<b>Primary Outcome<sup>b</sup></b>						
Sustained disease remission <sup>c</sup>	2 (8.7)	1 (4.5)	4.2 (-14.2 to 22.6)	.60		
<b>Components of primary outcome</b>						
No active treatment last 3 mo	14 (60.9)	5 (22.7)	38.1 (9.3 to 59.3)	.01		
CDAI <150 last 3 mo	8 (34.8)	2 (9.1)	25.7 (1.08 to 47.1) <sup>a</sup>	.052		
Free of active disease on imaging	8 (34.8)	2 (9.1)	25.7 (1.08 to 47.1) <sup>a</sup>	.054		
<b>Secondary Outcomes<sup>d</sup></b>						
	Median (IQR)	No.	Median (IQR)	No.	Difference (95 CI)	
<b>Disease activity</b>						
CDAI change from baseline	-150.7 (-62.0 to -196.3)	21	-63.0 (34.0 to -120.8)	21	-87.7 (-13.5 to -155.0)	.04
Harvey-Bradshaw Index change from baseline	-6 (-4 to -9)	21	-2 (3 to -4)	21	-4 (-1 to -9)	.002
<b>Endoscopic activity</b>						
SES-CD change from baseline <sup>e</sup>	-7 (-4 to -13)	21	0 (5 to -8.5)	19	-7 (-13 to -1)	.03

Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht, daher wird die Studie als negativ bewertet. Die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts und die sekundären Endpunkte sind jedoch signifikant unterschiedlich.

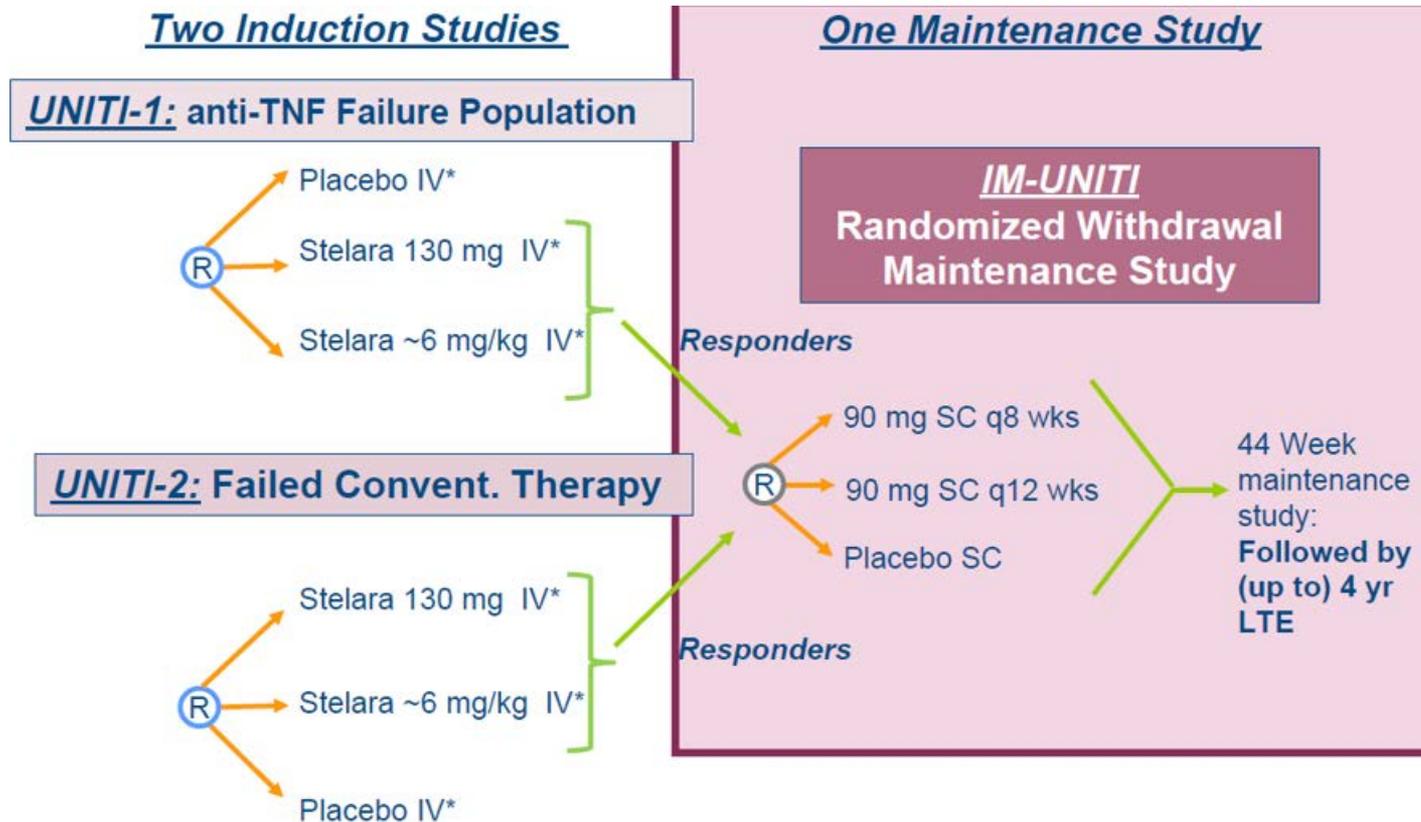
# Randomisierte Phase 3 Studie für Ustekinumab in der Erhaltungstherapie bei mässigen bis schweren Morbus Crohn; IM-UNITI

Ustekinumab i.v. hatte sich zur Induktion einer Remission bei M. Crohn als wirksam erwiesen. Daher wurde nun untersucht, ob damit auch die Remission erhalten werden kann

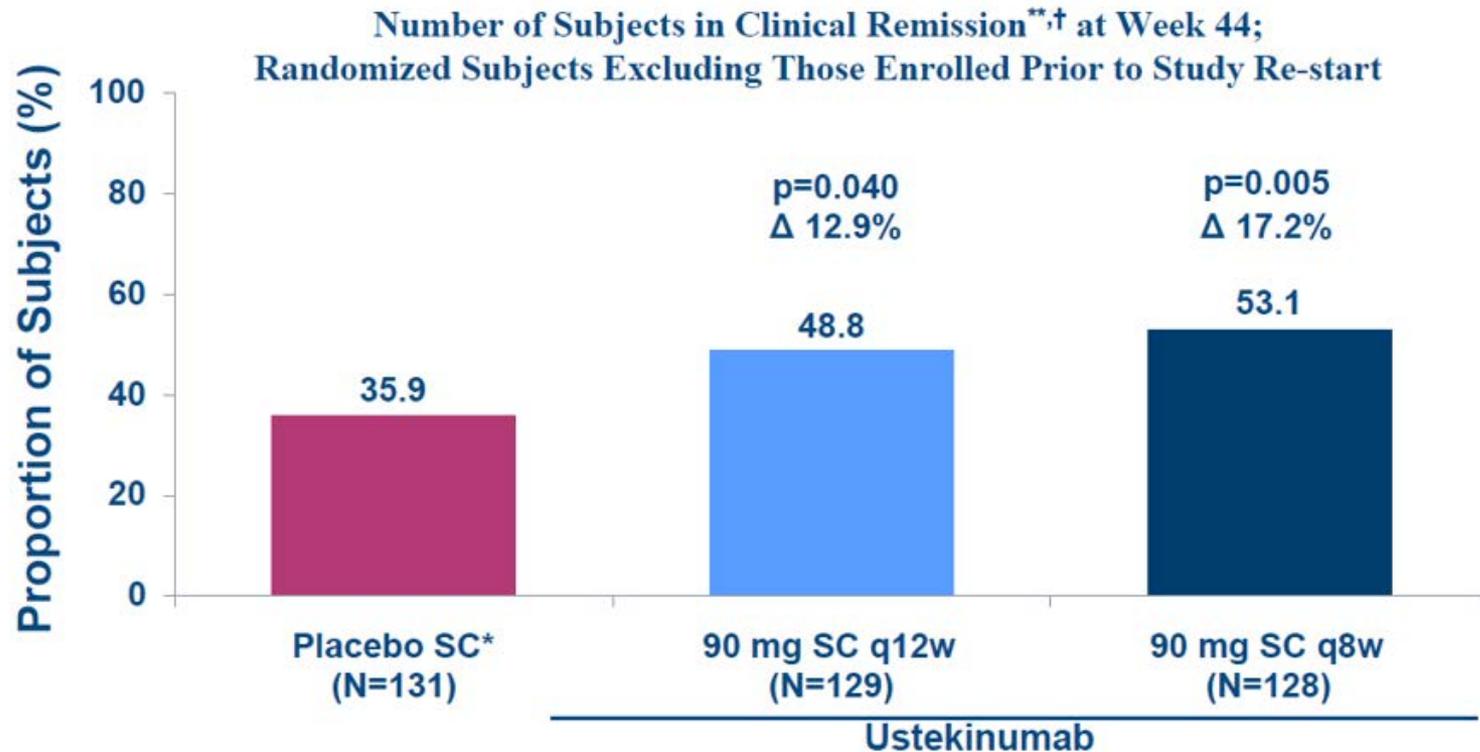
- IL-12 und IL-23 sind wichtige pro-entzündliche Zytokine
- Ustekinumab ist ein vollhumanisierter IgG1 AL gegen die p40 Untereinheit von IL-12 und IL\_23
- Zugelassen für Psoriasis und Psoriasisarthritis
- Endpunkt: Klinische Remission and Woche 44 (CDAI < 150)



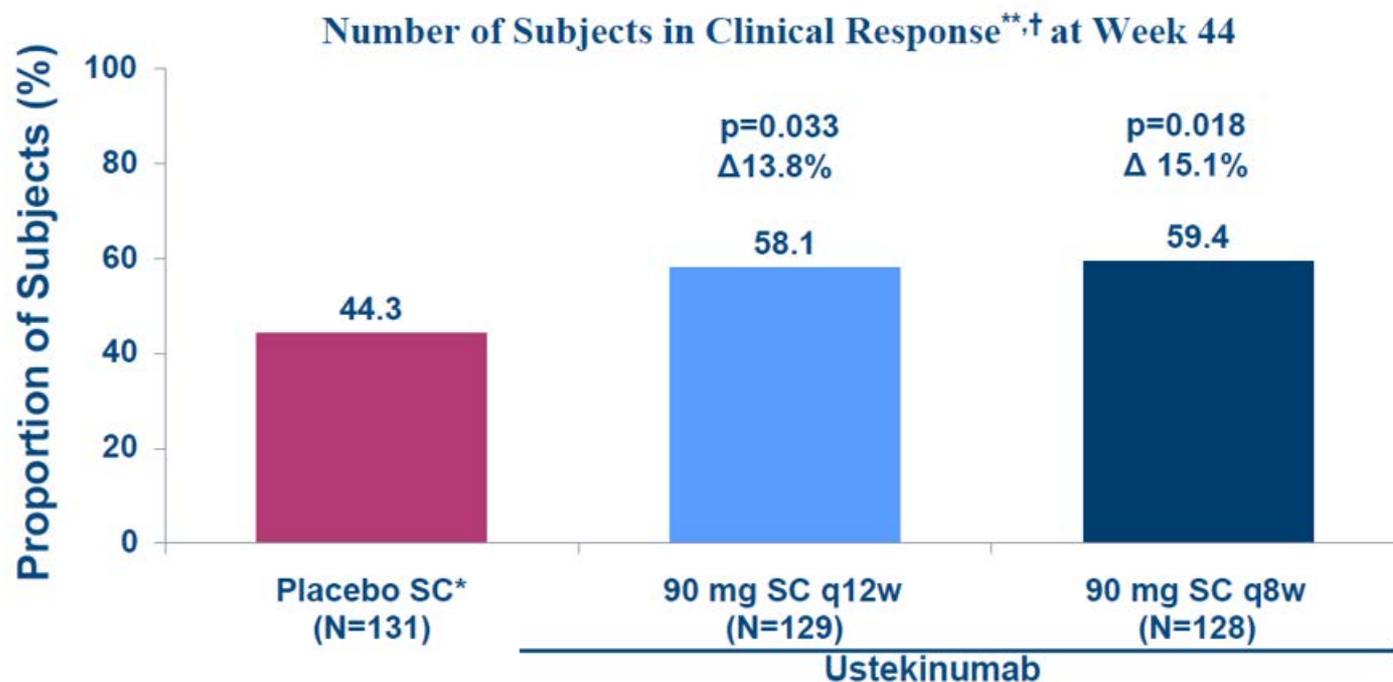
# Randomisierte Phase 3 Studie für Ustekinumab in der Erhaltungstherapie bei mässigen bis schweren Morbus Crohn; IM-UNITI



# Randomisierte Phase 3 Studie für Ustekinumab in der Erhaltungstherapie bei mässigen bis schweren Morbus Crohn; IM-UNITI



# Randomisierte Phase 3 Studie für Ustekinumab in der Erhaltungstherapie bei mässigen bis schweren Morbus Crohn; IM-UNITI



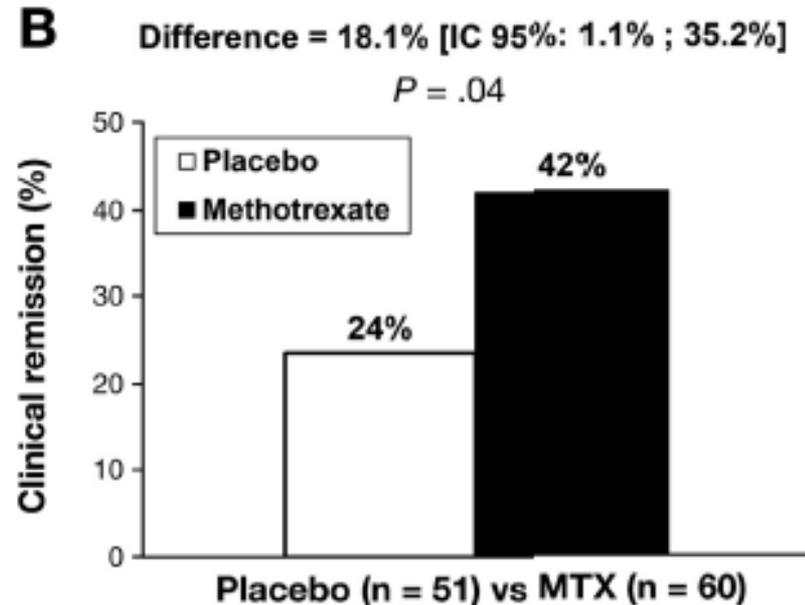
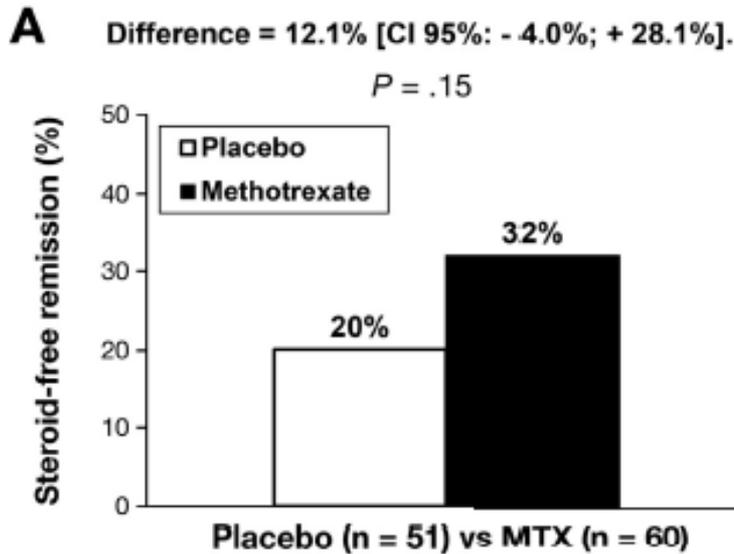
Der primäre Endpunkt wurde für beide Ustekinumab Dosierungen erreicht. Keine neuen Nebenwirkungen wurden nachgewiesen.

# Neues zur Therapie – Colitis ulcerosa

# Methotrexat bei Colitis ulcerosa: GETAID Studie (METEOR)

- Methotrexat (MTX) ist wirksam zur Induktion einer Remission und zur Remissionserhaltung bei M. Crohn, wenn es parenteral verabreicht wird.
- Studien zur parenteralen Verabreichung bei Colitis ulcerosa existieren bisher nicht
  - Placebo oder MTX, 25 mg/Woche parenteral)
  - 111 Patienten an 26 europäischen Zentren
  - Primärer Endpunkt: steroidfreie Remission an Woche 16

# Methotrexat bei Colitis ulcerosa: GETAID Studie (METEOR)



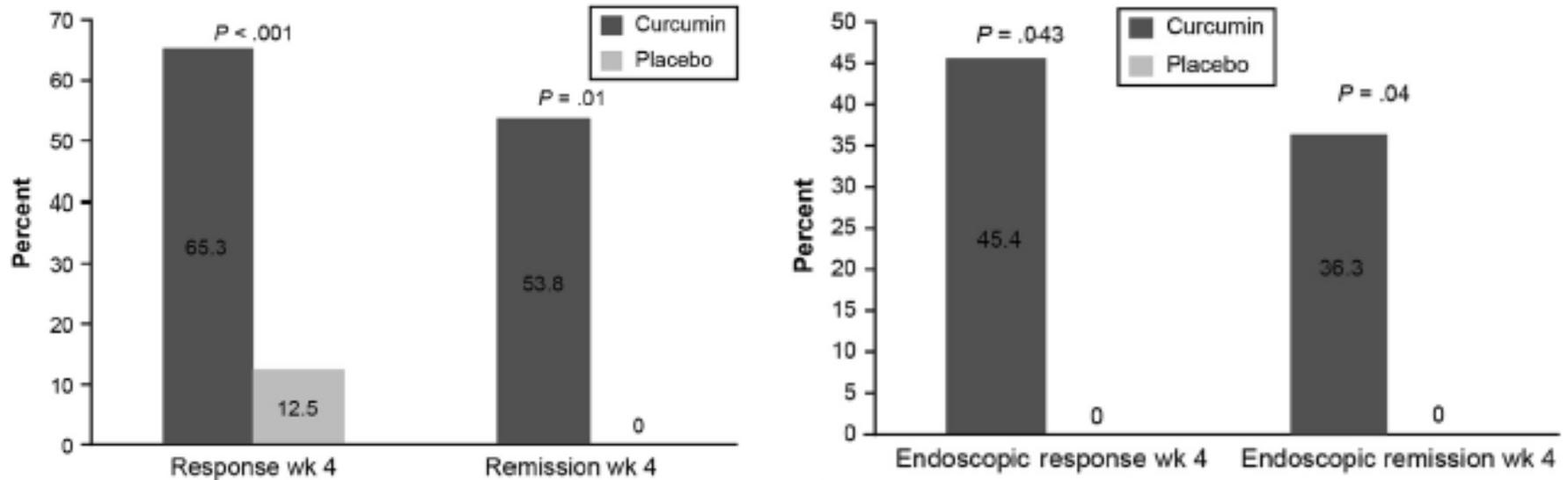
Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht, weswegen die Studie als negativ bewertet wird. Es trat jedoch signifikant häufiger eine klinische Remission auf.

# Curcumin in Kombination mit Mesalazin induziert eine Remission bei Patienten mit leicht bis massig aktiver CU

- **Curcumin ist ein Pflanzeninhaltsstoff mit anti-entzündlicher und anti-oxidativer Wirkung.**
  - Multizenter Studie, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppel-blind
  - 50 Mesalazin (5-ASA) behandelte Patienten mit mild bis mässig aktiver CU, die nach 2 Wochen Therapie mit der maximalen %-ASA Dosierung nicht in Remission waren
  - Curcumin Kapseln (3 g/Tag, n = 26) oder Placebo (n = 24) für 1 Monat



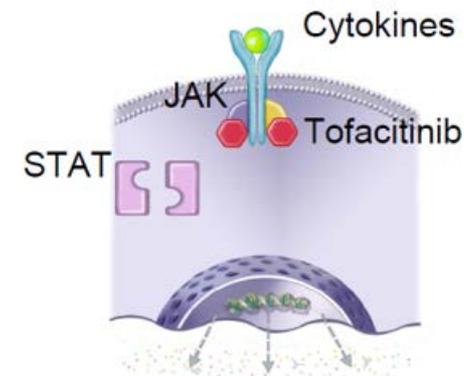
# Curcumin in Kombination mit Mesalazin induziert eine Remission bei Patienten mit leicht bis massig aktiver CU



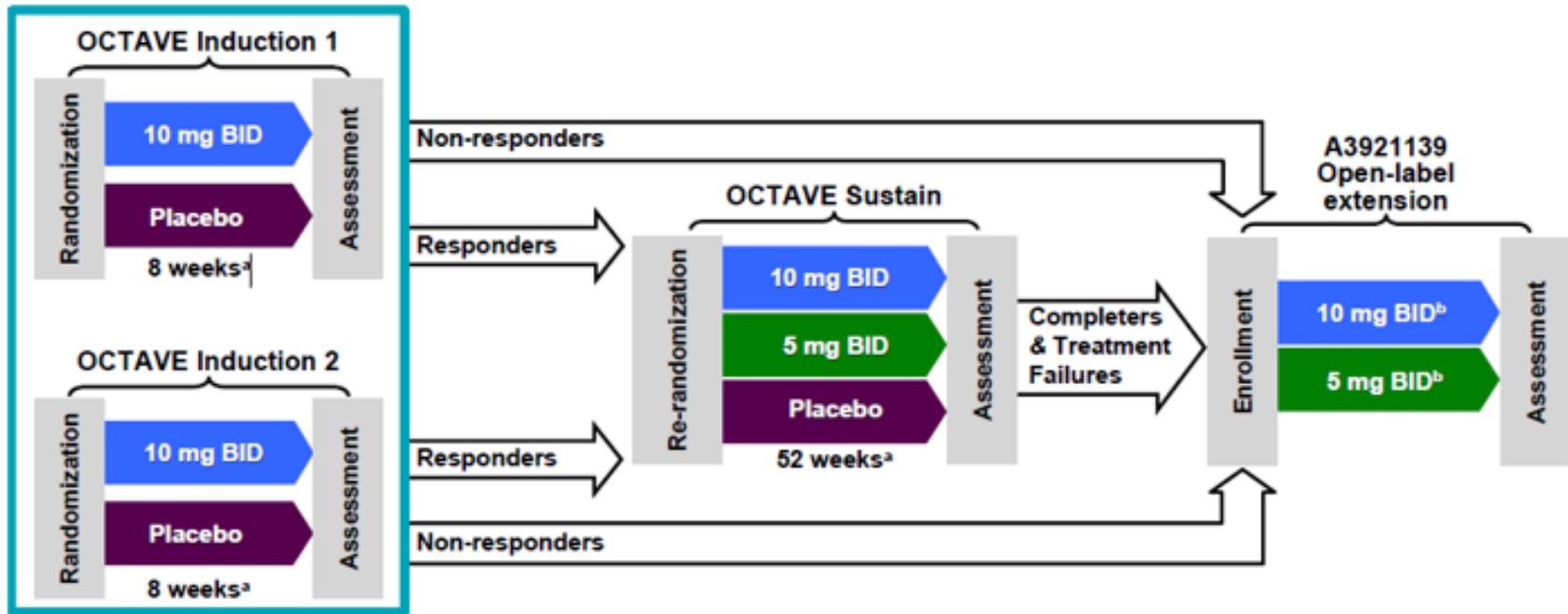
Es zeigte sich ein signifikanter Effekt hinsichtlich klinischer und endoskopischer Remission ohne Nebenwirkungen.

# Orales Tofacitinib als Induktionstherapie bei mässiger bis schwerer Colitis ulcerosa: Ergebnisse zweier Phase III Studien

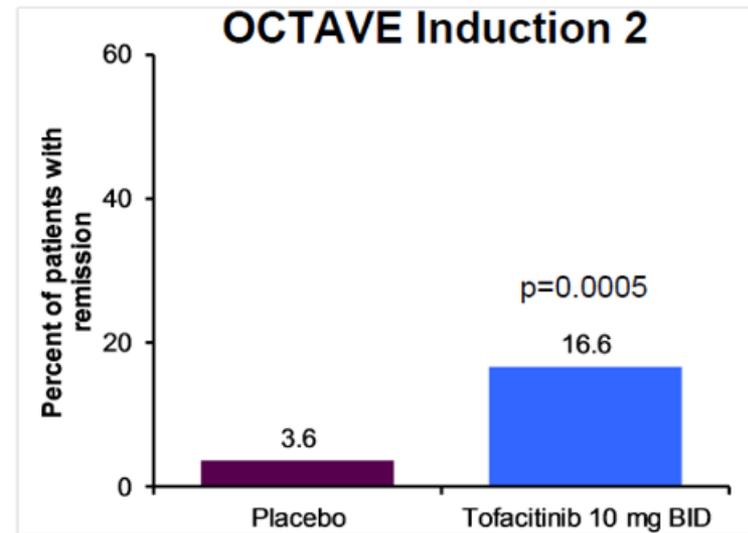
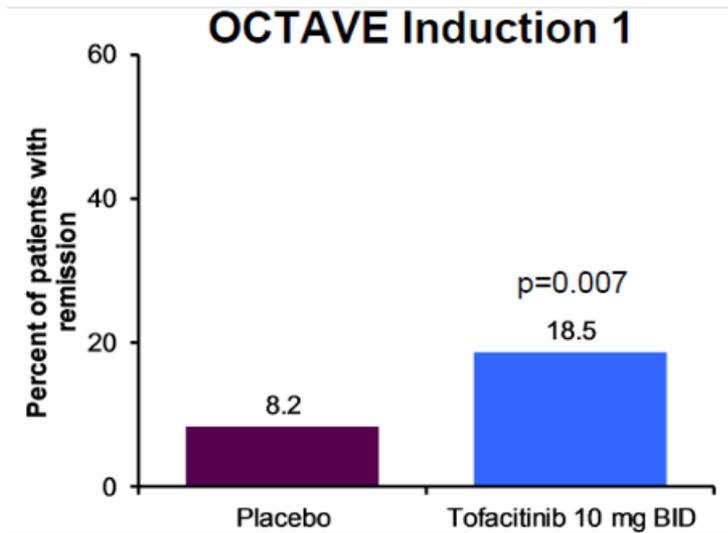
- Tofacitinib ist ein Molekül, das die Janus-Kinase 3 hemmt, die in die Signaltransduktion verschiedener Zytokine involviert ist
  - Multizentrierter Studie, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppel-blind
  - Rund 900 Patienten mit 10 mg Tofacitinib (2 x tägl) und 234 Patienten mit Placebo
  - Mayo Score > 8



# Orales Tofacitinib als Induktionstherapie bei mässiger bis schwerer Colitis ulcerosa: Ergebnisse zweier Phase III Studien

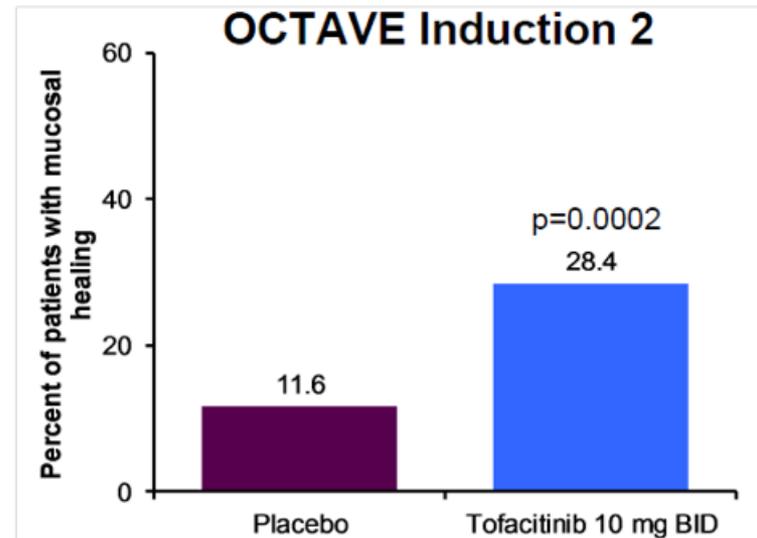
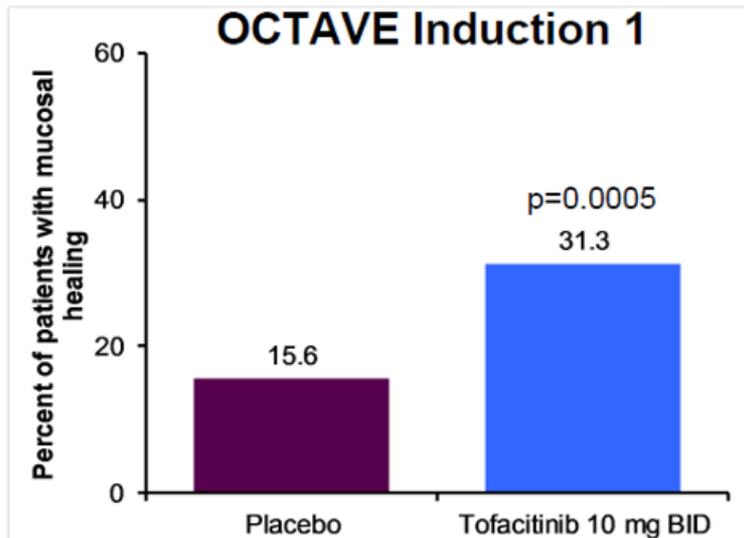


# Orales Tofacitinib als Induktionstherapie bei mässiger bis schwerer Colitis ulcerosa: Ergebnisse zweier Phase III Studien



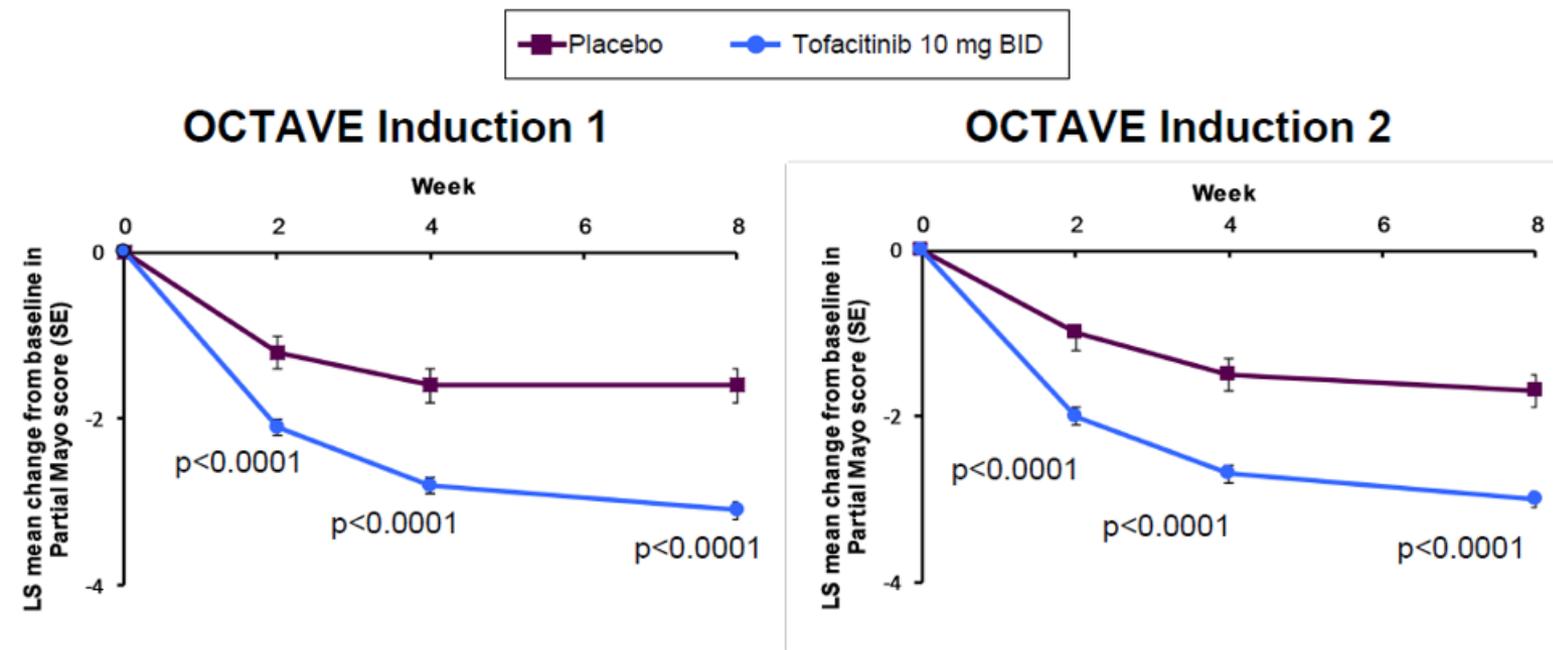
■ Placebo ■ Tofacitinib 10 mg BID

# Orales Tofacitinib als Induktionstherapie bei mässiger bis schwerer Colitis ulcerosa: Ergebnisse zweier Phase III Studien



■ Placebo ■ Tofacitinib 10 mg BID

# Orales Tofacitinib als Induktionstherapie bei mässiger bis schwerer Colitis ulcerosa: Ergebnisse zweier Phase III Studien



Tofacitinib induzierte im Vergleich zu Placebo bei signifikant mehr Patienten mit mässig bis schwer aktiver Colitis ulcerosa eine Remission und eine Schleimhaut-Heilung. Dies war unabhängig davon, ob die Patienten anti-TNF naiv waren oder nicht. Ein signifikanter Effekt war ab Woche 2 nachweisbar.

# Therapien bei M. Crohn UND Colitis ulcerosa



*"I stopped taking the medicine because I prefer  
the original disease to the side effects."*

# Wirksamkeit von Vedolizumab zur Induktionstherapie bei Patienten mit therapierefraktärer IBD: eine multizentrische Kohortenstudie

**Kann Vedolizumab auch bei Patienten mit therapierefraktärer IBD eingesetzt werden?**

Untersuchung bis Woche 14 nach Therapiestart

M. Crohn und Colitis ulcerosa

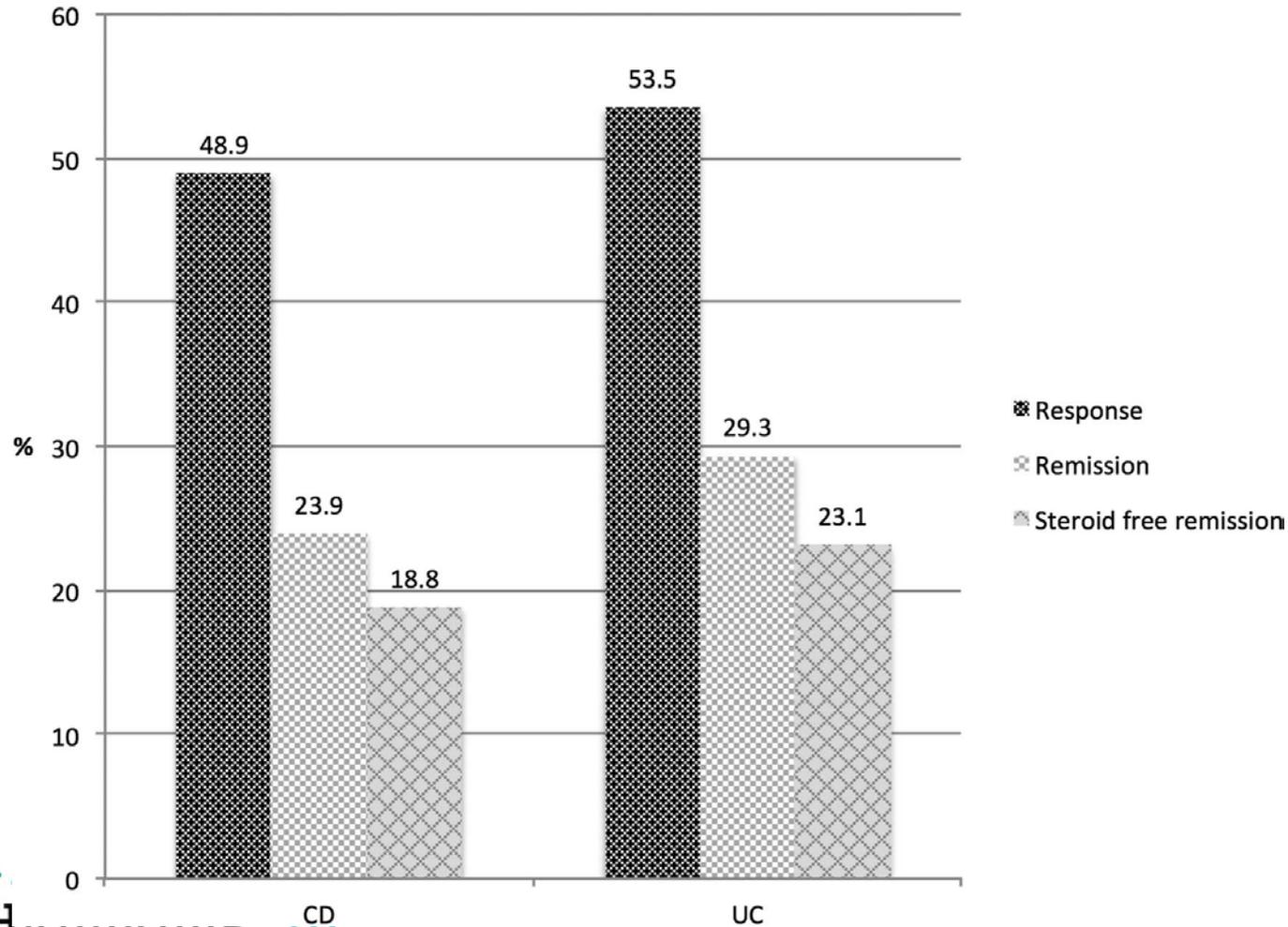
Read-out: HBI und SCCAI

172 Patienten (107 M. Crohn; 59 Colitis ulcerosa; 6 IBD unclassif.)

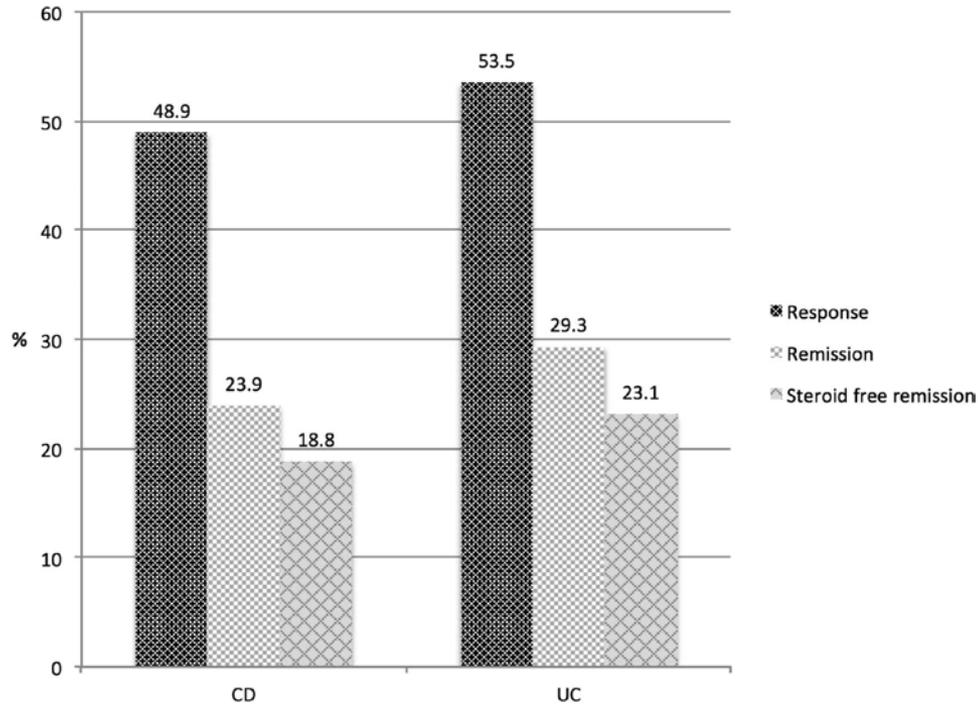
48.3% Männer, Krankheitsdauer 14 Jahre

70.9% Therapieversager auf mind. 2 anti-TNFs

# Wirksamkeit von Vedolizumab zur Induktionstherapie bei Patienten mit therapierefraktärer IBD: eine multizentrische Kohortenstudie



# Wirksamkeit von Vedolizumab zur Induktionstherapie bei Patienten mit therapierefraktärer IBD: eine multizentrische Kohortenstudie

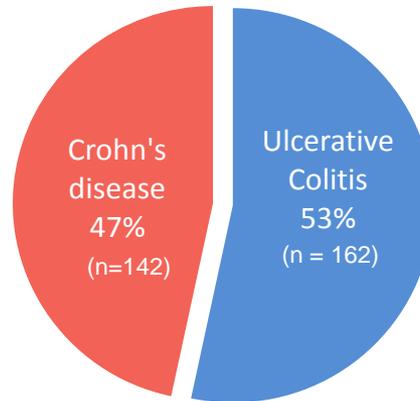


Vedolizumab erwies sich bei Patienten mit therapierefraktärer IBD im klinischen Alltag als nebenwirkungsarm und effektiv; Wirksamkeit vergleichbar mit den Zulassungsstudien

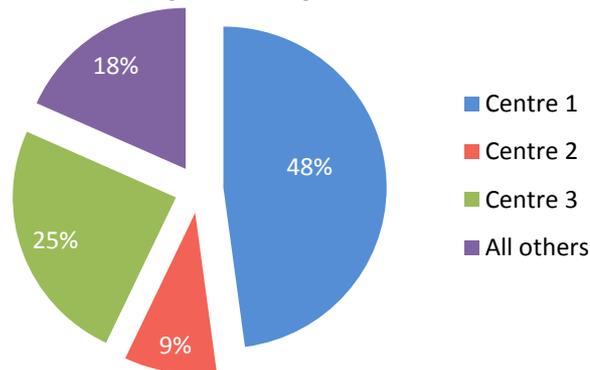
# Erfahrung mit Vedolizumab in der Schweiz

(Jan 2016)

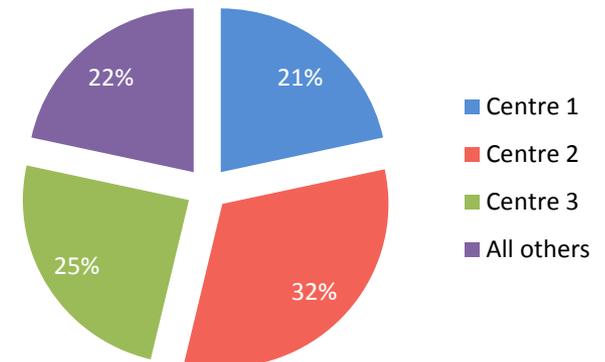
Vedolizumab treated patients (n = 306)



Vedolizumab Crohn's disease patients (n = 142)

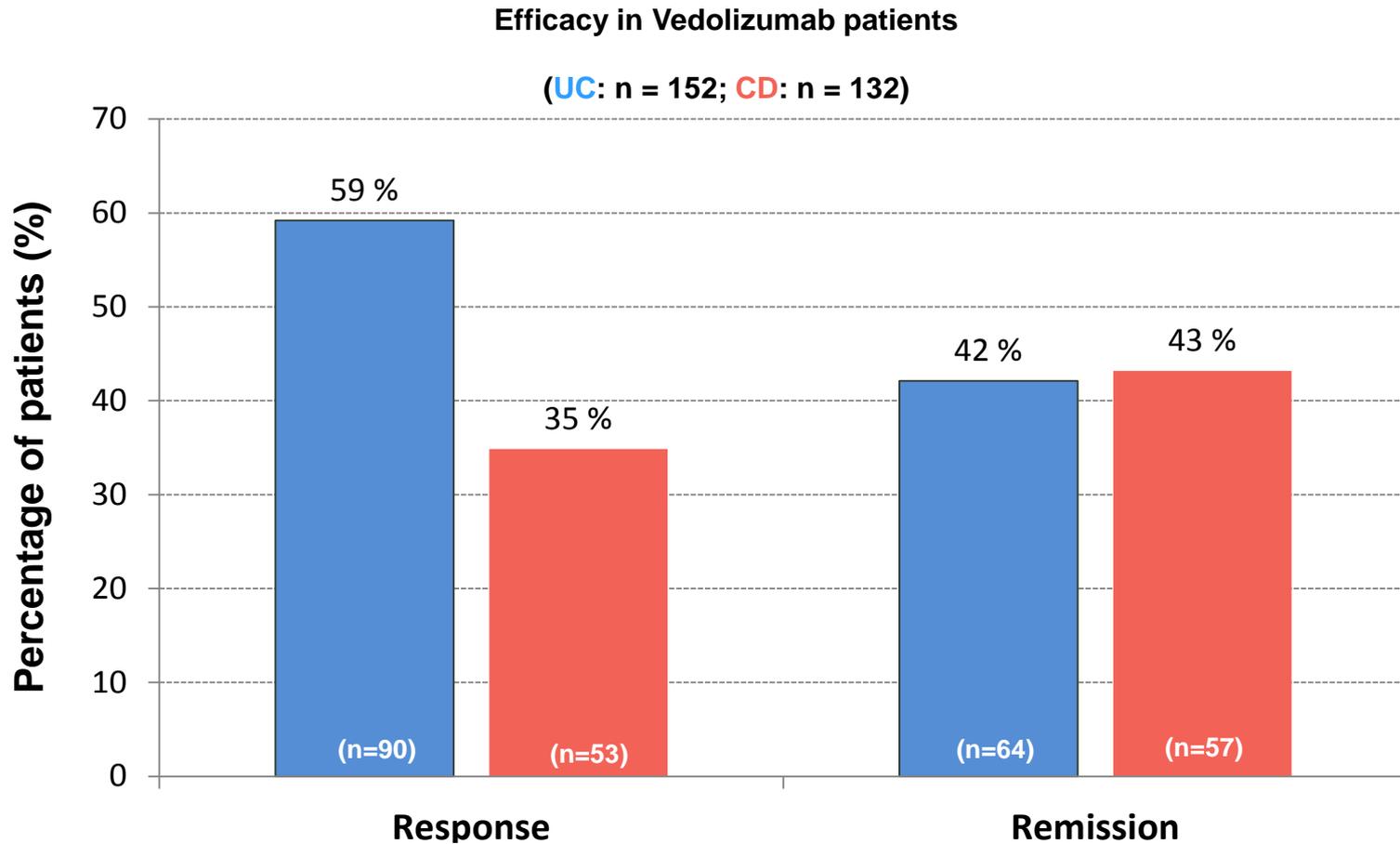


Vedolizumab Ulcerative Colitis patients (n = 162)



# Erfahrung mit Vedolizumab in der Schweiz

(Jan 2016)



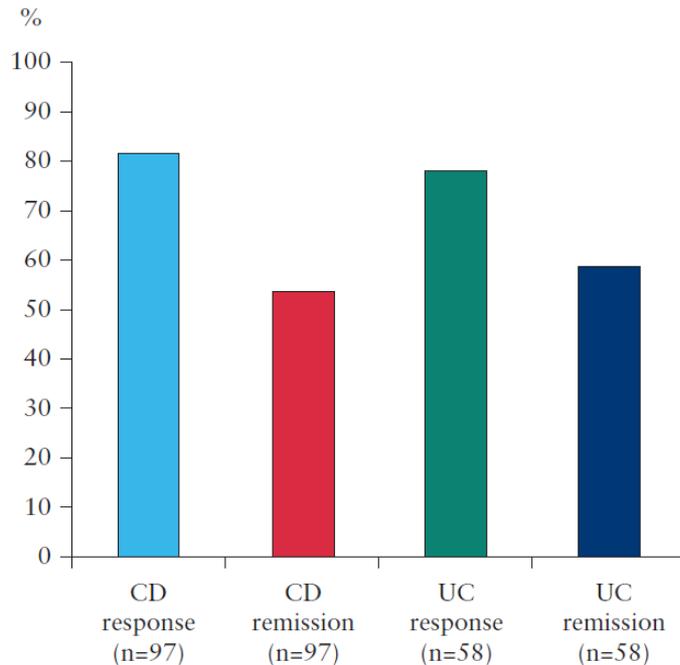
# Wirksamkeit und Nebenwirkungen des Biosimilars CT-P13 bei der Behandlung von IBD: eine prospektive, multizentrische ungarische Kohortenstudie

**Erste prospektive Studie zum Infliximab Biosimilar CT-P13 (Remsima®; Inflectra®) bei IBD (vorher nur Daten aus der Rheumatologie vorhanden)?**

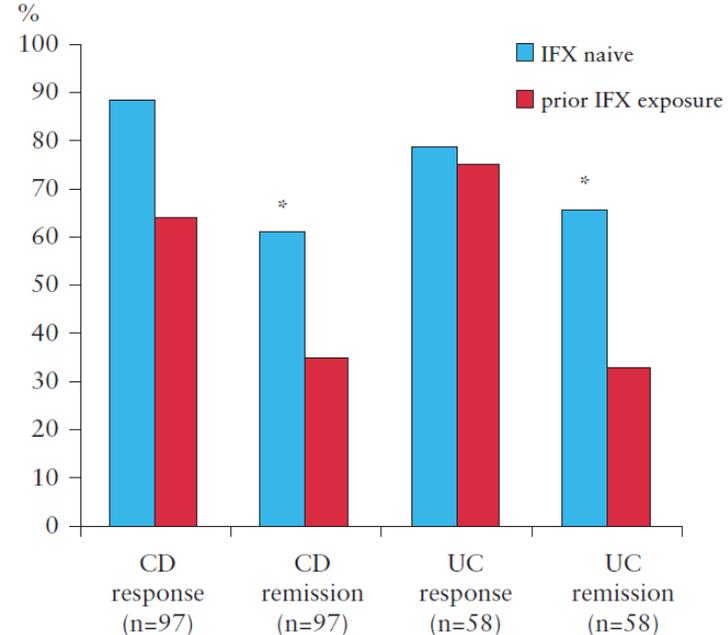
- Klinisches Ansprechen an Woche 14
- Klinische Remission an Woche 30
- 210 konsekutive Patient(inn)en (126 mit M. Crohn; 84 mit Colitis ulcerosa)

# Wirksamkeit und Nebenwirkungen des Biosimilars CT-P13 bei der Behandlung von IBD: eine prospektive, multizentrische ungarische Kohortenstudie

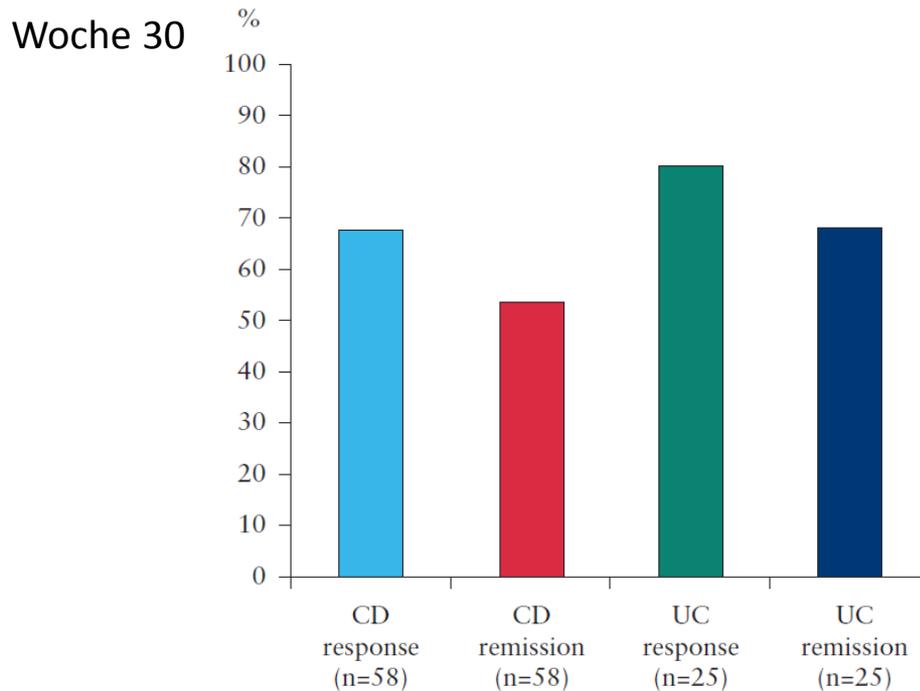
Woche 14



Woche 14



# Wirksamkeit und Nebenwirkungen des Biosimilars CT-P13 bei der Behandlung von IBD: eine prospektive, multizentrische ungarische Kohortenstudie



Wirkung von Infliximab CT-P13 vergleichbar mit den publizierten Daten zu Infliximab. Keine zusätzlichen Nebenwirkungen. Patienten, die vorher schon Infliximab hatten, zeigten geringere Ansprechraten und mehr allerg. Reaktionen.

# Neues zur Therapie – kollagene Colitis



"MR. KILGORE, I HAVE REASON TO BELIEVE YOUR  
LACTOSE INTOLERANCE IS PSYCHOLOGICAL."

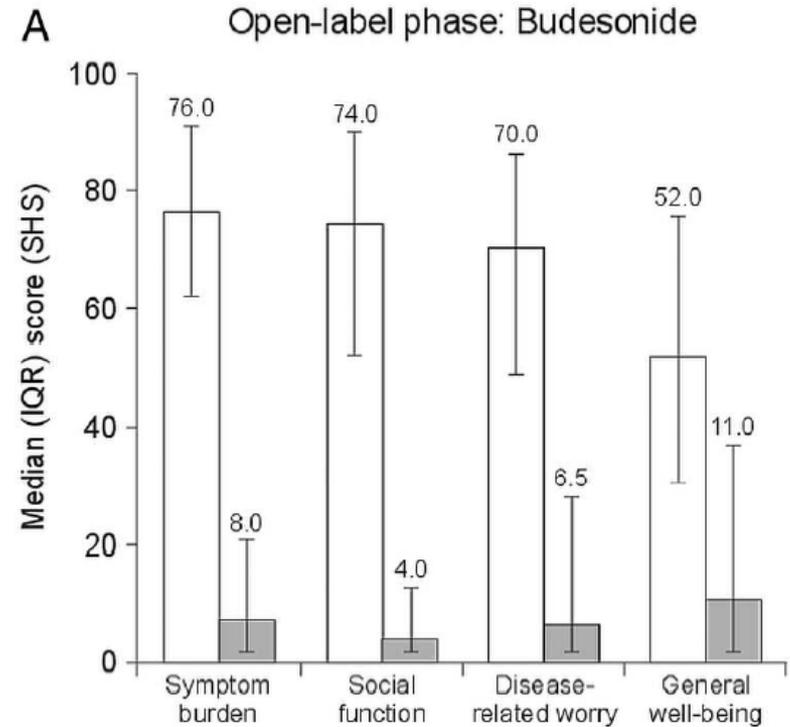
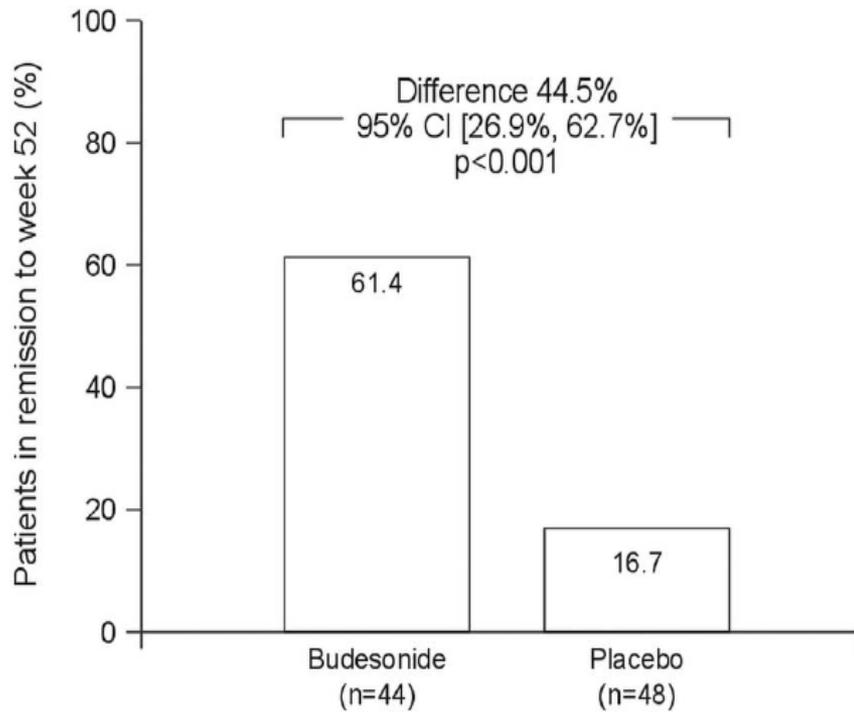
# Niedrig dosiertes Budesonid zur Remissionserhaltung bei kollagener Kolitis

**Durch Budesonid kann bei kollagener Colitis einer Remission induziert werden.**

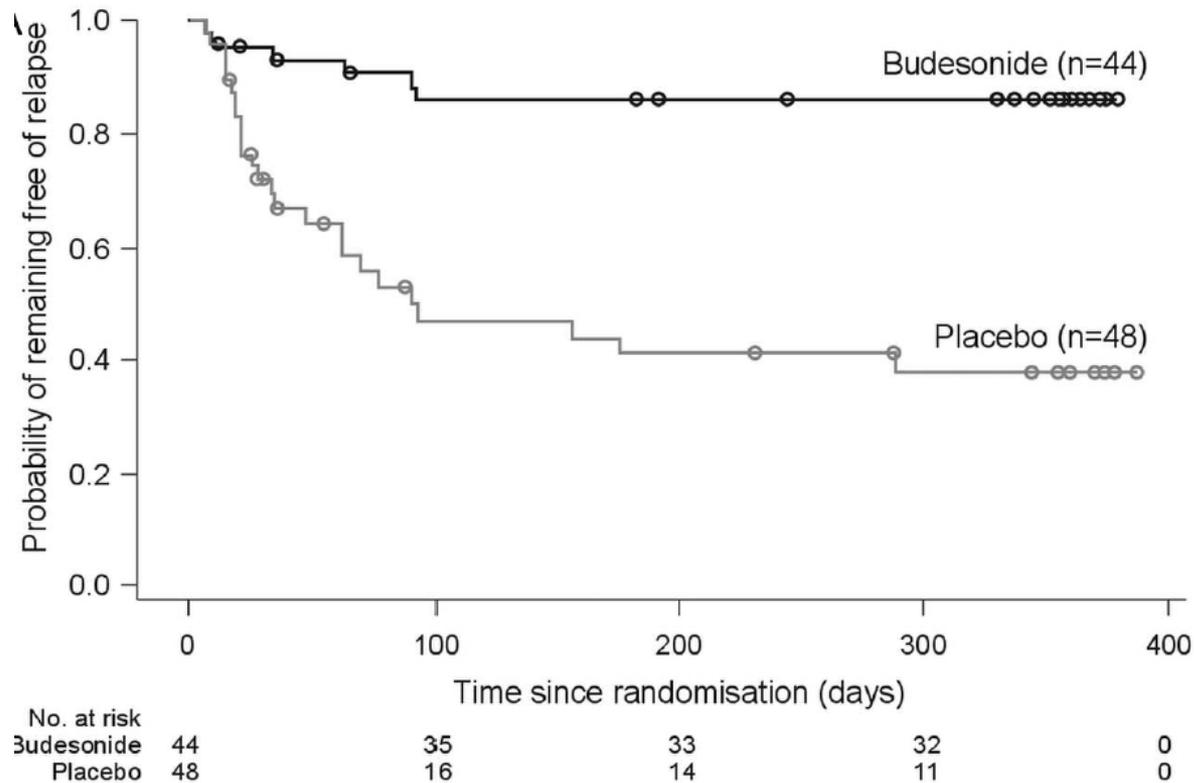
**Kann sie auch erhalten werden?**

- 92 Patienten mit kollagener Colitis
- Induktion mit Budesonid 9 mg über 8 Wochen
- Danach 12 Monate entweder Budesonid (6 mg und 3 mg alternierend, mittlere Dosis 4,5 mg) oder Placebo

# Niedrig dosiertes Budesonid zur Remissionserhaltung bei kollagener Kolitis



# Niedrig dosiertes Budesonid zur Remissionserhaltung bei kollagener Kolitis



Remissionserhaltung bei kollagener Kolitis mit 4,5 mg Budesonid möglich.

# Zusammenfassung I

- Eine frühe kombinierte Immunsuppression ist nicht wirksamer als ein individuell angepasster konventioneller Therapiealgorithmus, allerdings können ggf. Komplikationen verhindert werden.
- Bei Patienten mit schwerem M. Crohn und Versagen von Biologika kann eine autologe Stammzelltransplantation eine Alternative sein
- Ustekinumab (Stelara®) wird für die Therapie des M. Crohn zugelassen. Die Induktionstherapie erfolgt mit i.v. Gabe, die Remissionserhaltung kann s.c. erfolgen.
- Methotrexat kann auch bei refraktären Patienten mit Colitis ulcerosa eine Therapiealternative sein, wenn es s.c. gegeben wird.
- Curcumin hat eine additive Wirkung zu Mesalazin bei Colitis ulcerosa

## Zusammenfassung II

- Tofacitinib, ein JAK Inhibitor wird bald für die Colitis ulcerosa Therapie zugelassen und ist auch bei schwerer Verlaufsform wirksam
- Vedolizumab wirkt auch bei ansonsten therapierefraktärer IBD
- Die Wirkung von Remsima<sup>®</sup> oder Inflectra<sup>®</sup>, dem Infliximab Biosimilar ist vergleichbar zu der von Remicade<sup>®</sup> bei IBD
- Budesonid (4,5g oder 9g jeden zweiten Tag) kann zur Remissionserhaltung bei kollagener Colitis eingesetzt werden

A photograph of a group of young men sitting in an audience. They exhibit various signs of boredom or fatigue: one in the center has his hands on his face, another in the foreground is leaning his head on his hand, and others have their eyes closed or look disinterested. The text 'Danke für die Aufmerksamkeit' is overlaid in white on the image.

Danke für die Aufmerksamkeit