



IBDnet Nurse Webinars

Sponsor principal



MODUL 6

7. SEPT 2023

16h30–17h30

Sponsors



Programm: Module 6

Donnerstag, 7. September 2023

BERN

16.30–17.30 **MODUL 6**

**Konventionelle Therapien: Survival Kit für
medizinisches Assistenzpersonal**

Benjamin Misselwitz
Niklas Krupka

Herzlichen Dank an unsere Sponsoren!

Hauptsponsor



Sponsoren

abbvie

iQONE
HEALTHCARE SWITZERLAND

janssen

 **Pfizer**

SANDOZ A Novartis
Division

 **Takeda**

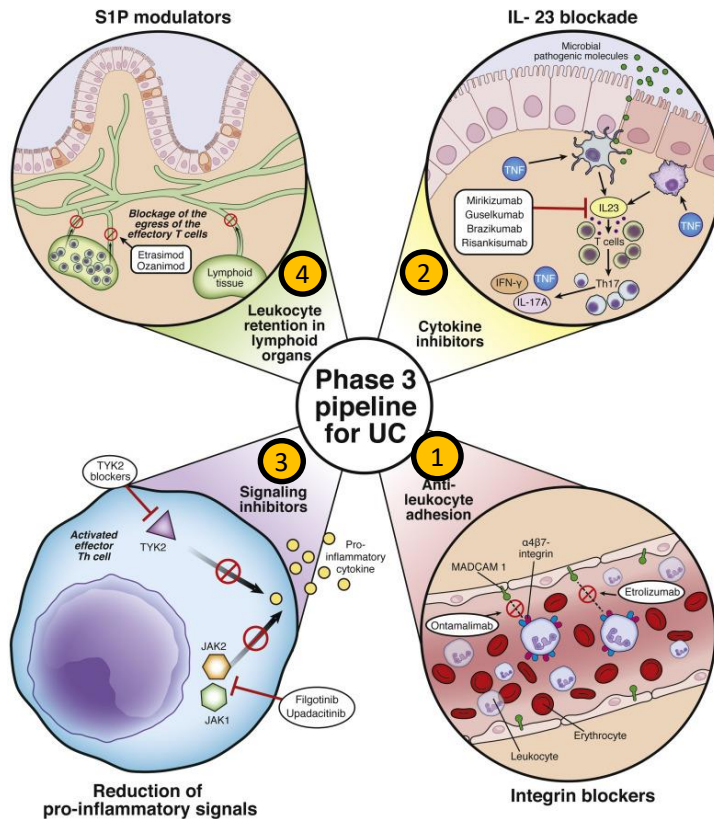
Konventionelle und fortgeschrittene Therapien

Konventionelle Therapien

VS.

Fortgeschrittene Therapien
«advanced therapies»

Fortgeschrittene Therapien



- (1) Integrin-Blockade**
anti-adhesion, prevents «homing» into the gut
- **Vedolizumab**
- (2) Zytokine-Blockade**
- Tumor-Nekrose Faktor Blockade
 - **Infliximab**
 - **Adalimumab**
 - **Golimumab** (UC)
 - **Certolizumab** (CD)
 - Interleukin 12/23 Blockade
 - **Ustekinumab**
 - Interleukin 23 Blockade
 - **Guselkumab**
 - **Risankizumab**
 - **Mirikizumab**
- (3) Signal Blockade (JAK)**
- **Tofacitinib**
 - **Upadacitinib**
 - **Filgotinib**
- (4) S1P Modulatoren**
- **Ozanimod**
 - **Etrasimod**

Monoklonaler Antikörper (i.v., s.c.) = Biologikum
Chemische Komponente (p.o.) = «small molecule»

Konventionelle Therapien

Konventionelle Medikamentengruppen

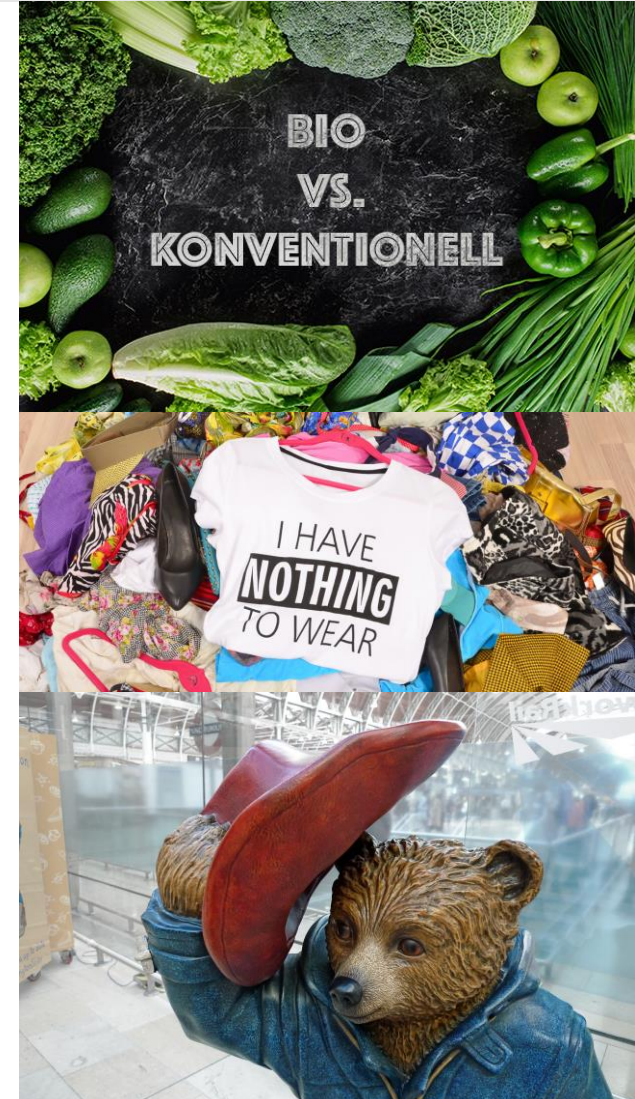
- Steroide
- Mesalazin
- Azathioprin
- Probiotika

Konventionelle Medikamente sind meist

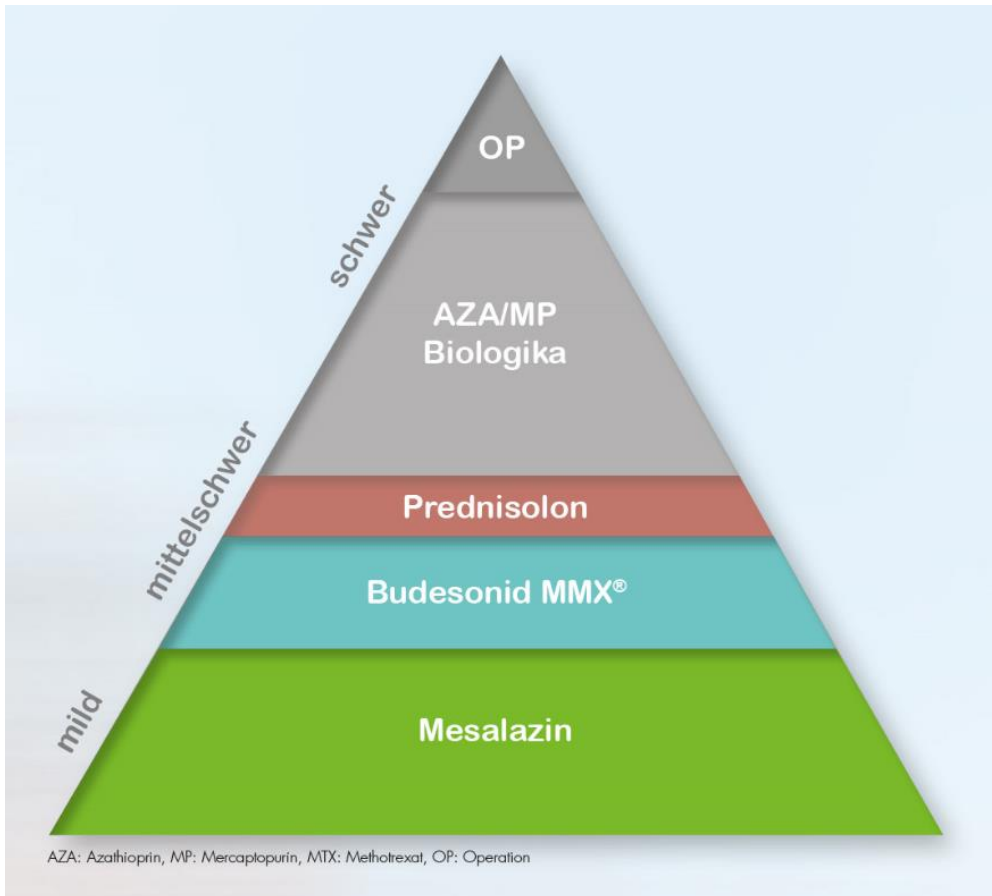
- Älter
- Kostengünstiger
- Bzgl. Sicherheit besser studiert

→ Nicht notwendigerweise weniger wirksam

→ Nicht notwendigerweise weniger sicher



Behandlung IBD

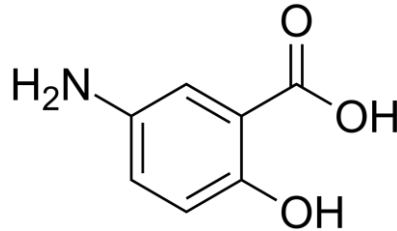


- Viele Patienten (60-80%?) können durch konventionelle Therapien in Remission gebracht und erhalten werden
- **Mesalazin: Basismedikament bei Colitis ulcerosa**
- Fortgeschrittene Therapien werden von der Krankenkasse meist erst nach Versagen „konventioneller Therapien“ vergütet.

Colitis ulcerosa

Mesalazin

Eine Formel



Mehrere chemische Namen

- = Mesalamin
- = 5-Aminosalizylsäure
- = 5-ASA

Viele Handelsnamen (CH)

- **Salofalk**[®]
- **Mezavant**[®]
- **Pentasa**[®]
- **Asacol**[®]
- **Yaldigo**[®]



Mesalazin - Wirkung

Oberflächliche entzündungshemmende Wirkung

Prostaglandinsynthese? Arachnidonsäuresynthese?

→ Daher gut wirksam bei Colitis ulcerosa (Basismedikament)

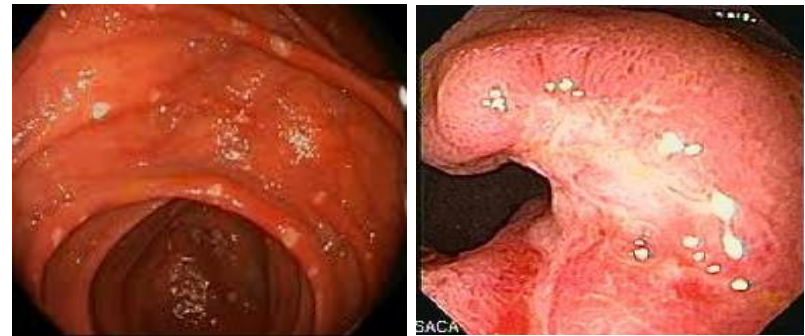
→ Kaum wirksam bei Morbus Crohn

...nicht empfohlen, ...nur bei ganz leichter Erkrankung



Colitis ulcerosa

- Oberflächlich
- Ausgedehnt



Morbus Crohn

- Lokal
- Geht tief, durch die Darmwand

Mesalazin

Viele Applikationsformen

Oral (1.2 – 4.5 g)

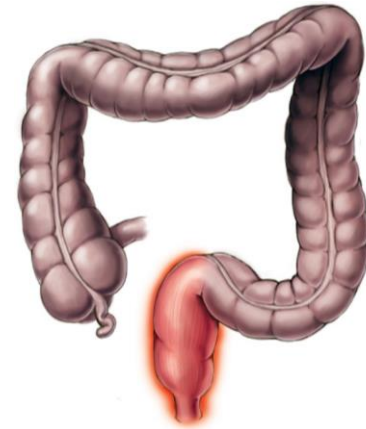
- Tabletten
- Granulat (trinken)

Rektal

- Suppositorien (0.5 – 1g)
- Schaum (z.B. 1g)
- Einläufe (bis 4g)

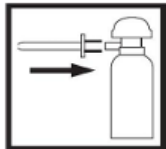


Mesalazin - Suppositorien

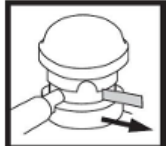


- Suppositorien 250/ 500/ 1000 mg
- Einnahme 1-3x tgl.
- Lokal «einführen»

Mesalazin - Rektalschaum



Drücken Sie das Applikatorröhrchen fest auf das Sprühventil der Dose. Schütteln Sie die Sprühdose etwa 20 Sekunden lang, um den Inhalt zu vermischen.

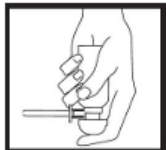


Entfernen Sie vor dem ersten Gebrauch die unter dem Pumpkopf befindliche Sicherheitssperre (Plastiklasche).

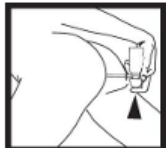


Drehen Sie den oben auf dem Dosenkörper befindlichen Pumpkopf, bis die darunter liegende halbkreisförmige Einkerbung in Richtung des Applikators weist. Die Sprühdose ist nun gebrauchsfertig.

Während und nach der Anwendung



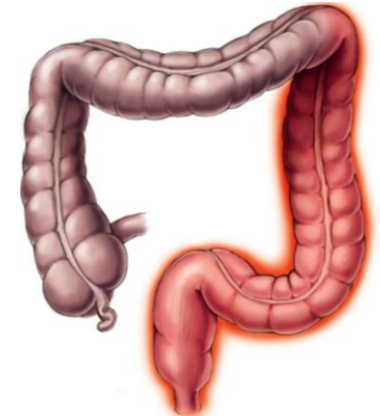
Legen Sie Ihren Zeigefinger auf die Spitze des Pumpkopfes und drehen Sie die Sprühdose auf den Kopf. Beachten Sie, dass die Sprühdose nur dann einwandfrei funktionieren kann, wenn der Pumpkopf nach unten weist.



Stellen Sie einen Fuß auf einen Stuhl oder Hocker oder legen Sie sich auf die Seite, so dass das untere Bein ausgestreckt und das obere Bein angewinkelt ist. Führen Sie den Applikator so weit wie möglich in Ihren Enddarm ein. Drücken Sie den Pumpkopf einmal ganz durch und lassen Sie ihn dann **langsam** wieder los – sobald Sie den Pumpkopf loslassen, tritt der Schaum aus der Dose aus. Zur Verabreichung des zweiten Sprühstoßes drücken Sie den Pumpkopf nochmals und lassen Sie ihn langsam wieder los. Lassen Sie den Applikator noch 10 bis 15 Sekunden in dieser Position, bevor Sie ihn herausziehen. Dies stellt sicher, dass die gesamte Dosis in den Enddarm gelangt und kein Schaum entweicht.



Entfernen Sie nach Verabreichung des Schaums den Applikator und entsorgen Sie ihn, verpackt in dem mitgelieferten Kunststoffbeutel, mit dem Haushaltsabfall. Verwenden Sie für jede Anwendung einen neuen Applikator.



- Nach Applikation 30 min auf dem Bauch oder auf der linken Seite liegen
 - Wenn vorher Stuhlgang, evtl. Gabe von Immodium vor Applikation
- Wir sollten mit unseren Patienten häufiger darüber reden

Mesalazin - Klysmen

3. Wie sind Salofalk 2g/30ml Klysmen anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur rektal, d. h. durch Einführen in den Enddarm, angewendet werden. Es ist *nicht zur Einnahme* über den Mund bestimmt und darf nicht verschluckt werden.

Geben Sie abends vor dem Schlafengehen den Inhalt von zwei Klysmenflaschen als Einlauf in den After.

Wenn Sie Probleme haben, die große Flüssigkeitsmenge zu halten, können Sie Salofalk 2g/30ml Klysmen auch zeitversetzt anwenden, z. B. während der Nacht (nach Entleerung der ersten Einzeldosis) oder am frühen Morgen.

Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn der Darm vor Anwendung des Arzneimittels entleert wird.

- Vor Anwendung mindestens 30 Sekunden gut schütteln, damit die Suspension gut durchmischt wird.
- Entfernen Sie die Schutzkappe. Halten Sie die Klysmenflasche senkrecht, damit der Inhalt nicht ausläuft.
- Legen Sie sich auf die linke Seite, strecken Sie Ihr linkes Bein aus und winkeln Sie das rechte Bein an, um das Gleichgewicht zu halten.
- Führen Sie die Applikatorspitze, die mit einem Gleitfilm überzogen ist, tief in Ihren After ein. Halten Sie die Flasche in Richtung Ihres Nabels.
- Neigen Sie die Flasche leicht nach unten und drücken Sie die Flasche dann langsam und gleichmäßig zusammen.
- Wenn die Flasche leer ist, ziehen Sie den Applikator langsam heraus.
- Bleiben Sie bitte nach Anwendung von Salofalk Klysmen mindestens 30 Minuten in dieser Position liegen. Dadurch kann sich das Arzneimittel gleichmäßig im Darm verteilen. Die beste Wirkung wird erzielt, wenn das Arzneimittel über Nacht einwirken kann.



- Nach Applikation 30 min auf dem Bauch oder auf der linken Seite liegen
 - Wenn vorher Stuhlgang, evtl. Gabe von Immodium vor Applikation
- Wir sollten mit unseren Patienten häufiger darüber reden

Mesalazin: Proktitis



- Rektales Mesalazin ist $\geq 2x$ so effektiv wie rektale Steroide
- Rektales Mesalazin ist potenter als perorales Mesalazin
- Kombination rektal+oral potenter als jedes für sich allein

Praktische Anwendung:

- *Rektale Therapie (supp.) so lange wie vom Patienten toleriert*
- *Bei leichtem Verlauf evtl. nur die ersten 10 Tage jeden Monats*
- *Manche Patienten bevorzugen orale Applikation*

Linksseitige Colitis + Pancolitis



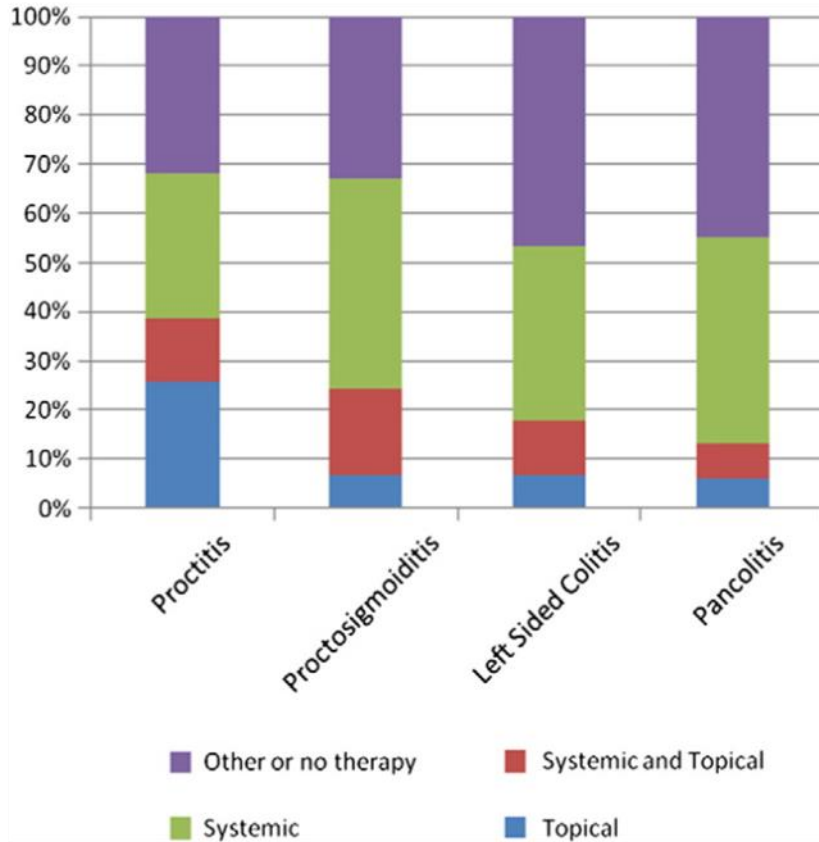
- Milde bis moderate linksseitige Colitis ulcerosa sollte behandelt werden mit
 - 5-ASA Klyisma/Schaum ($\geq 1\text{g/Tag}$)
 - in Kombination mit oralem 5-ASA ($\geq 2.4\text{g/Tag}$) therapiert werden
- Perorales Mesalazin
 - 1x täglich genau so effektiv als geteilte Dosierung
 - bei moderater UC höhere Dosis bis 4.8 g/Tag p.o. anstreben
- Suppositorien bessern oft Symptome, da Symptome oft durch rektalen Befall bedingt
- Bei Wirkungslosigkeit Eskalation (Steroide, advanced therapies)

van Bodegraven AA Boer RO Lourens J Tuynman HA Sindram JW . Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:327–32.

Marshall JK Irvine EJ . Rectal corticosteroids vs alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775–81.

Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019

Topische Therapie wird zu wenig gebraucht



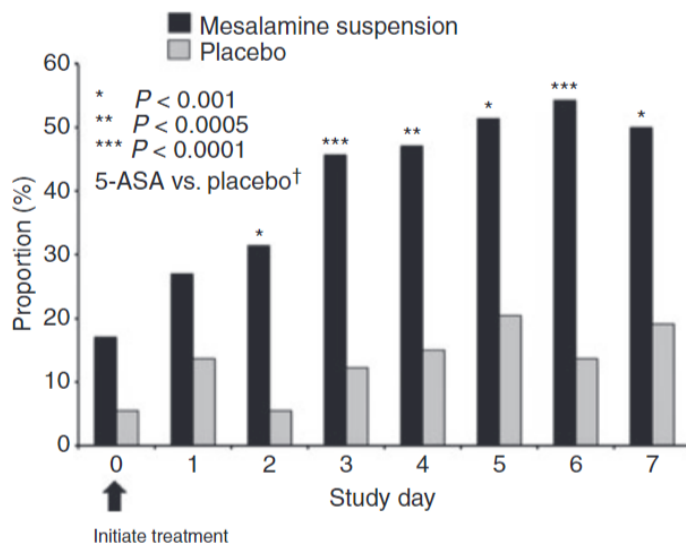
Swiss IBD Cohort Study Group (N=800, UC), 2006-2011

→ Nur 39% der Patienten hatten eine lokale 5-ASA Therapie erhalten

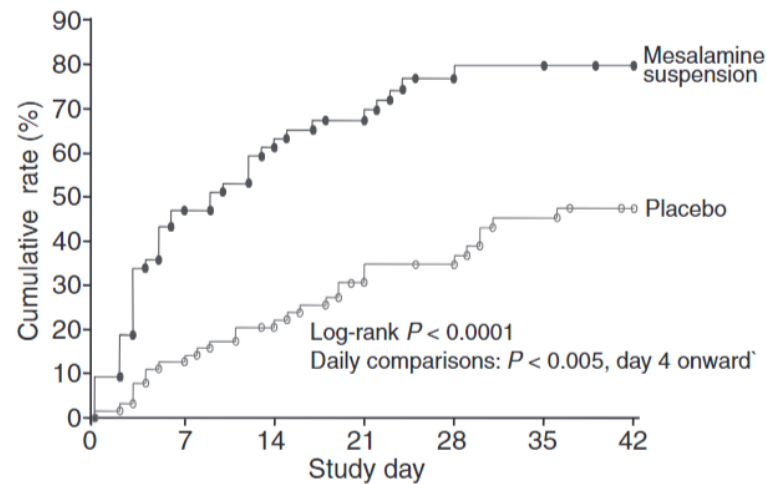
→ Somit hatten 60% KEINE topische Therapie erhalten

Schneller Wirkungseintritt von Mesalazin

Patienten mit Colitis ulcerosa, behandelt mit rektaler Therapie



Keine Blutung an diesem Tag



4 Tage ohne Blutungen

Sandborn et al., AP&T 2011; 34:747.

Nebenwirkungen

Meist sehr gut verträglich

Eines des sichersten IBD-Medikamente

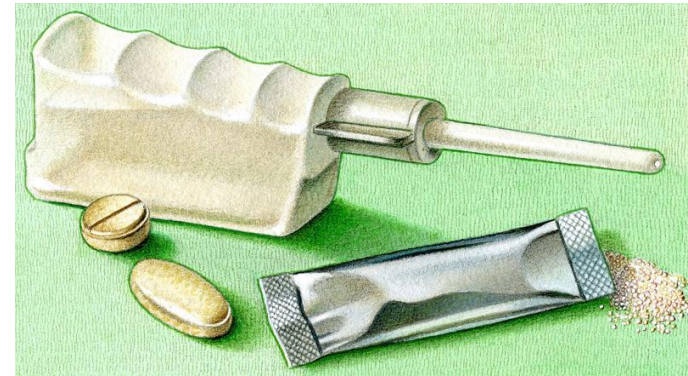
Kann in Schwangerschaft weiter gegeben werden

Nebenwirkungen nicht dosisabhängig

→ individuelle Unverträglichkeit (idiosynkratisch)

- interstitielle Nephritis (cave Nierenfunktionsverlust)
- Pankreatitis
- Leberpathologien (Leberwerterhöhung)
- Hautreaktionen
- Blutbildveränderungen
- GI Symptome

→ Gelegentliche Laborkontrollen, vor allem nach Beginn...



Der menschliche Körper ist dicht besiedelt

Location	Typical concentration of bacteria ⁽¹⁾ (number/mL content)	Volume (mL)
Colon (large intestine)	10^{11}	400 ⁽²⁾
Dental plaque	10^{11}	<10
Ileum (lower small intestine)	10^8	400 ⁽⁵⁾
Saliva	10^9	<100
Skin	$<10^{11}$ per m ² ⁽³⁾	1.8 m ² ⁽⁴⁾
Stomach	10^3 – 10^4	250 ⁽⁵⁾ –900 ⁽⁶⁾
Duodenum and Jejunum (upper small intestine)	10^3 – 10^4	400 ⁽⁵⁾



- Der menschliche Körper enthält $\sim 4 \times 10^{13}$ Bakterien (40 Billionen)
- Das Verhältnis menschlicher Zellen zu Bakterien ist $\sim 1:1$
- Bakterielleres Gewicht beträgt 200g (Verhältnisse der Biomass ist 1:140)
- 99% dieser Bakterien leben im Dickdarm
- Bakterien und Mensch sind zusammen ein „Superorganismus“

In der Schweiz verfügbare Probiotika



Escherichia coli Nissle 1917 (Mutaflor®)

Colitis ulcerosa in remission

Enterococcus faecium SF68 (Bioflorin®)

Enteritis/ Colitis verschiedener Ursachen
e.g. Antibiotika-assoziiert

Saccharomyces boulardii (Perenterol®)

Diarrhoe, z.B. nach Antibiotika

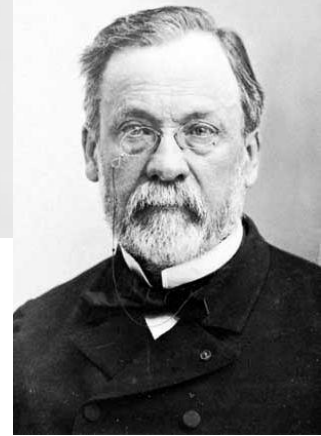
VSL#3 (Gemisch von 8 Probiotika)

IBS (keine Kostenübernahme in CH)

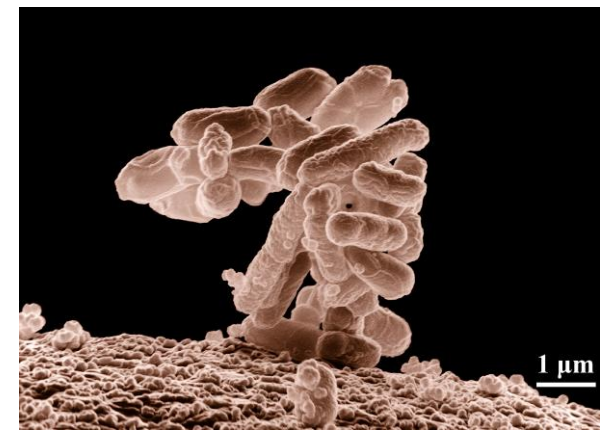
- Lactobacillus acidophilus
- Lactobacillus plantarum 299v
- Lactobacillus casei
- Lactobacillus bulgaricus
- Bifidobacterium breve
- Bifidobacterium longum
- Bifidobacterium infantis
- Streptococcus thermophilus



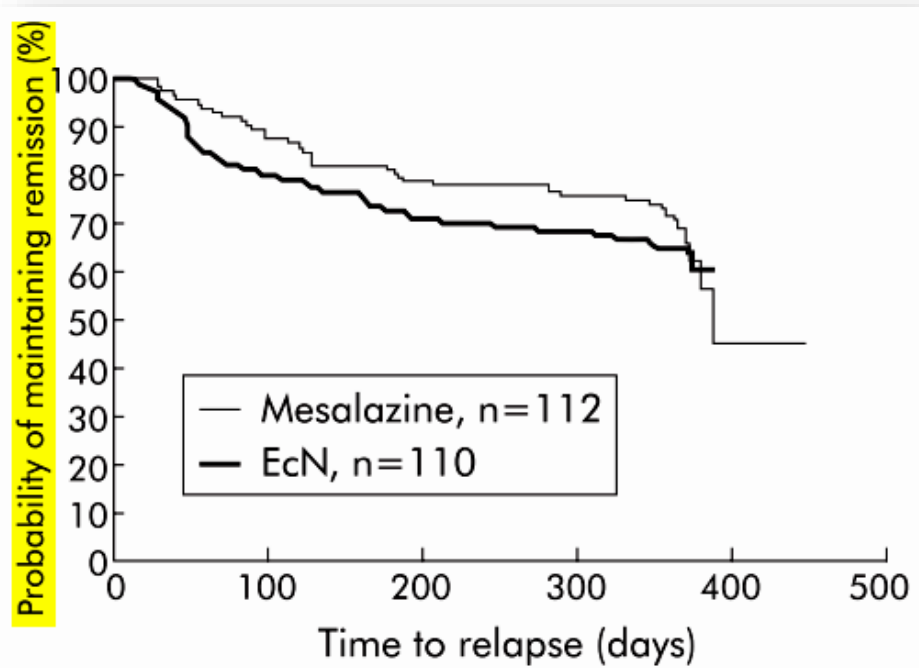
Escherichia coli 1917 Nissle



- 1917 von Alfred Nissle isoliert aus dem Stuhl eines deutschen Korporals der trotz mehrjähriger Stationierung auf dem Balkan (Dobrudscha) mit Shigellen-Exposition keine Diarrhoe entwickelt hatte
- Dominiert in Agar-Platten gegen Pathogene (Salmonellen)
- Jahrelanger Einsatz bei infektiöser Enteritis im Zeitalter vor Antibiotika
- «Apathogen», kein Krankheitspotential
- UAW: Blähungen, Stuhlveränderungen
Hautausschlag (selten)



Mutaflor[®] zur Remissionserhaltung bei UC



EcN Escherichia coli Nisse 1917 (Mutaflor[®]) war bzgl. Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa Mesalazin ebenbürtig gewesen.

→ Zulassung bei Colitis ulcerosa



Zusammenfassung

- Konventionelle Therapien sind länger bekannt und kostengünstiger und nicht in jedem Fall «schlechter» als die fortgeschrittenen Therapien
- Mesalazin ist Basismedikament bei Colitis ulcerosa aber nur (marginal) wirksam bei leichtem Morbus Crohn
- Lokale (rektale) Applikation von Mesalazin (Suppositorium, Schaum) ist am wirksamsten jedoch manchmal schwierig für Patienten
- E. coli Nissle (Mutaflor) ist zur Remissionserhaltung bei Morbus Crohn zugelassen