

Gastro-Highlights: IBD

⌘ Genetik

⌘ Diagnostik

⌘ Neue Therapien

⌘ Osteoporose

Genetik bei M. Crohn

⌘ NOD2 = CARD15

NOD2 NUCLEOTIDE OLIGOMERISATION DOMAIN 2

CARD 15 CASPASE ACTIVATING RECRUITMENT DOMAIN 15

⌘ NOD2 (CARD15) mit M. Crohn assoziiert in 4 verschiedenen ethnischen Gruppen.

⌘ NOD2 Mutationen bisher nicht mit Colitis ulcerosa assoziiert.

Genetik bei M. Crohn

⌘ Ziel der Studie:

Beziehung von NOD2 mit Phänotyp bei Patienten mit M. Crohn ?

⌘ Teil 1: retrospektive Analyse basierend auf 446 deutschen Patienten mit M. Crohn

⌘ Teil 2: prospektive Untersuchung der häufigsten NOD2 Mutationen (bezeichnet als SNP8, SNP12, SNP 13) in 106 deutschen und 55 norwegischen Patienten mit M. Crohn.

Genetik bei M. Crohn - 2

- ⌘ Die untersuchten Mutationen ergeben eine Haplotyp-Assoziation mit Ileumbefall und Befall des re Colons.
- ⌘ Keine Assoziation mit Fistelbildung.

Dünndarndarstellung mittels MR

⌘ Pilotstudie:

MR Dünndarmpassage in 10 gesunden Freiwilligen mittels:

-Ispaghula (Metamucil), 0.2 g/kg KG in 250 ml Wasser plus 5 ml 0.5 mol/L Meglumin-Gadoterat (Dotarem) jede Stunde über 4 Stunden

Gute Darstellung des Dünndarms, klare Abgrenzung der Mukosa

→ Nichtinvasive Darstellung des Dünndarms bei M. Crohn (?).

Serologische Tests bei IBD

Serologic tests are not helpful in managing IBD

Present; Inflammatory Bowel Disease 2002; 8:227-229

Serologic tests are helpful in managing IBD

Abreu; Inflammatory Bowel Disease 2002; 8:224-226

Serologische Tests bei IBD - 2

- ⌘ pANCA positiv in 60-70% der Patienten mit CU
positiv in 5-15% der Patienten mit M. Crohn
positiv in 5-10% der Patienten mit Non-IBD Colitis
- ⌘ ASCA positiv in 60-70% der Patienten mit mit M. Crohn
positiv in 10-15% der Patienten mit CU
positiv in 0-5% der Patienten mit Non-IBD Colitis

Serologische Tests bei IBD - 3

⌘ ASCA *pos* plus pANCA *neg* Spez: 92-97%
_____ Sens: 57%

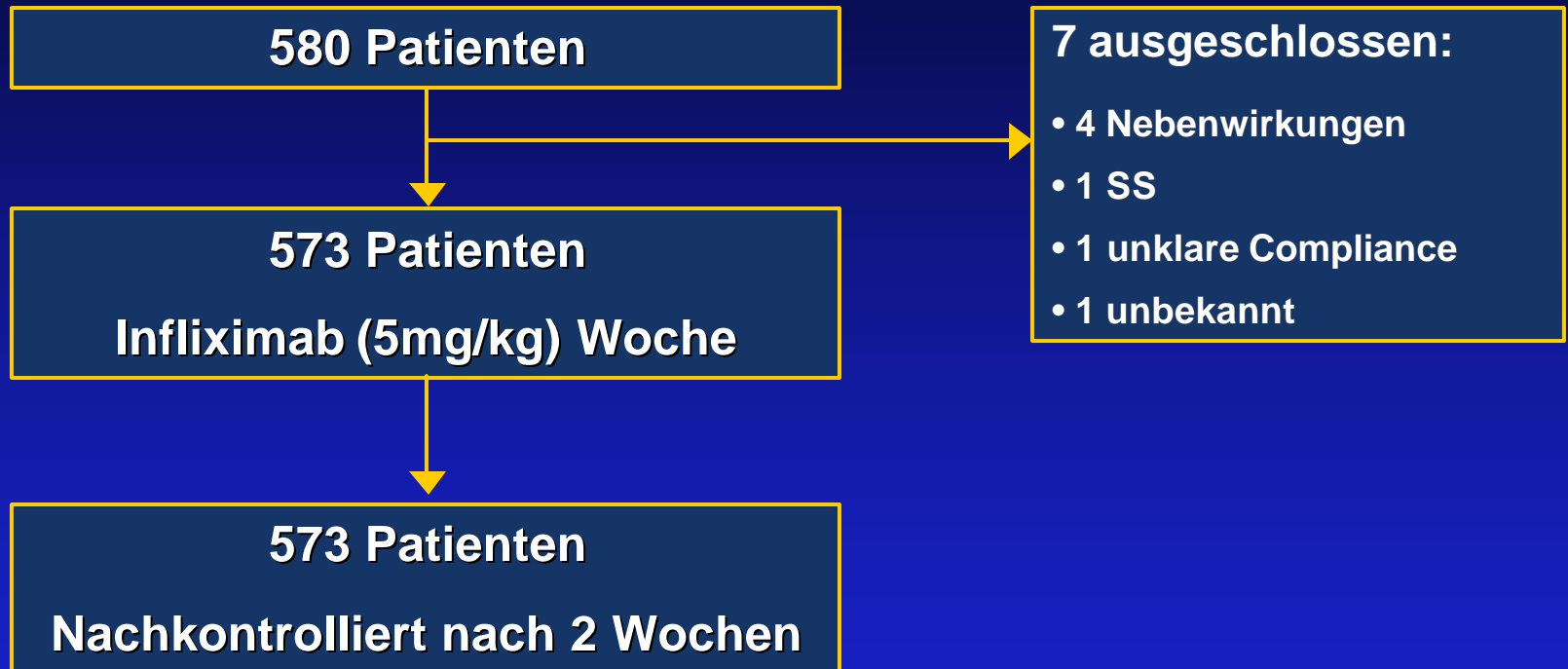
⌘ ASCA *neg* plus pANCA *pos* Spez: 97-100%
_____ Sens: 49-55%

Neues zu TNF α -AK-Therapien - 1

ACCENT-Studie mit Infliximab

Hanauer et al., Lancet 2002;359:1541-1549

Studienablauf - 1



Studien Ablauf - 1

Woche: 0

5 mg/kg, N=573

Wochen: 2, 6

Responders, N=335

Non-Responders, N=238

Placebo
N=110

5 mg/kg
N=113

5 mg/kg
N=112

Placebo
N=78

5 mg/kg
N=79

5 mg/kg
N=81

Wochen:
14, 22,
30, 38, 46

Placebo

5 mg/kg

10 mg/kg

Placebo

5 mg/kg

10 mg/kg

Daten Basis für primären Endpunkt

Behandlungsschemen

⌘ *Behandlung Gruppe 1*

Plazeboinfusion nach 2, 6 und dann alle 8 Wochen bis Woche 46

⌘ *Behandlung Gruppe*

Infliximab (5mg/kg) nach 2, 6 und dann alle 8 Wochen bis Woche 46

⌘ *Behandlung Gruppe 3*

Infliximab (5mg/kg) nach 2 und 6 Wochen, dann 10mg/kg Infliximab alle 8 Wochen bis Woche 4

Endpunkte:

Anzahl Patienten in Remission in Woche 30, nachdem sie in Woche 2 in Remission waren.

Zeitintervall bis zum Rezidiv über 54 Wochen nach anfänglicher Remission in Woche 2.

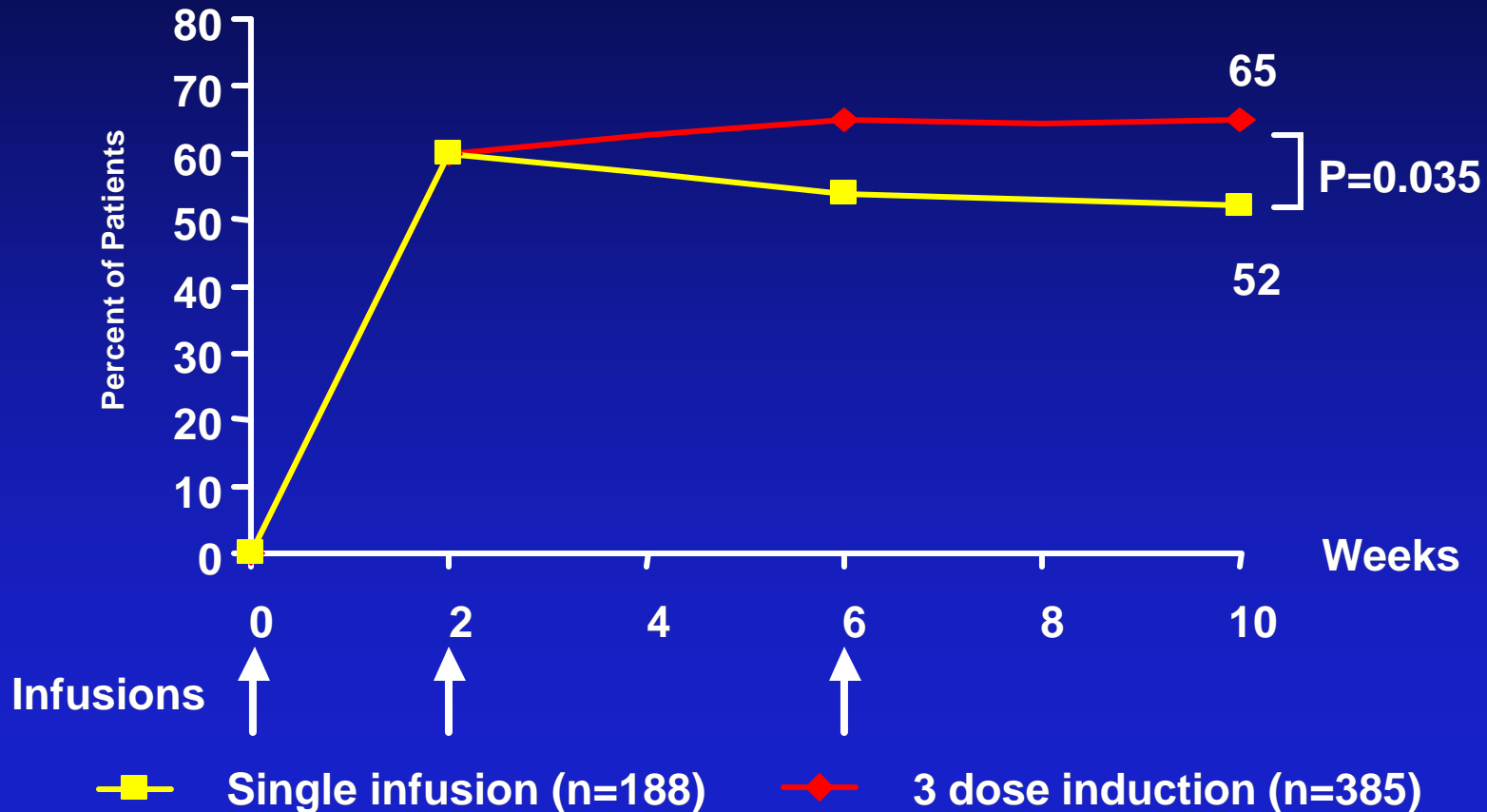
Demographische Angaben - 2

	Responder	Non-Responder	Alle Patienten
<i>Basis-Medikamente</i>			
5-ASA	288 (50%)	159 (47%)	129 (54%)
6 MP/Aza	144 (25%)	81 (24%)	63 (27%)
Methotrexat	23 (4%)	10 (3%)	13 (6%)
<i>Steroide</i>			
Jegliche Dosis	293 (51%)	175 (52%)	118 (50%)
> 20mg/Tag	93 (16%)	61 (18%)	32 (13%)

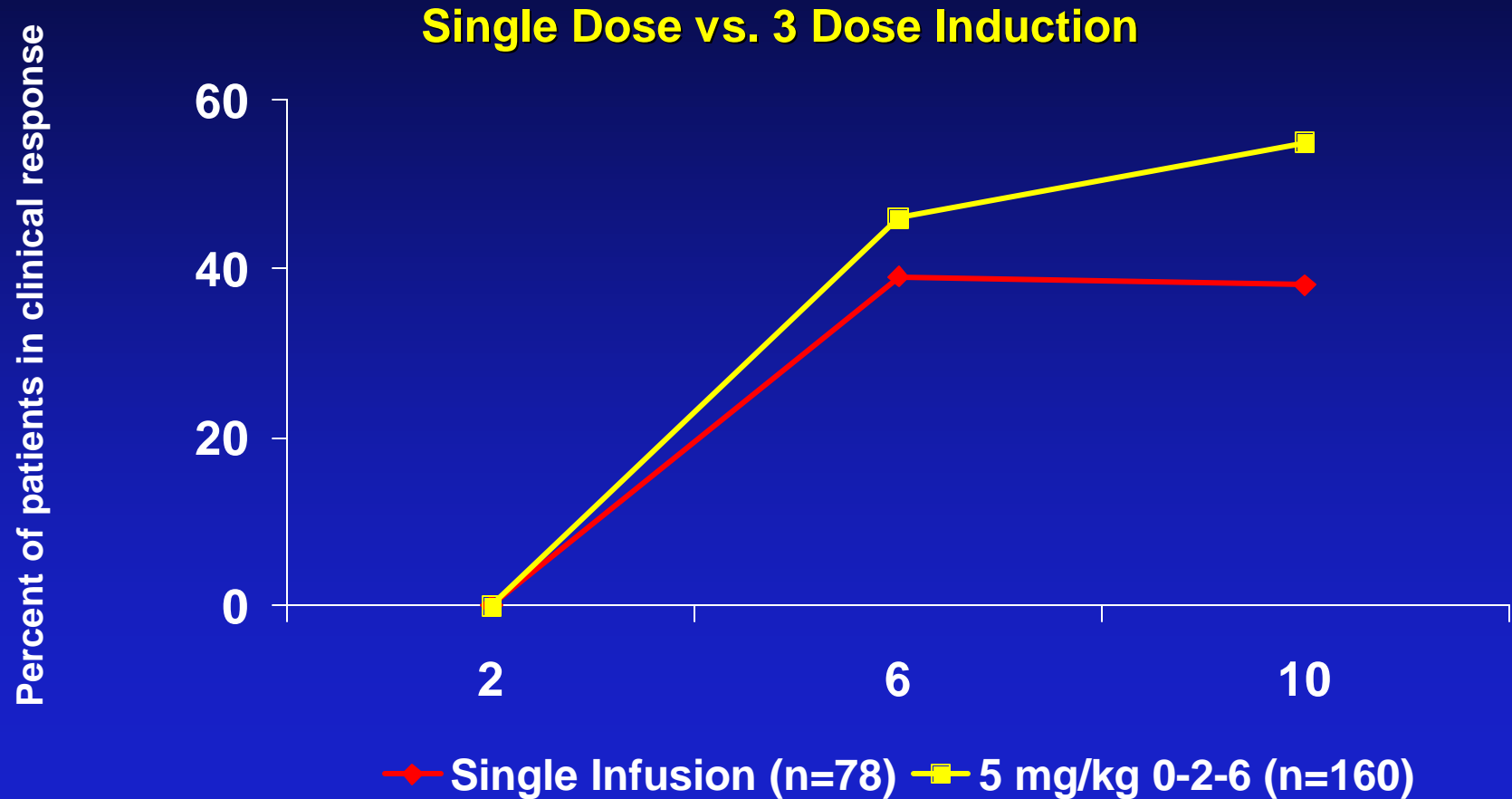
Alle Patienten (N=573)

Klinische Besserung bis Woche 10

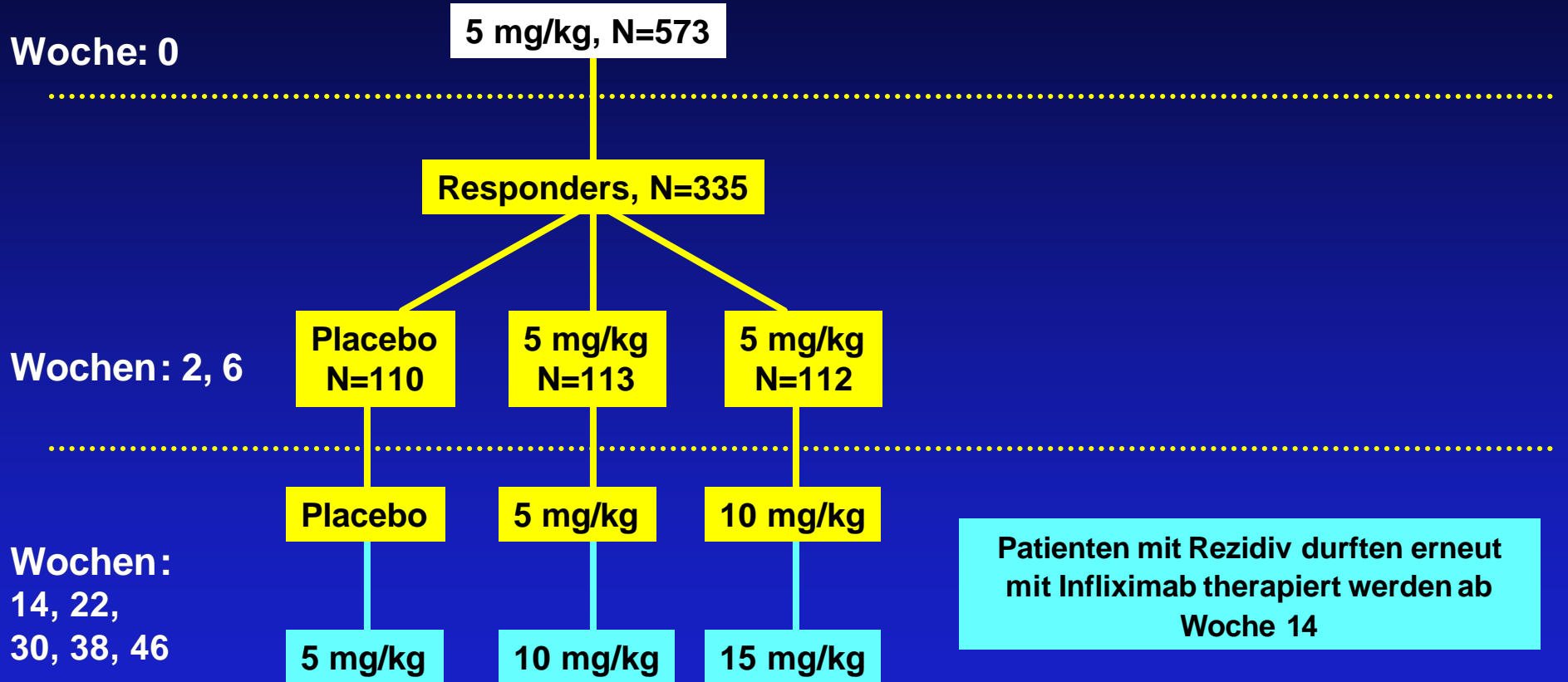
Single Dose vs. 3 Dose Induction



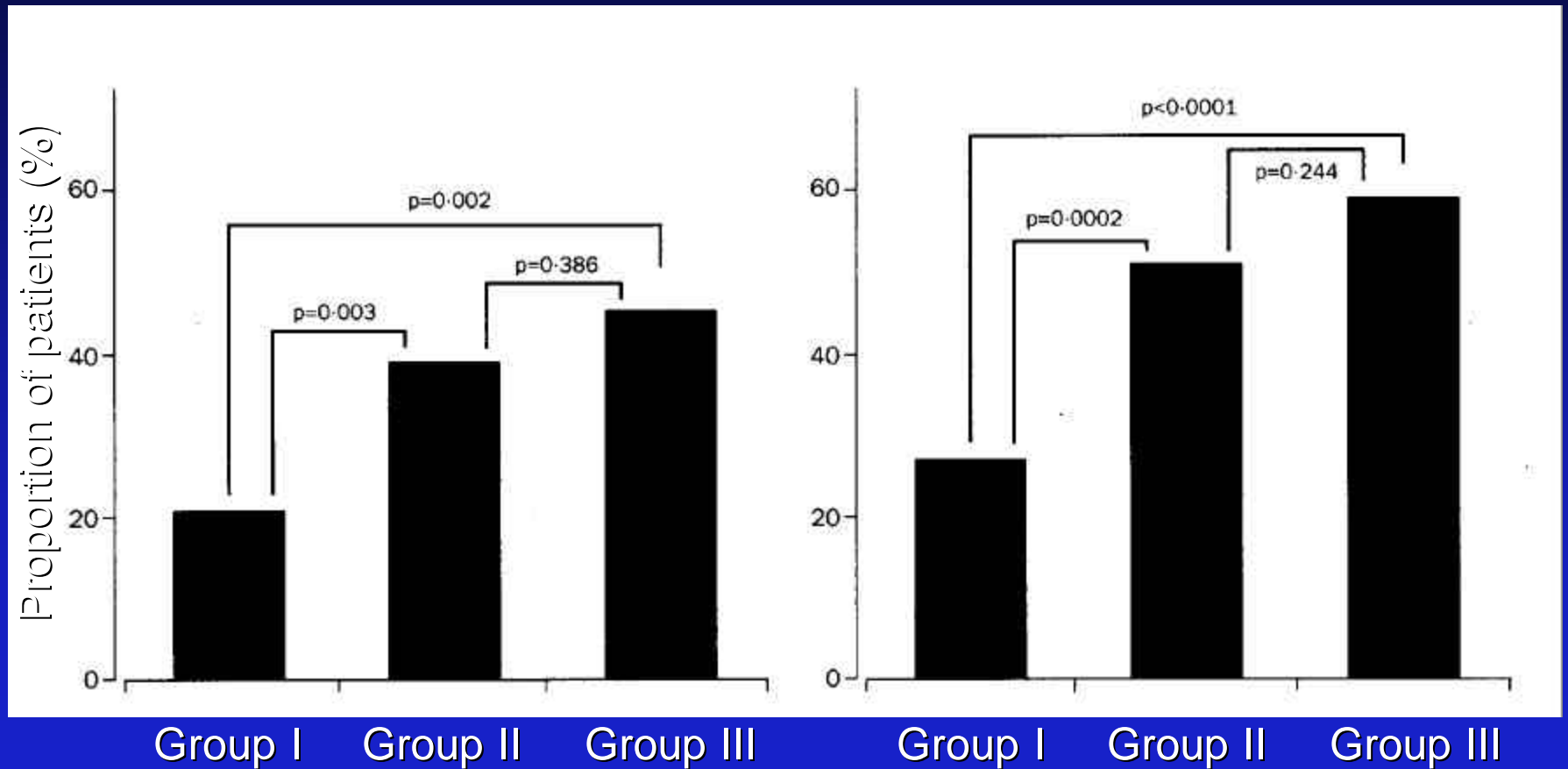
Woche 2 Non-responders (N=238):



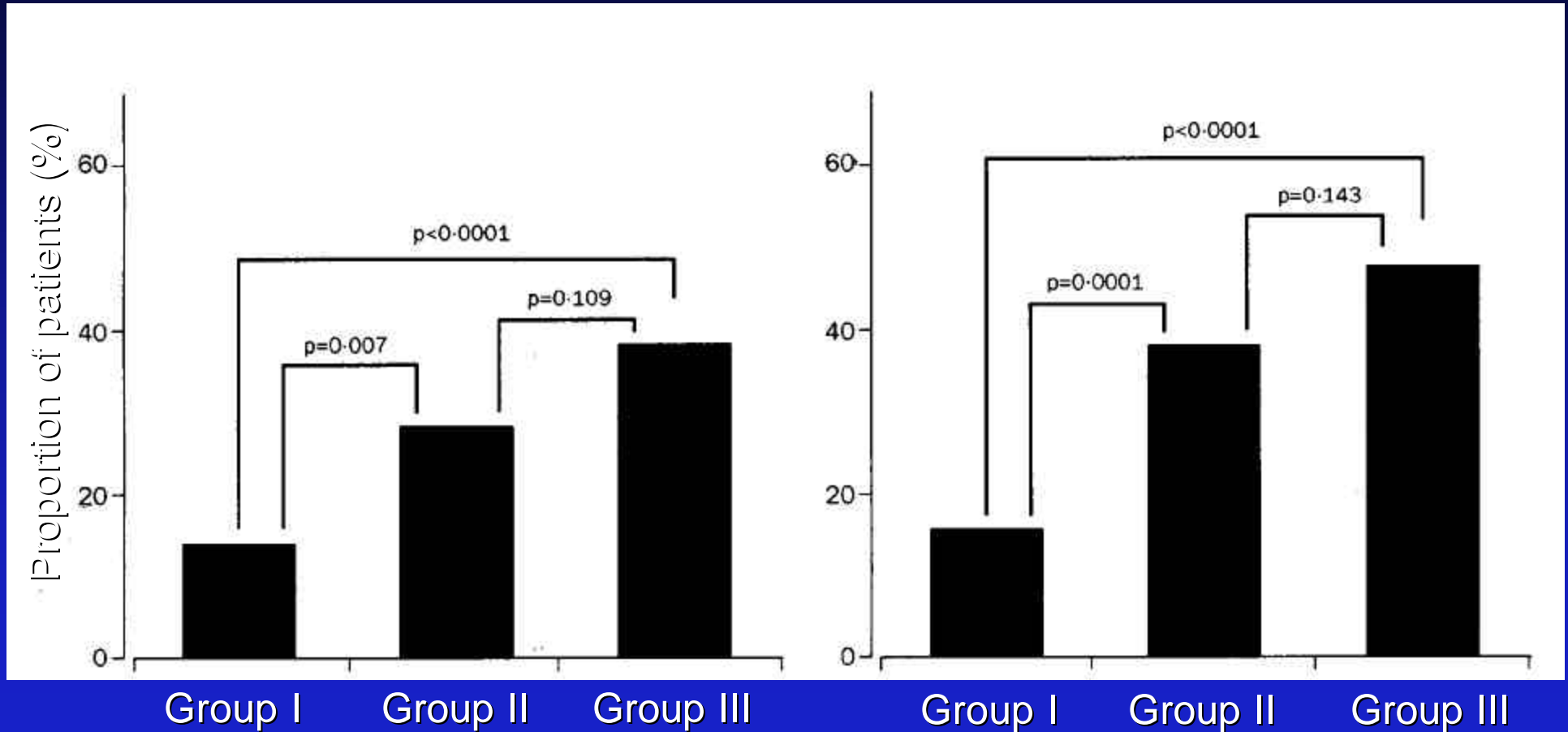
Studien Ablauf: Episodische Behandlung



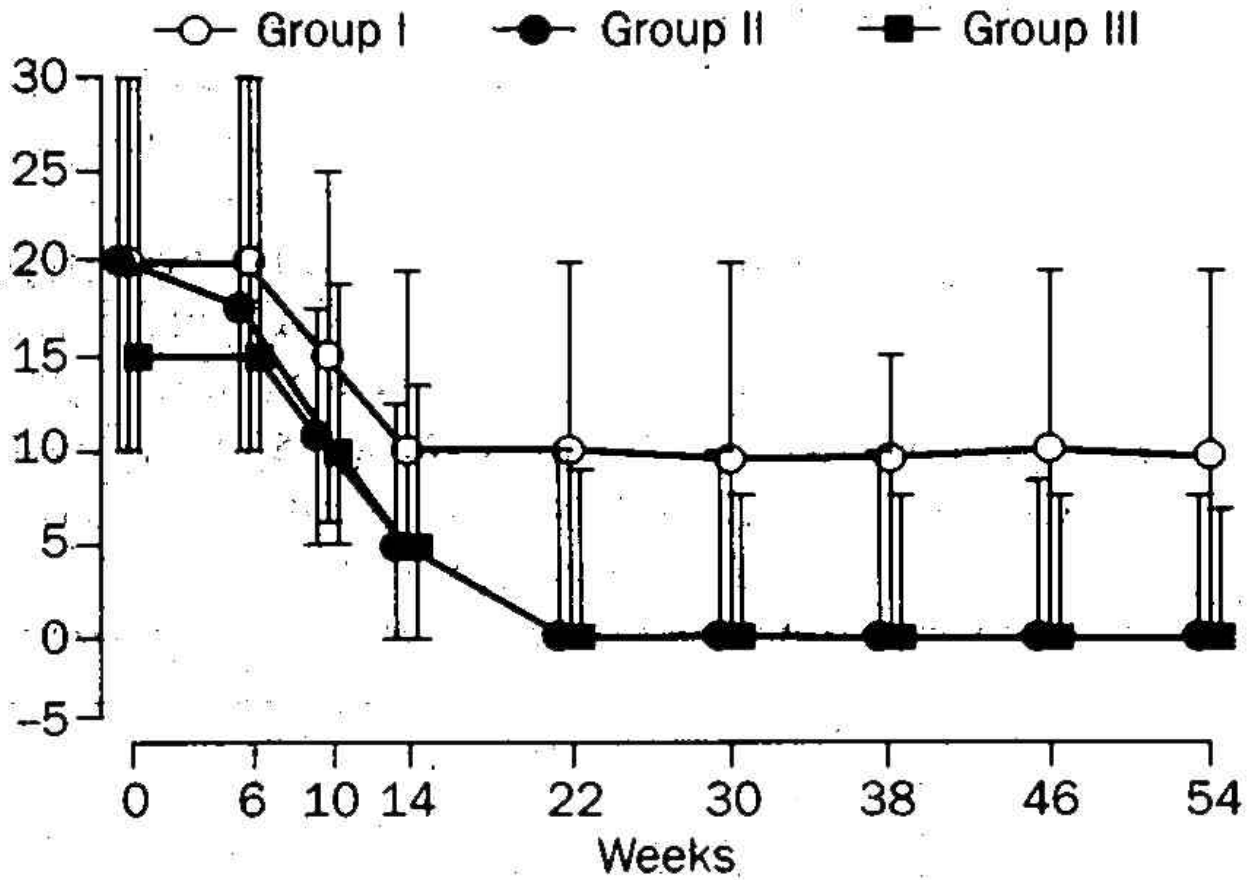
Week 30



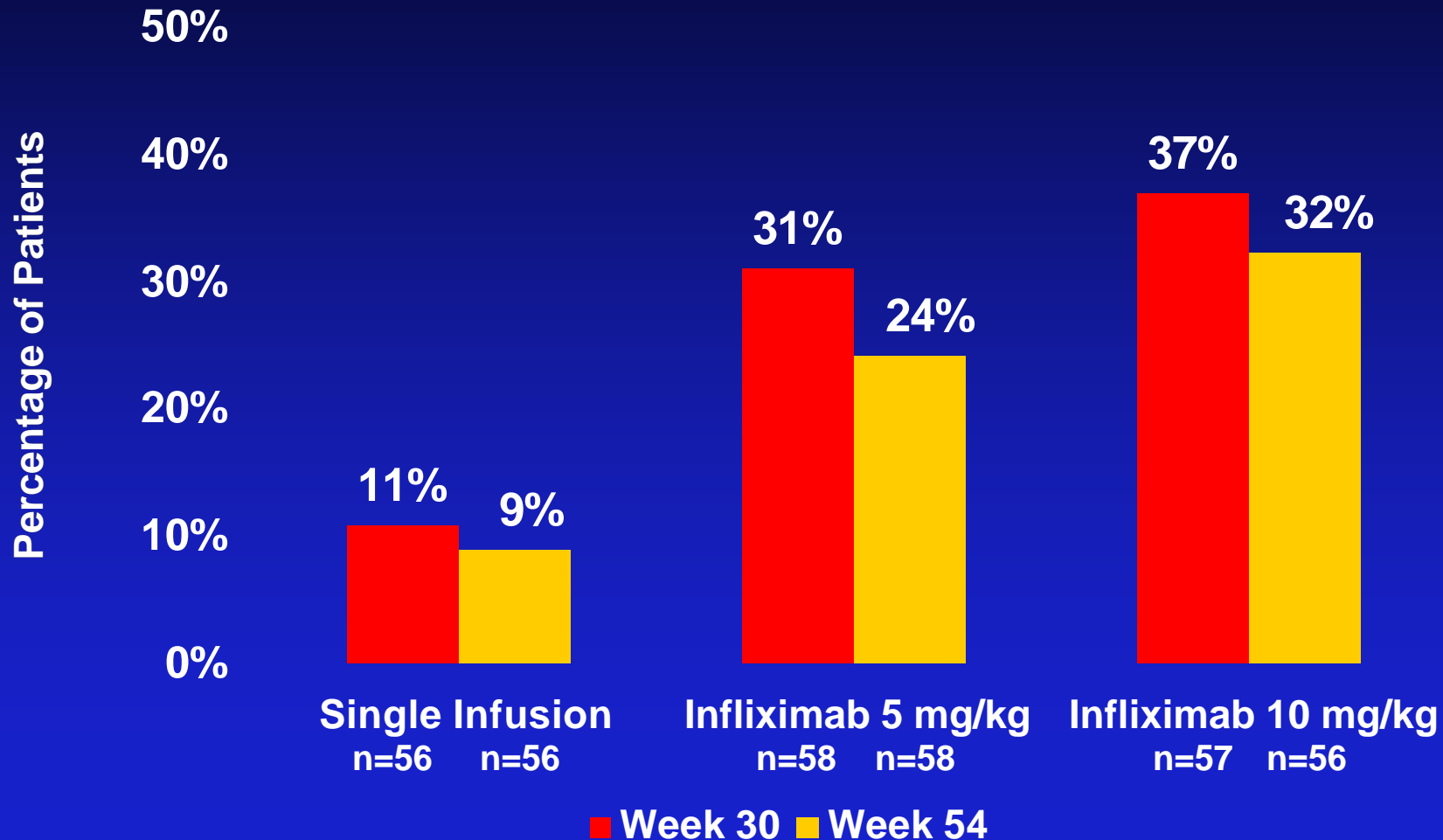
Week 54



Median corticosteroid dose (mg per day)



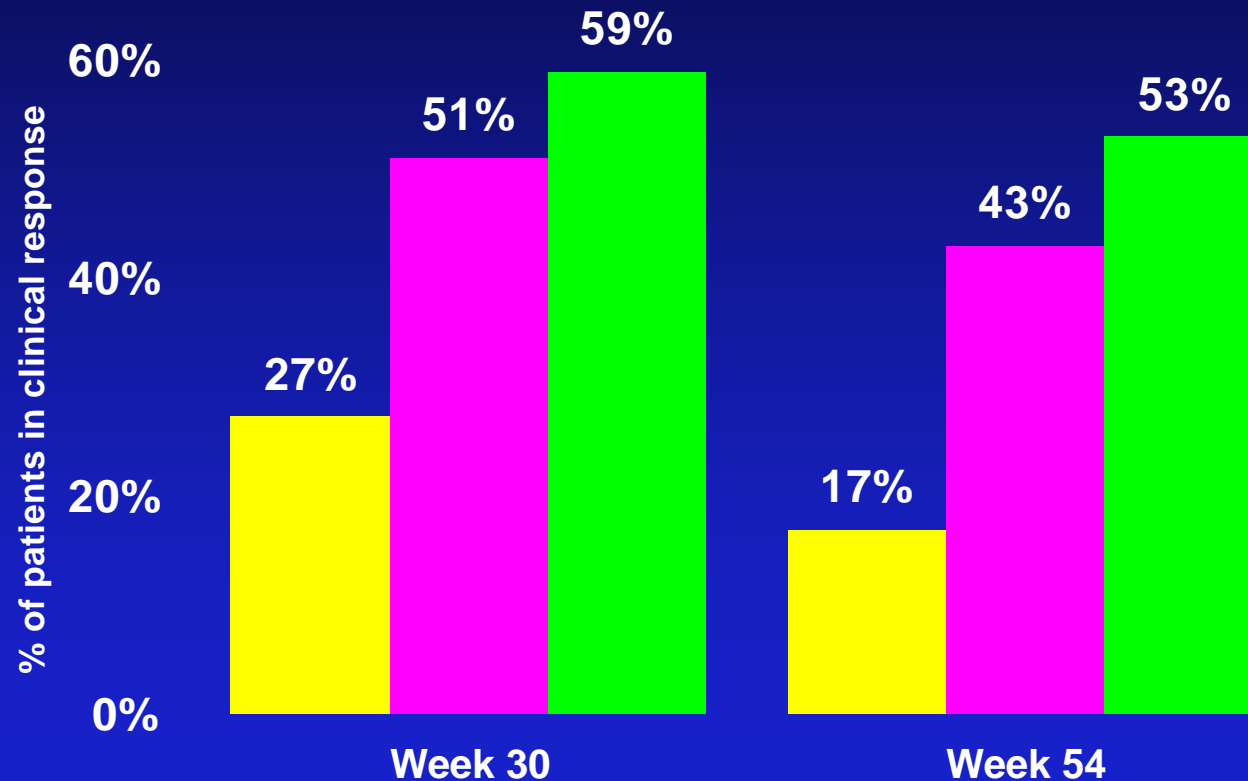
Sekundärer Endpunkt: In klinischer Remission & ohne Steroide



Sekundärer Endpunkt:

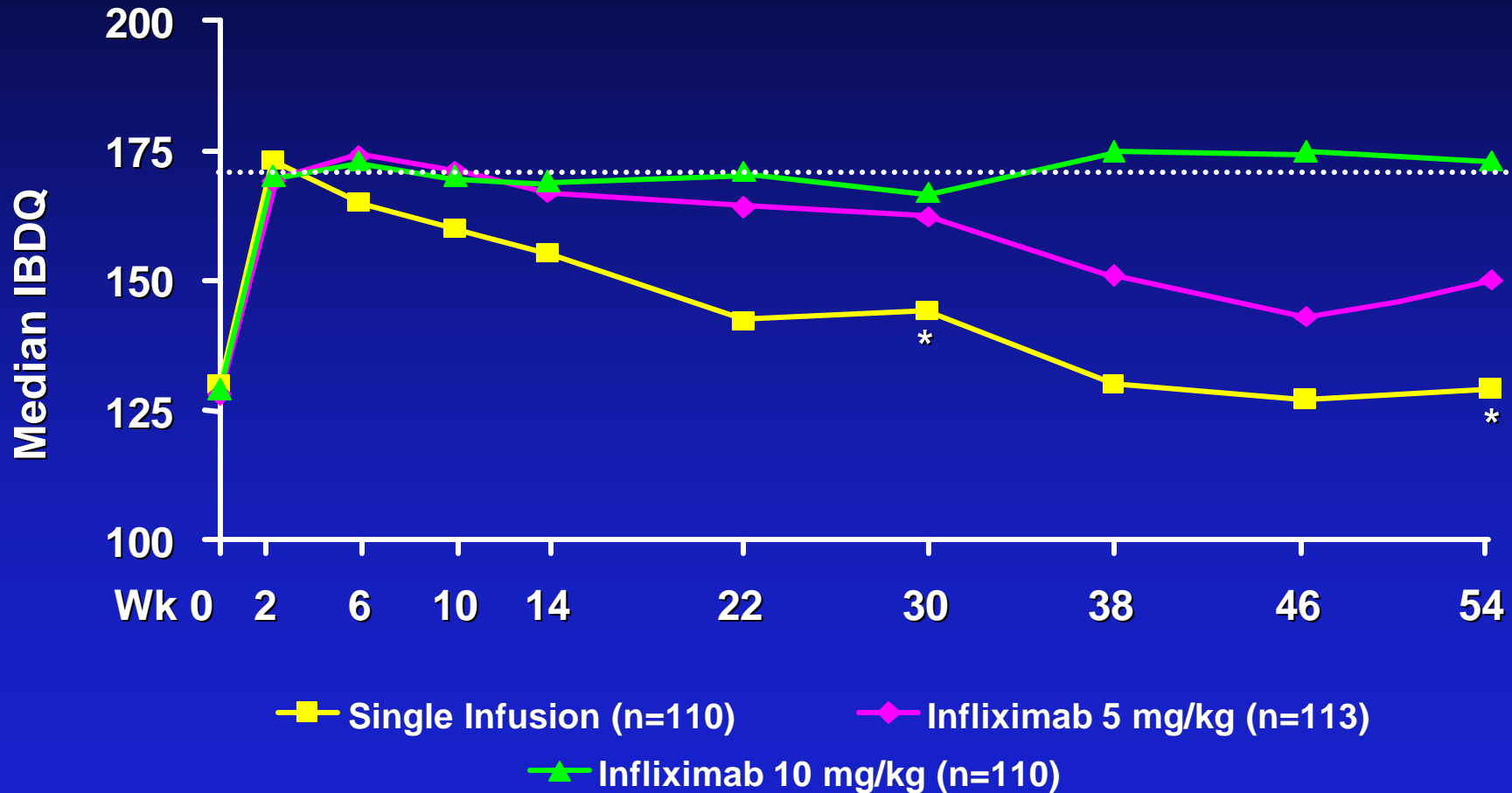
% Patienten in Remission zu bestimmten Zeitpunkten

■ Single Infusion (n=110) ■ Infliximab 5mg/kg (n=113) ■ Infliximab 10mg/kg (n=110)



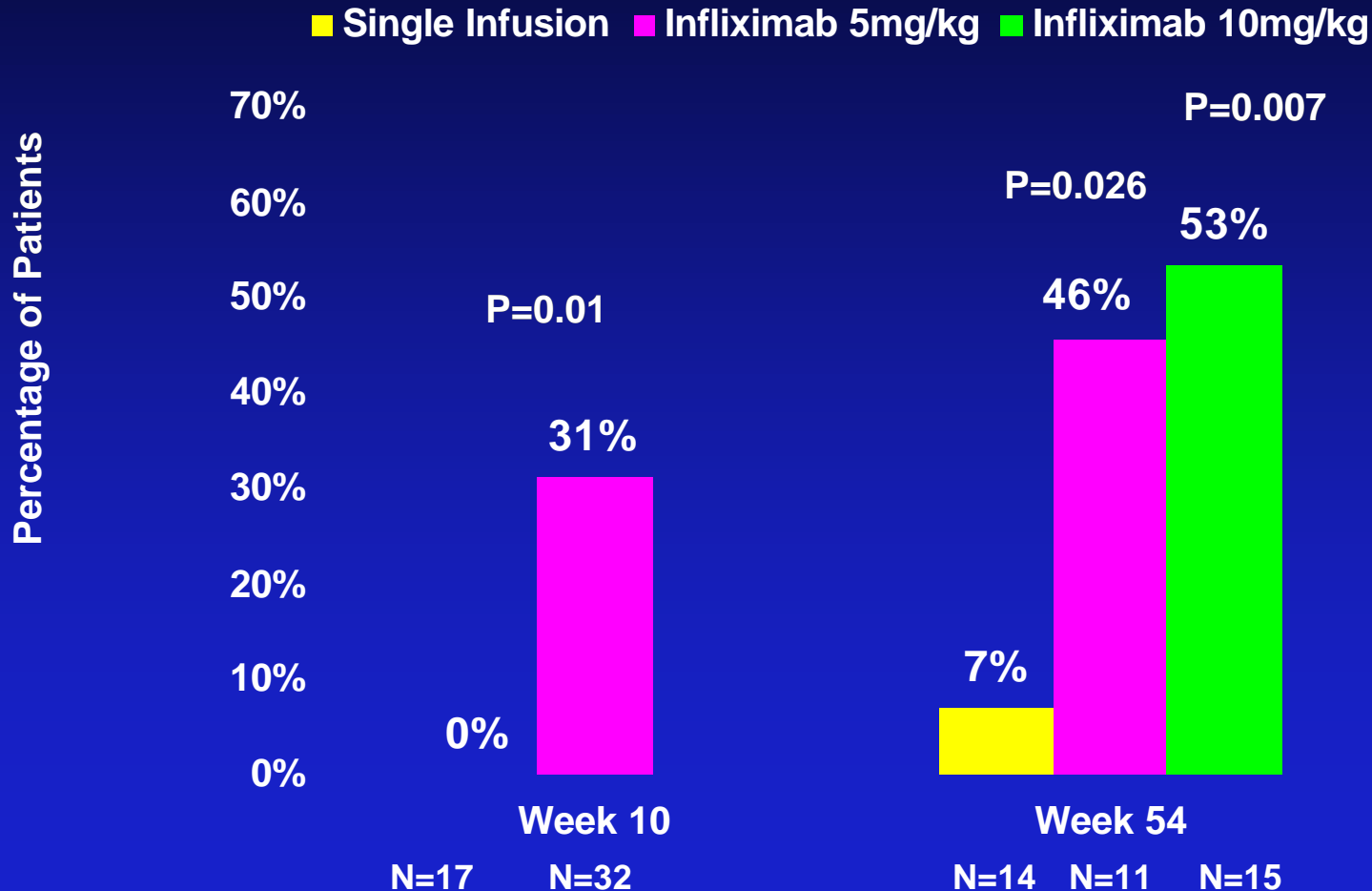
Sekundärer Endpunkt:

IBDQ bis Woche 54

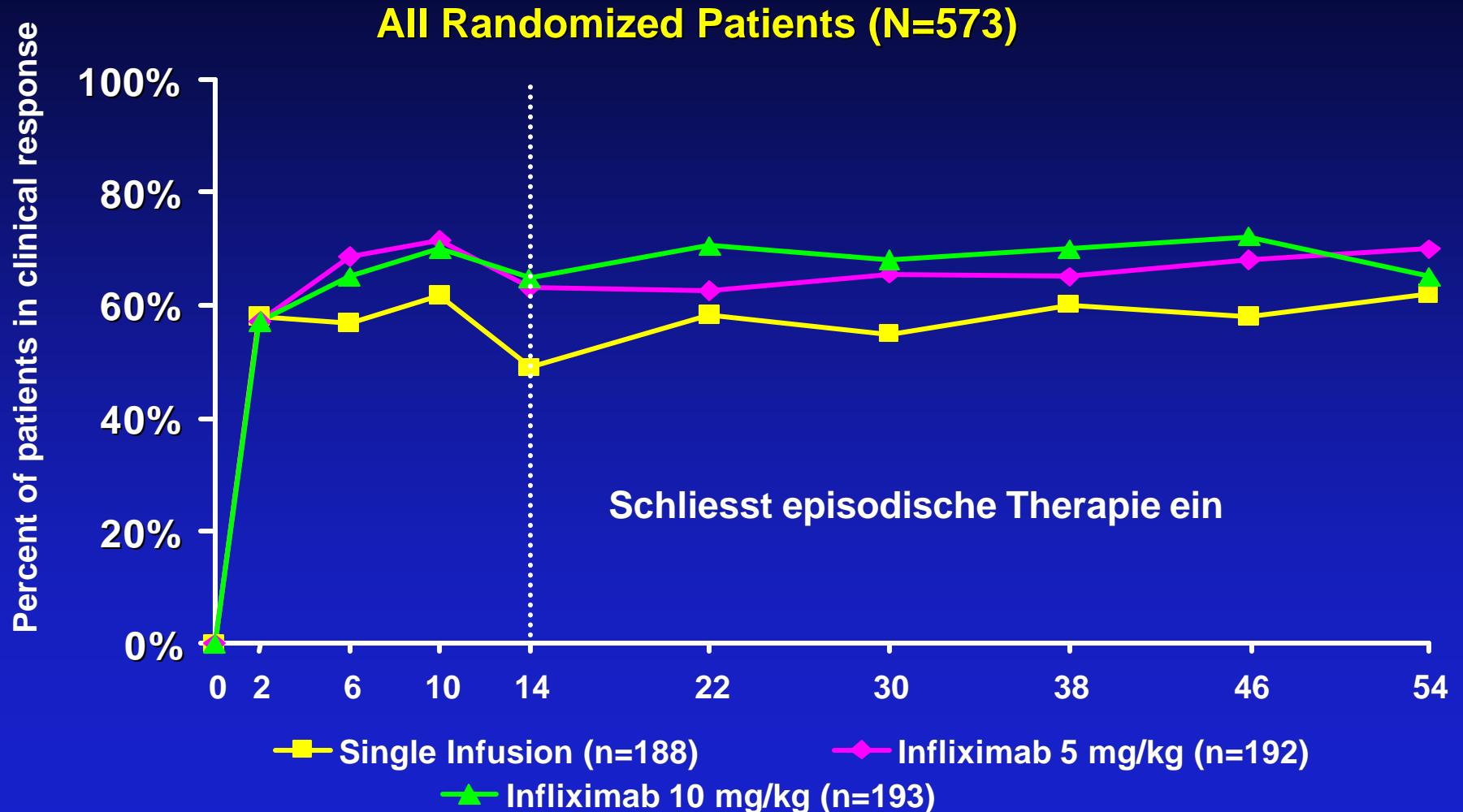


Endoskopische Sub-Studie

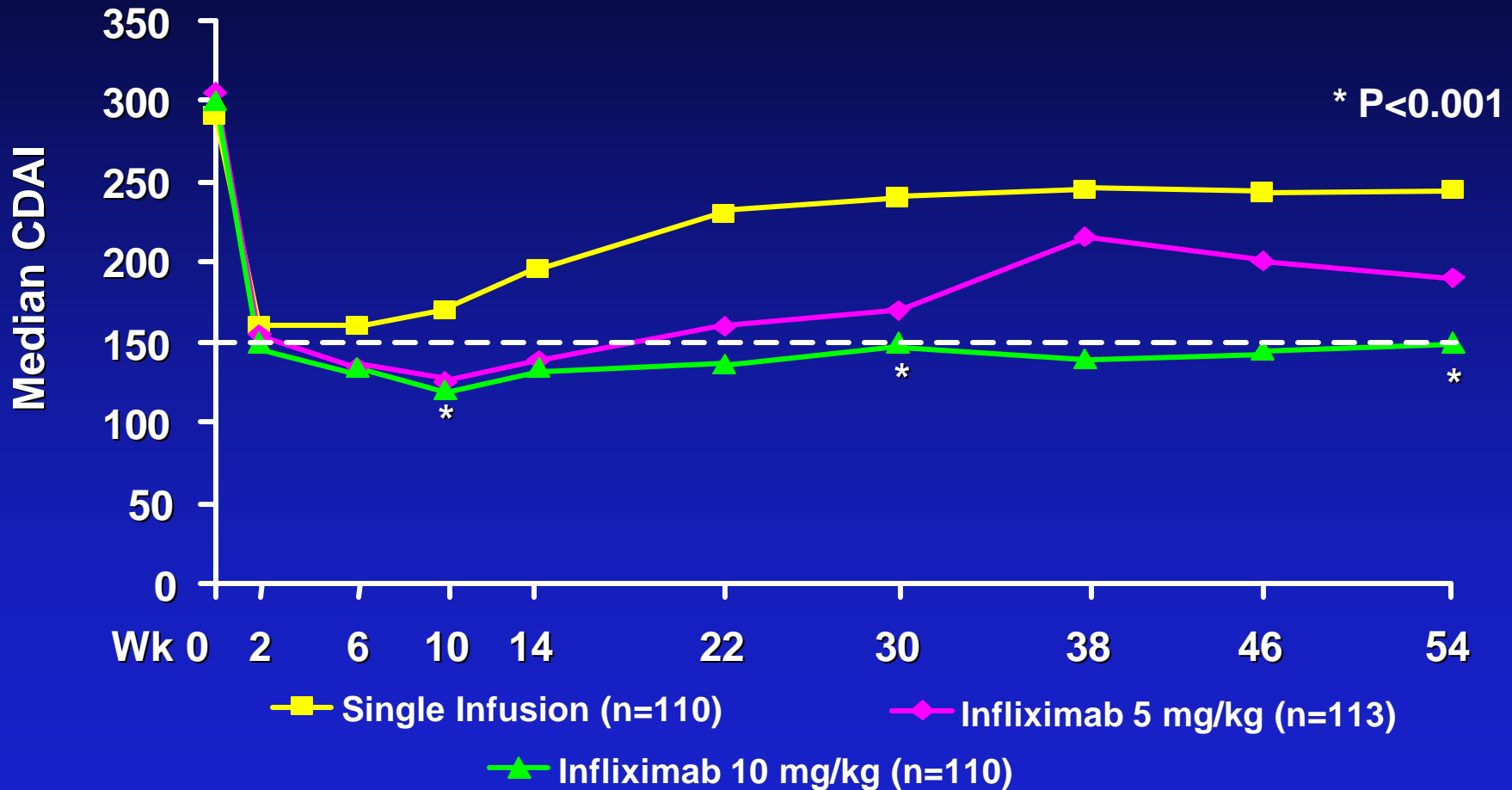
% Patienten mit geheilter Mucosa



Sekundärer Endpunkt: % Patienten in Remission über 54%



Sekundärer Endpunkt: CDAI bis Woche 54



* Statistically significant for 5 and 10 mg doses

Studienablauf: Episodische Behandlung bis Woche 30

Woche: 0

5 mg/kg, N=573

Responders, N=335

Non-Responders, N=238

Wochen: 2, 6

Placebo
N=110

5 mg/kg
N=113

5 mg/kg
N=112

Placebo
N=78

5 mg/kg
N=79

5 mg/kg
N=81

Wochen:
14, 22,
30, 38, 46

Placebo

5 mg/kg

10 mg/kg

Placebo

5 mg/kg

10 mg/kg

X

X

X

X

X

X

5 mg/kg

10 mg/kg

15 mg/kg

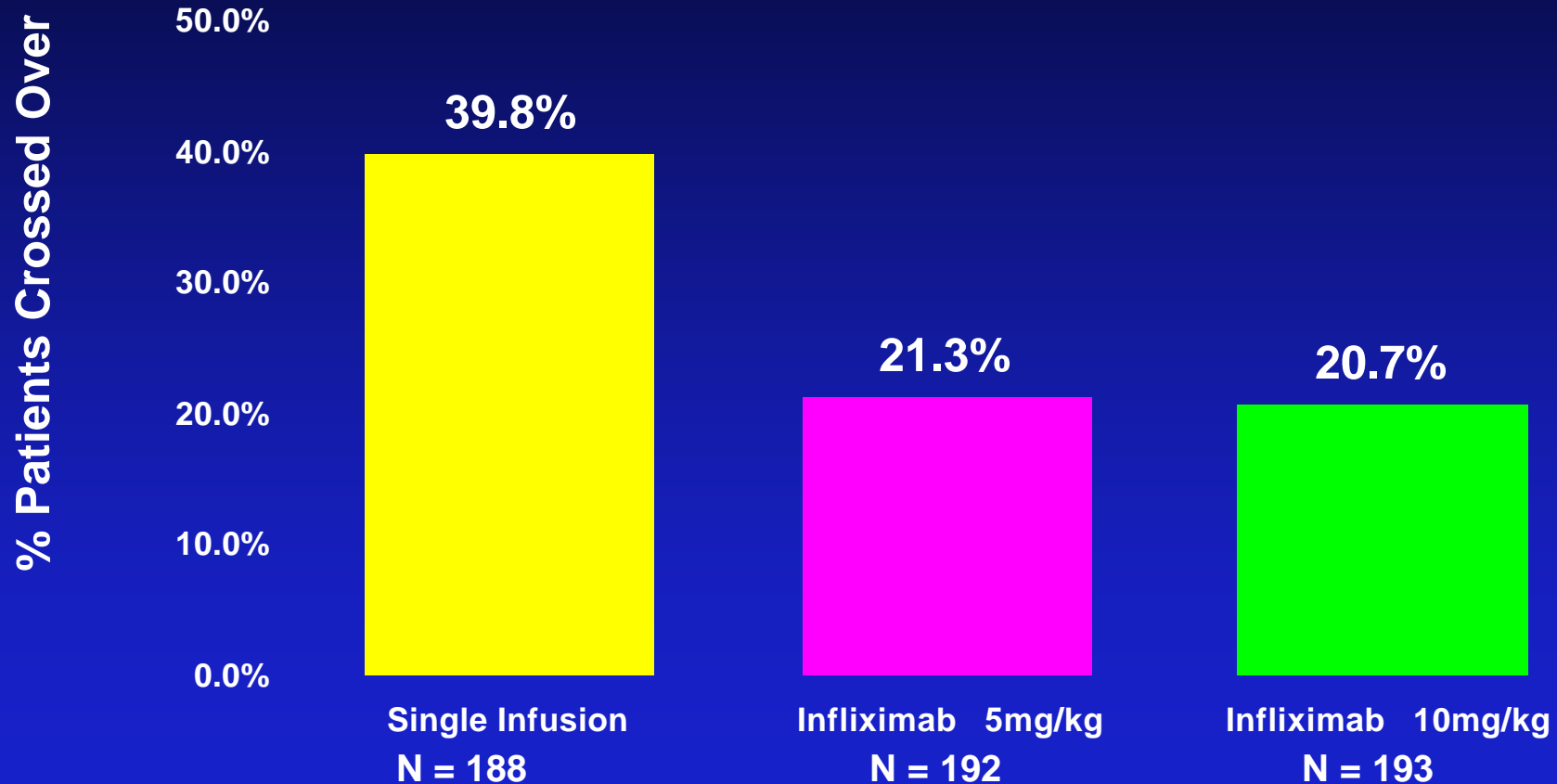
5 mg/kg

10 mg/kg

15 mg/kg

Crossed Over zu episodischer Behandlung bis Woche 30

Alle randomisierten Patienten



Resultate: Zusammenfassung -1

335 (58%) reagieren auf eine einmalige Infusion von Infliximab (5mg/kg) erfolgreich

Nach 30 Wochen waren:

23/110 (21%) Patienten in Remission (Gruppe 1)

44/113 (39%) (Gruppe 2)

50/112 (45%) (Gruppe 3)

Zeitintervall bis zum Rezidiv (Median)

> 38 Wochen (Gruppe 1)

> 54 Wochen (Gruppe 2 und 3)

Zusammenfassung -2

- ⌘ Repetitive Behandlung mit Infliximab erzeugt eine klinische Besserung in mehr als 60% der Patienten über 54 Wochen.
- ⌘ Infliximab erzeugt eine mucosale Abheilung nach 10 and 54 Wochen.
- ⌘ Infliximab-Therapie reduziert den Steroidbedarf.
- ⌘ Infliximab-Therapie ist weitgehend sicher.

TNF α -AK-Therapie und Lebensqualität - 1

Wirksamkeit von Infliximab auf Lebensqualität bei

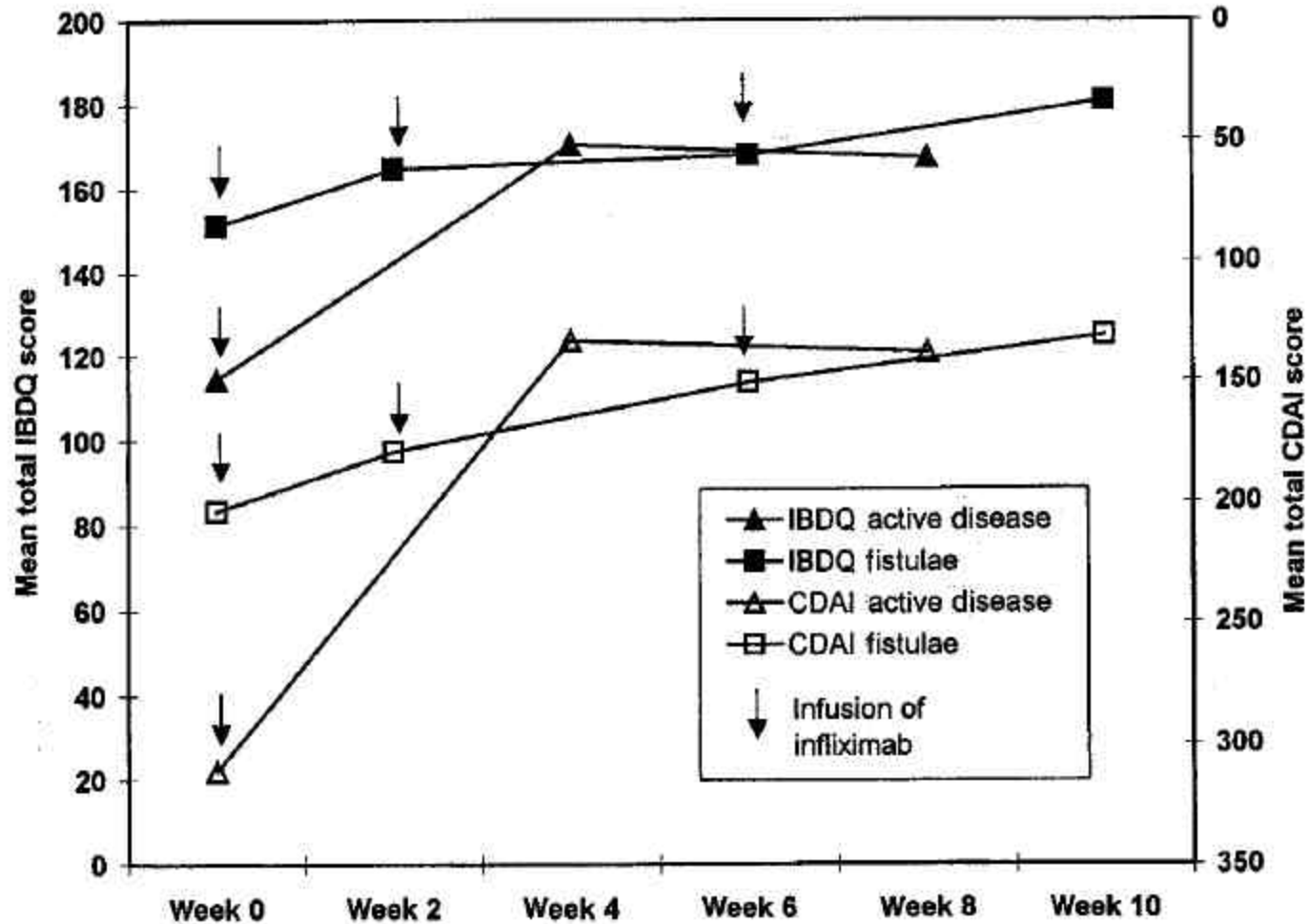
- aktivem M. Crohn

- M. Crohn mit Fistelbildung

Prospektive Beobachtung

- Therapie: Infliximab (5mg/kg), einmalig oder

- Infliximab (5mg/kg), 3 Infusionen



TNF α -AK-Therapie und Lebensqualität - 2

Infliximab verbessert die Lebensqualität bei Patienten mit M Crohn

Methotrexat bei IBD - 1

- ⌘ **Wirksamkeit bei M. Crohn und Colitis ulcerosa**
- ⌘ **Retrospektive Analyse der Krankengeschichten**
- ⌘ **48 Patienten mit M. Crohn, 22 mit Colitis ulcerosa**

Methotrexat bei IBD - 2

⌘ Wirkungsmechanismen

Hemmung des Folsäuremetabolismus

Hemmung von IL-2 Rezeptoren

Hemmung der Produktion von IL-6, IL-8, Leukotrien B4

⌘ Wirksamkeit bei M. Crohn dokumentiert, aber bei CU ??

Methotrexat bei IBD - 3: Wirksamkeit

→ Durchschnittliche Therapiedauer; 17 Monate

→ Durchschnittliche Dosis: 20 mg pro Woche (teils oral, teils im)

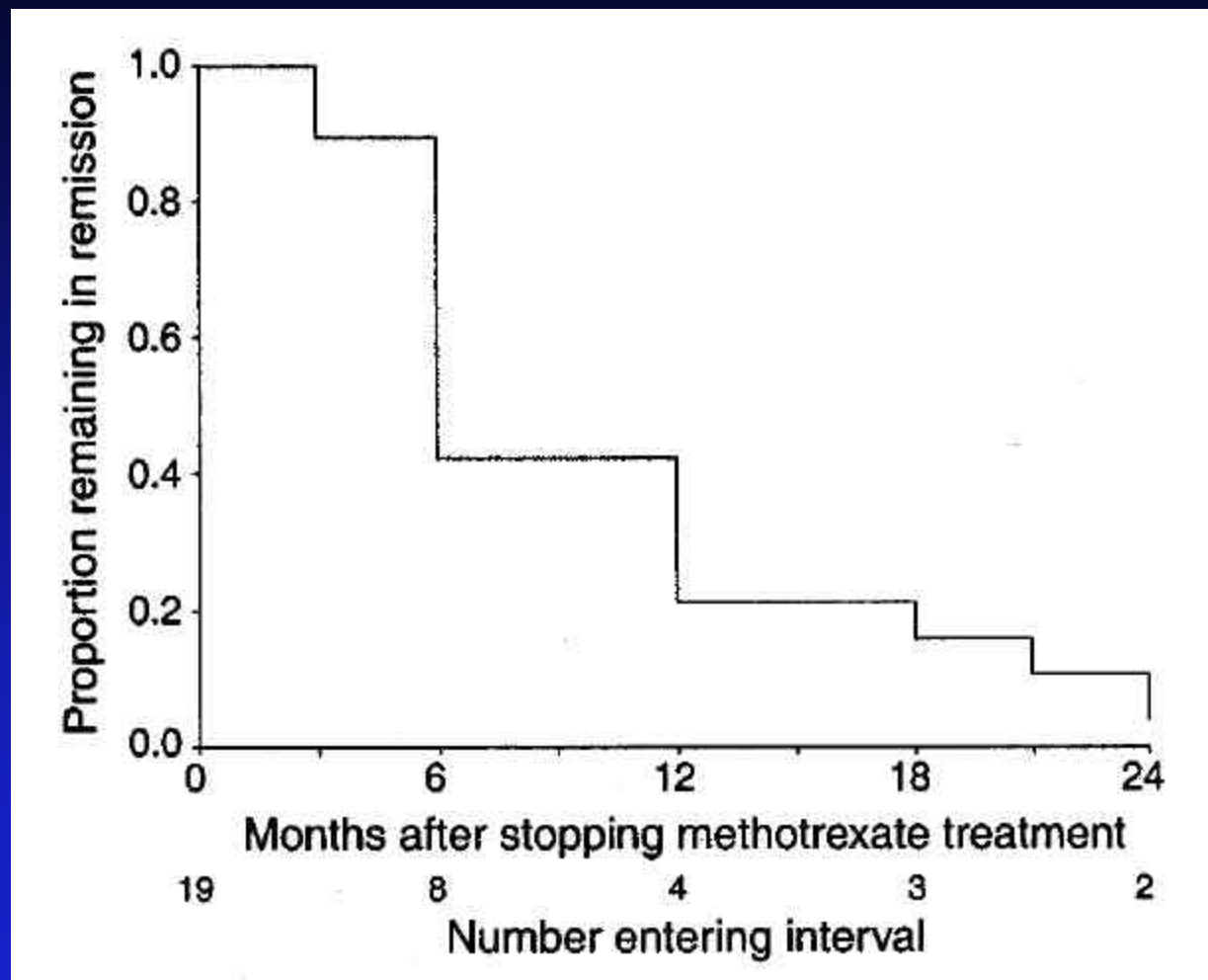
Remissionsraten für Patienten, welche > 3 Monate Behandlung (Life-table Analysis); 34/55 Patienten

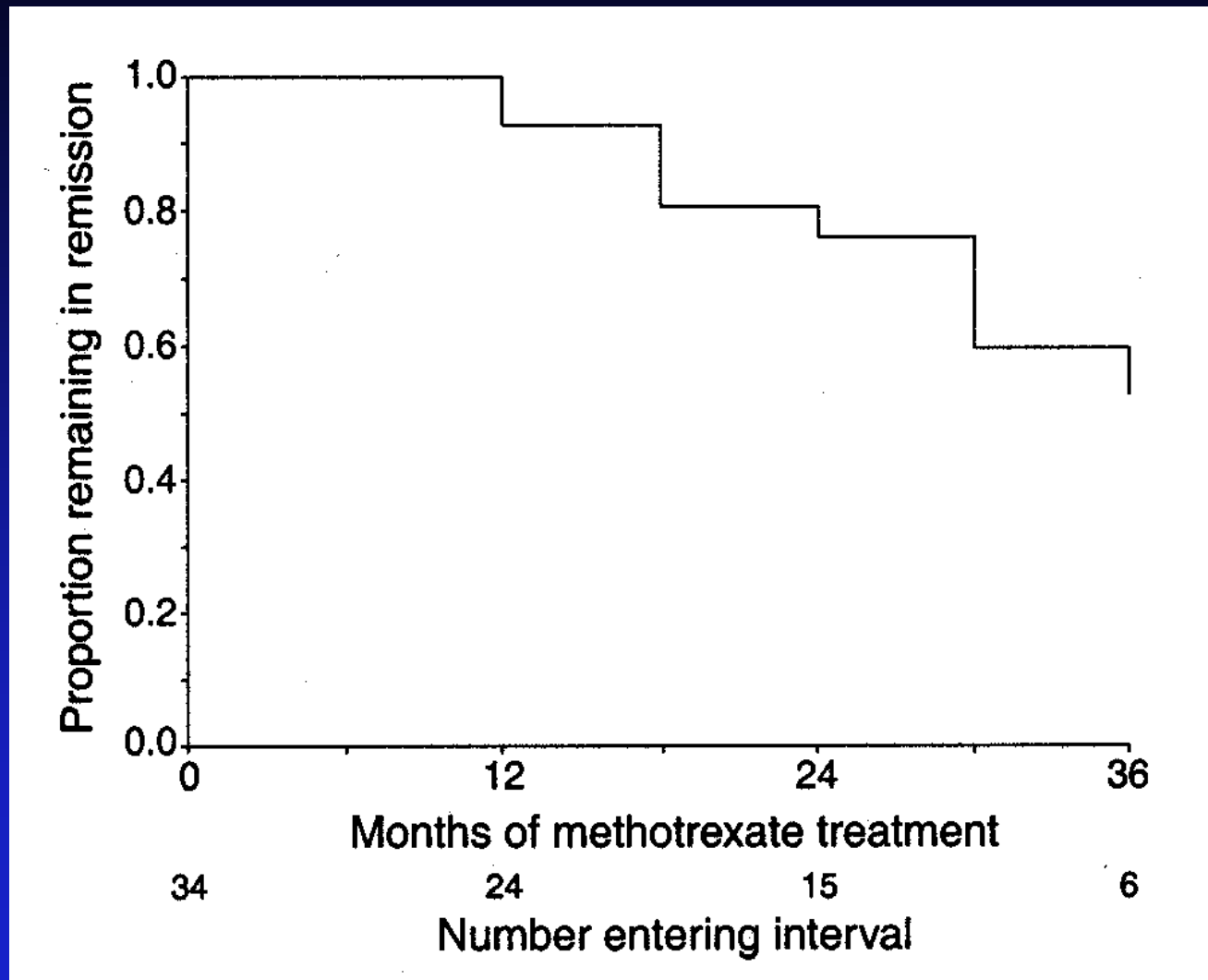
12 Monate	90%
24 Monate	73%
36 Monate	51%

Methotrexat bei IBD- 4: Wirksamkeit

Wahrscheinlichkeit in Remission zu bleiben, wenn
Behandlung gestoppt:

6 Monate	42%
12 Monate	21%
18 Monate	16%





Fazit Langzeitwirkung Methotrexat

- ⌘ Methotrexat ergibt akzeptable Remissionsraten in der Langzeitbehandlung von Patienten mit IBD.
- ⌘ Die Behandlung ist wirksam bei Patienten mit M. Crohn *UND* mit Colitis ulcerosa.
- ⌘ Nach Absetzen der Therapie sind Rezidive häufig.
- ⌘ Methotrexat ist eine Alternative für Patienten mit IBD, die Azathioprin nicht tolerieren oder auf Azathioprin nicht ansprechen.

Orales Beclometason bei aktiver Colitis ulcerosa

⌘ Doppelblinde, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie zur Behandlung einer akuten linksseitigen CU

⌘ Therapiedauer : 4 Wochen

⌘ Therapie :

3.2g 5-ASA plus 5 mg Beclometason Dipropionat (BDP) pro Tag (N= 58)

vs

3.2g 5-ASA plus Plazebo (N=61)

Orales BDP bei aktiver Colitis ulcerosa - 2

* = $p < 0.01$ vs BDP

	BDP	Plazebo
Remission nach 4 W	58.6%	34.4%*
DAI Score nach 4 W	2.6±2.6	3.4±2.2*

Orales BDP bei aktiver Colitis ulcerosa - 3

- ⌘ Orales BDP in Kombination mit 5-ASA ist wirksamer als 5-ASA allein zur Behandlung der akuten linksseitigen CU.

Natalizumab bei Colitis ulcerosa

- ⌘ Offene Pilotstudie mit Natalizumab, einem humanisierten AK gegen alpha-4 Integrin bei 10 Patienten mit CU
- ⌘ Therapiedauer : einmalige IV-Applikation (3mg/kg KG)
- ⌘ Endpunkte :
Score nach 2 Wochen, CRP Verlauf, QoL

Fazit: Natalizumab bei Colitis ulcerosa

- ⌘ Interessante Pilotstudie.
- ⌘ Dose finding?
- ⌘ Plazebo-kontrollierte Studie notwendig!!

Gordon et al., Aliment Pharmacol Ther 2002; 699-705

Essentielle Fettsäuren bei Colitis ulcerosa

⌘ Doppelblinde, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit CU in Remission

⌘ Therapiedauer : 12 Monate

⌘ Therapie :

Gamma-Linoleinsäure, 1.6g plus Eicosapentanoinsäure, 270 mg plus Dokosahexonoinsäure, 45 mg pro Tag

vs Plazebo (Sonnenblumenöl 500mg pro Tag)

Essentielle Fettsäuren bei Colitis ulcerosa - 2

⌘ 63 wurden randomisiert, 31 Patienten EFS, 32 Plazebo

→ Rezidivraten nach 12 Monaten

⌘ 38% für Plazebo

55% Essentielle Fettsäuren (NS)

Essentielle Fettsäuren bei Colitis ulcerosa - 3

- ⌘ Diätetische Supplementation von freien essentiellen Fettsäuren hat keinen Einfluss auf die Rezidivrate bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Knochendichte bei M. Crohn Langzeitverlauf nach Pred, Bud oder nichtsteroidaler Therapie

Prospektive Erfassung der Knochendichte über 2 Jahre

⌘ Prednison (m 10.5 mg) :	N = 45
⌘ Budesonid (m 8.5 mg) :	N = 48
⌘ Nichtsteroid. Therapie:	N = 45

Knochendichte bei M. Crohn Langzeitverlauf nach Pred, Bud oder nichtsteroidaler Therapie- 2

⌘ Mittlere Knochendichte in LWS nach 1 Jahr

Pred - 0.61% (p<0.001 vs Baseline)

Bud - 2.36% (NS)

NS Therapie - 0.09% (NS)

⌘ Mittlere Knochendichte in LWS nach 2 Jahren

Pred - 0.36% (p<0.001 vs Baseline)

Bud - 2.94% (NS)

NS Therapie - 1.05% (NS)

Knochendichte bei M. Crohn Langzeitverlauf nach Pred, Bud oder nichtsteroidaler Therapie- 2

- ⌘ Mehr Patienten mit Knochenverlust $> 2\%$ pro Jahr in der Bud-Gruppe als in der NS-Gruppe ($p < 0.001$) oder der Pred-Gruppe ($p < 0.05$)**
- ⌘ Kein Unterschied zwischen Pred-Gruppe und NS-Therapie-Gruppe**

Fazit: Knochendichte im Langzeitverlauf

- Patienten mit M. Crohn unter Langzeittherapie mit kleinen Dosen von Pred zeigen wenig Veränderungen in der Knochendichte.
- Budesonidtherapie ist mit einem signifikanten Knochenverlust assoziiert.
- Budesonid zeigt keinen Vorteil gegenüber niedrig-dosiertem Pred zur Bewahrung der Knochen dichte.

Osteoporose bei IBD

- ⌘ Calcium, Vitamin D, Fluor oder alles ?
- ⌘ Ziel: Bedeutung der Fluorsupplementation eruieren
- ⌘ Design: Prospektive, plazebo-kontrollierte, randomisierte, Doppelblindstudie mit 2 parallelen Gruppen

Osteoporose bei IBD - 2

45 Patienten mit Fluor

49 Patienten mit Plac

→ Alle Patienten erhielten pro Tag 1 g Calcium plus 800 IU Vitamin D; die Dosis von Fluor betrug 150 mg

Osteoporose bei IBD - 3

⌘ Verlaufparameter: Vergleich der Knochendichte Monat 0 und 12

→ Wirbelsäule

Fluor + 4.8 ± 5.6%

Plaz + 3.2 ± 3.8%

→ Die Knochendichte nahm in beiden Gruppen signifikant ($p < 0.001$) zu; kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

Fazit: Calcium, Vitamin D und Fluorsupplementation bei IBD

- Calcium und Vitamin D erhöhen die Knochendichte bei Patienten mit IBD und Zeichen einer Osteoporose.
- Zusätzliche Gabe von Fluor hat keinen weiteren Benefit.