

A microscopic image of a cell cluster, possibly lymphocytes, is centered on the left side of the slide. It is surrounded by several concentric, semi-transparent circles that create a target-like effect. The background is a dark blue gradient with some light streaks and small white specks.

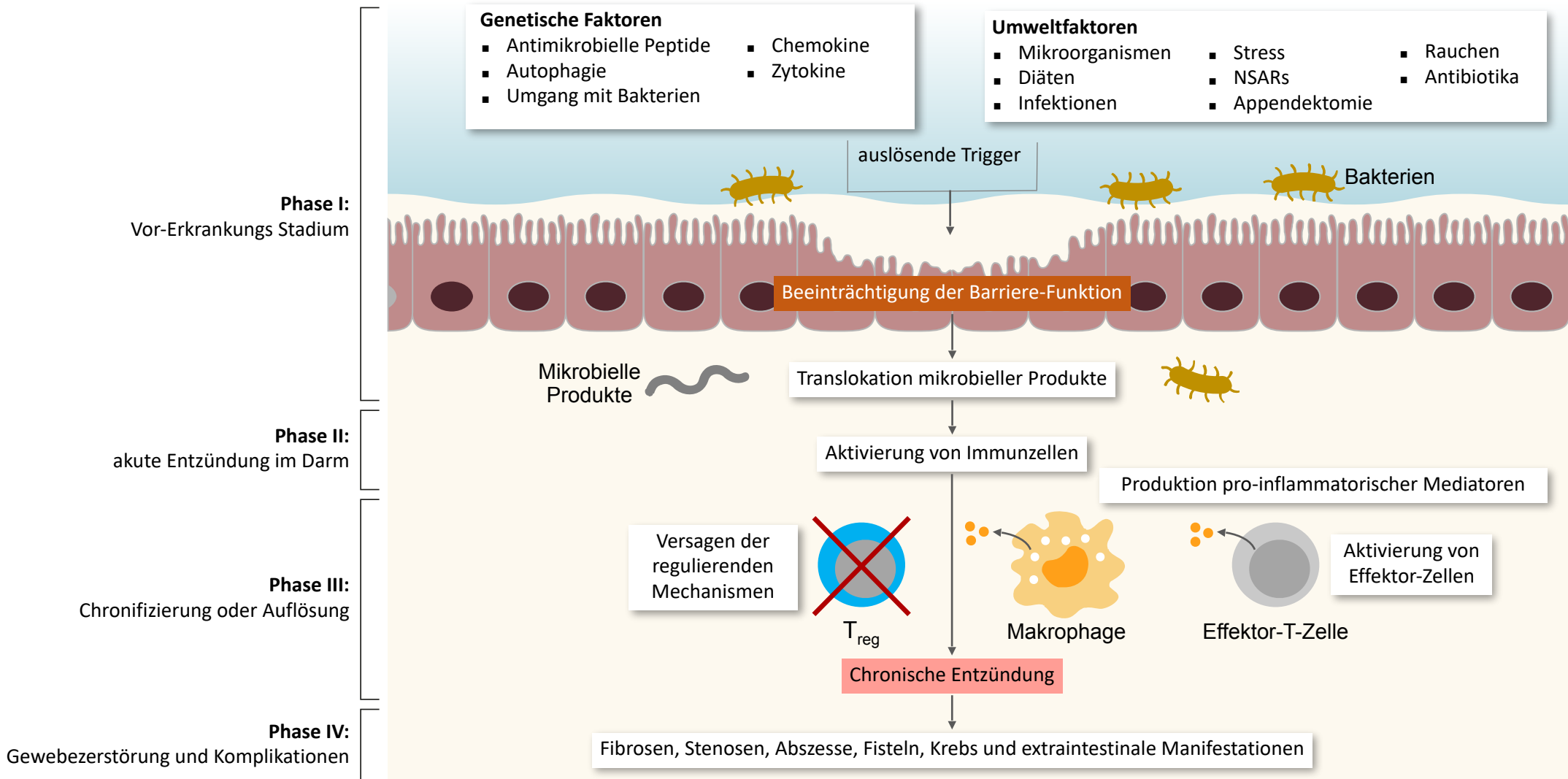
# Darmselektive Blockade der Lymphozyten-Migration bei CED

GSALT – gut-selective anti-lymphocyte trafficking

---

# Pathogenese einer CED

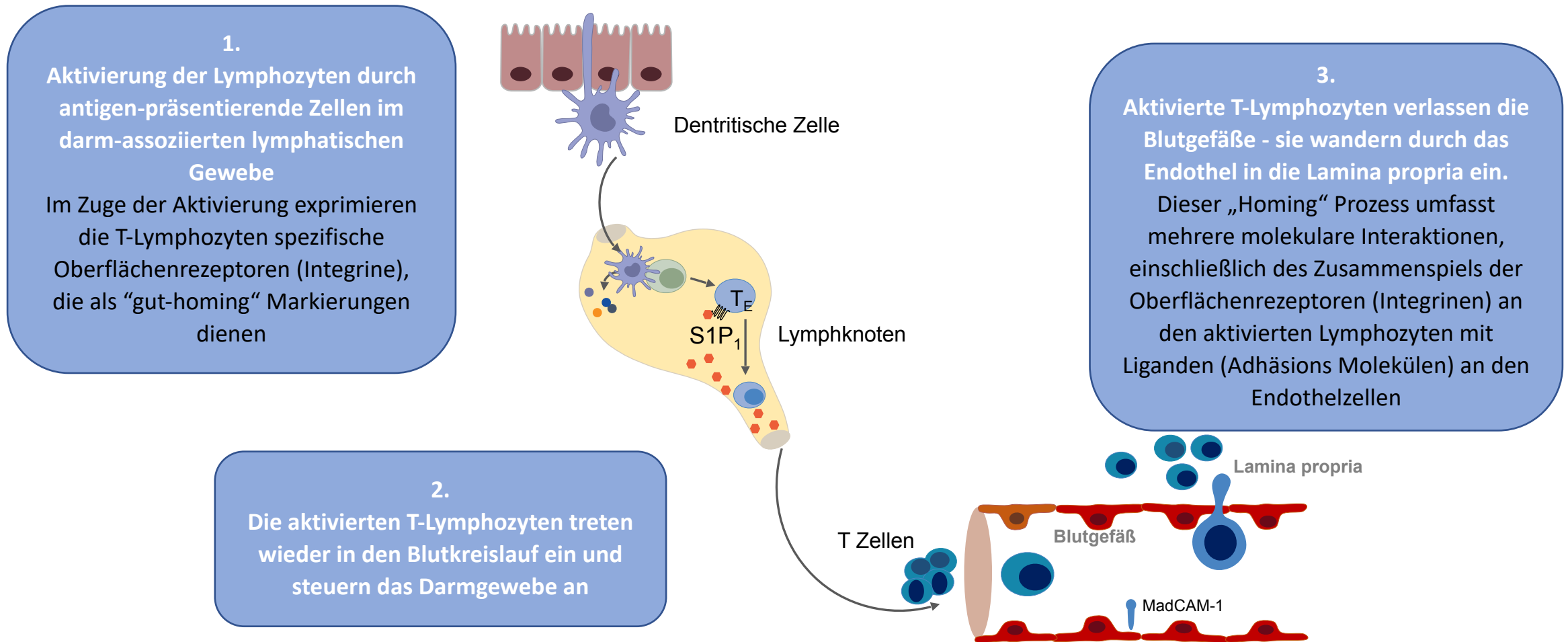
Aktivierung von Immunzellen gepaart mit dysregulierter Lymphozyten-Migration führt zu chronischer Entzündung



# Lymphozyten-Migration in die Darm-Mukosa

## Stadien und gewebsspezifische Wege der Lymphozyten-Migration

### Die Lymphozyten-Migration in die Darm-Mukosa umfasst mehrere Stadien



# Lymphozyten-Migration in die Darm-Mukosa

## Hochregulierung der Lymphozyten-Migration bei CED

### Die kontrollierte Lymphozyten-Migration spielt in der normalen/gesunden Immunüberwachung eine essentielle Rolle <sup>1-4</sup>

- Darm ist von luminaler Seite kontinuierlich Nahrung und bakteriellen Antigenen ausgesetzt
- Kontrolliertes „Homing“ von T-Lymphozyten in die Darmschleimhaut ist entscheidend, um die Abwehr von pathogenen Mikroben zu ermöglichen, aber gleichzeitig Nahrung und harmlose mikrobielle Antigene tolerieren zu können

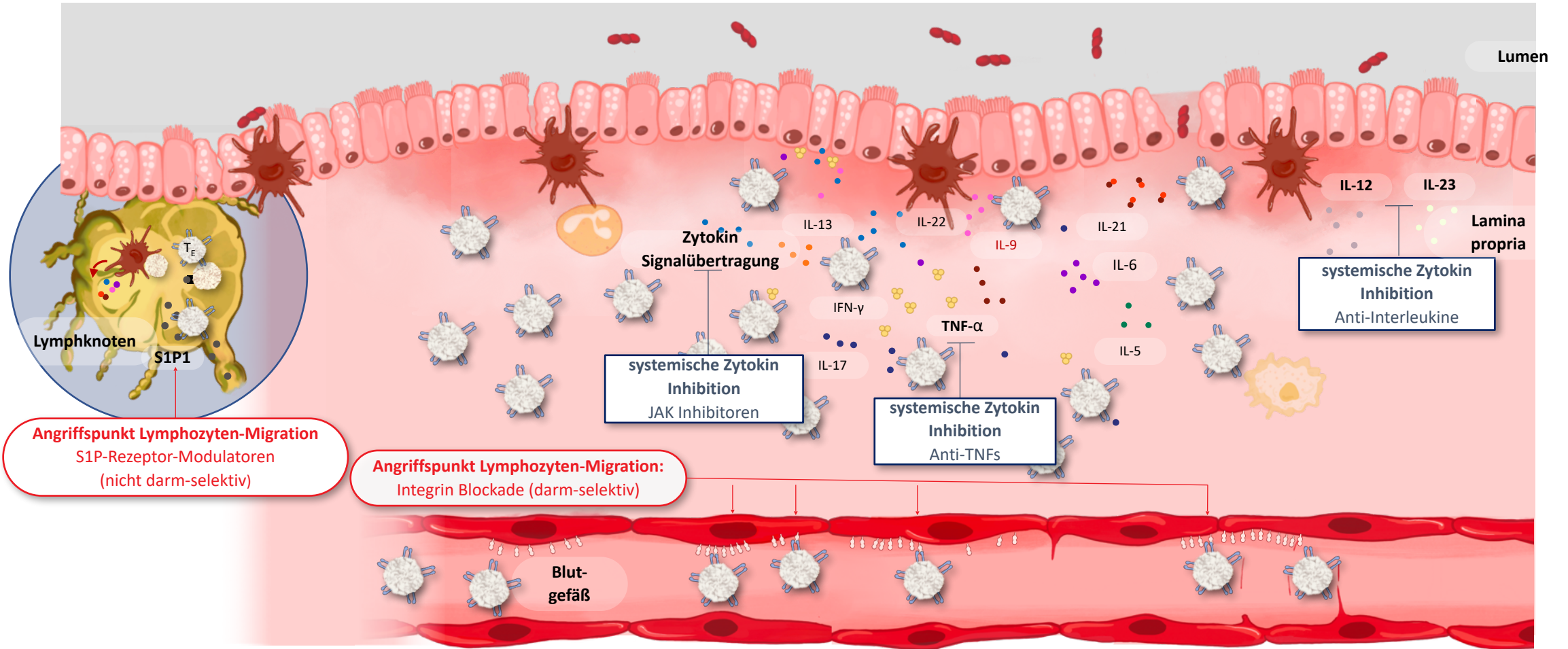
### Die gesteigerte Migration von T-Lymphozyten in die Darm-Mukosa ist ein grundlegender Mechanismus der CED-Pathogenese und der perpetuierten Zytokin-Freisetzung in der Lamina propria <sup>4-12</sup>

- **Massenhafte Infiltration** von pathogenen T-Lymphozyten ist ein Hauptmerkmal der anormalen Immunantwort, die den Beginn einer CED charakterisiert
- Eines der ersten Signale nach Gefäßschädigung oder Infektion ist die **Hochregulierung von spezifischen endothelialen Adhäsions-Molekülen** (Liganden), die das Eindringen der pathogenen Lymphozyten regulieren
- Steigerung der Lymphozyten-Migration auch durch **Induktion von „gut-homing“ Oberflächen-Rezeptoren** auf den Lymphozyten selbst
- In der Lamina propria können pathogene T-Lymphozyten das **Darmgewebe direkt schädigen, die Barriere-Durchlässigkeit erhöhen** und ein vermehrtes **Eindringen von Antigenen** zulassen
- Pathogene T-Lymphozyten setzen auch **pro-inflammatorische Zytokine** frei, die die Differenzierung von anderen Immunzellen fördert; diese führen zu einer weiteren Zerstörung der Mukosa und zur Freisetzung zusätzlicher Zytokine

1. Carman CV, Martinelli R. Front Immunol. 2015;6:603. 2. Kogan AN, von Andrian, UH. Lymphocyte Trafficking. In: Tuma RF, Durán WN, Ley K, eds. Microcirculation. 2nd edition. San Diego, CA: Elsevier Inc; 2008:449–82. 3. Habtezion A, Nguyen LP, Hadeiba H, et al. Gastroenterology. 2016;150:340–54. 4. Eksteen B, Laskou E, Adams DH. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:1298–312. 5. Neurath MF. Nat Rev Immunol. 2014;14:329–42. 6. Bamias G, Cominelli F. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;S1542-3565(20)31283-0. 7. Arseneau KO, Cominelli F. Clin Pharmacol Ther. 2015;97:22–8. 8. Silva FA, Rodrigues BL, Ayrizono ML, et al. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:2097274. 9. Panés J, Salas A. J Crohns Colitis. 2018;12(suppl 2);S633–40. 10. Zundler S, Becker E, Schulze LL, et al. Gut. 2019;68:1688–700. 11. Allez M, Tieng V, Nakazawa A, et al. Gastroenterology. 2007;132:2346-58; 12. Boschetti G, Nancey S, Moussata D, et al. J Crohns Colitis. 2016;338–45

# Mögliche Angriffspunkte der CED-Behandlung

## Lymphozyten-Migration und Zytokin-Aktivität



# Mögliche Angriffspunkte der CED-Behandlung

## Lymphozyten-Migration – Zytokin-Aktivität



### Angriffspunkt pro-inflammatorische Zytokine:

- Die meisten **Biologika** hemmen systemisch die Aktivität von einem (oder zwei) pro-inflammatorisch Zytokinen <sup>1, 8-10</sup>
  - ➔ Anti-TNFs inhibieren **TNF- $\alpha$**  (z.B.: Infliximab, Adalimumab, Golimumab)
  - ➔ Anti-Interleukine inhibieren **IL-12 und/oder IL-23** (z.B.: Ustekinumab, Risankizumab)
- **JAK-Inhibitoren - Small Molecules** (z.B.: Tofacitinib) beeinflussen systemisch die Zytokin-Signalübertragung <sup>8, 9, 11</sup>



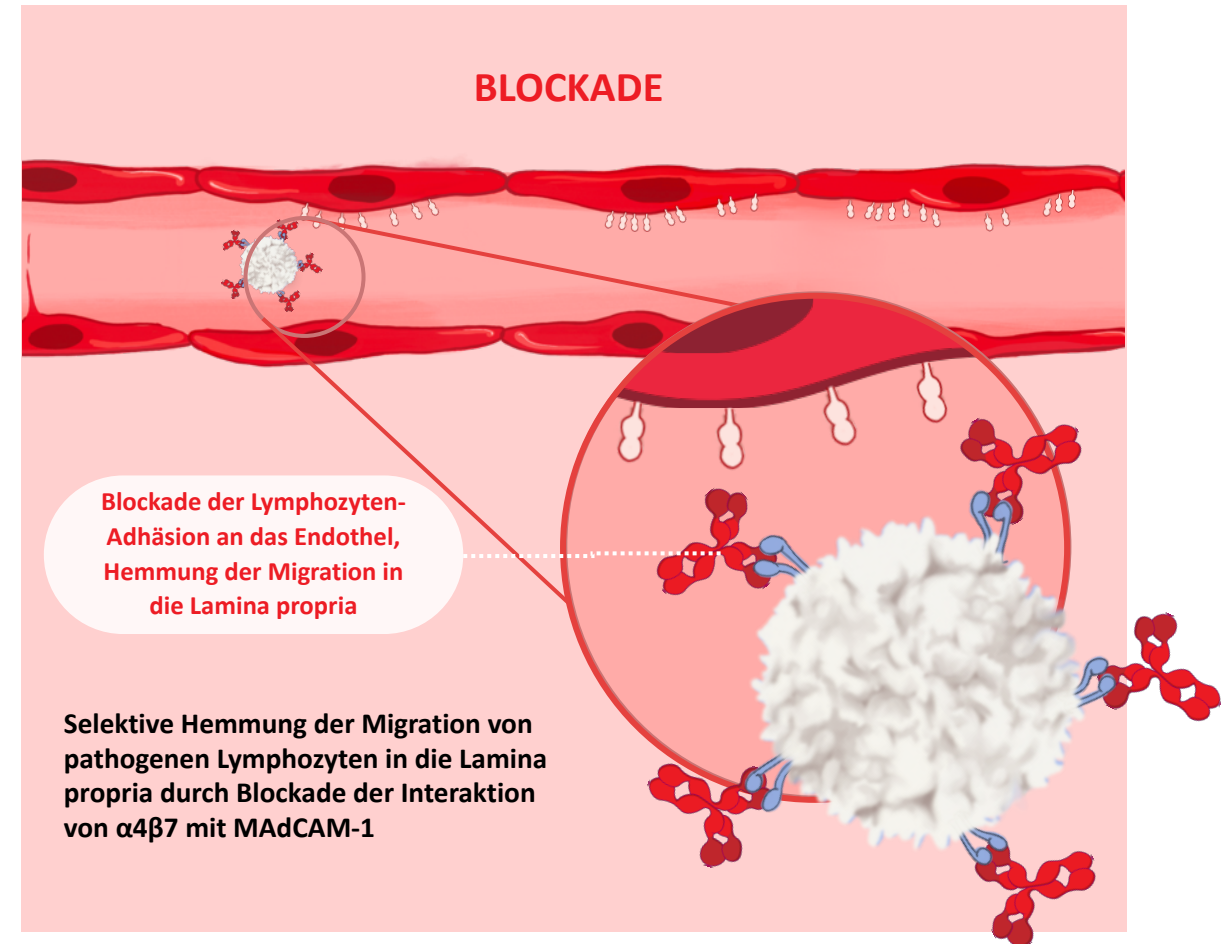
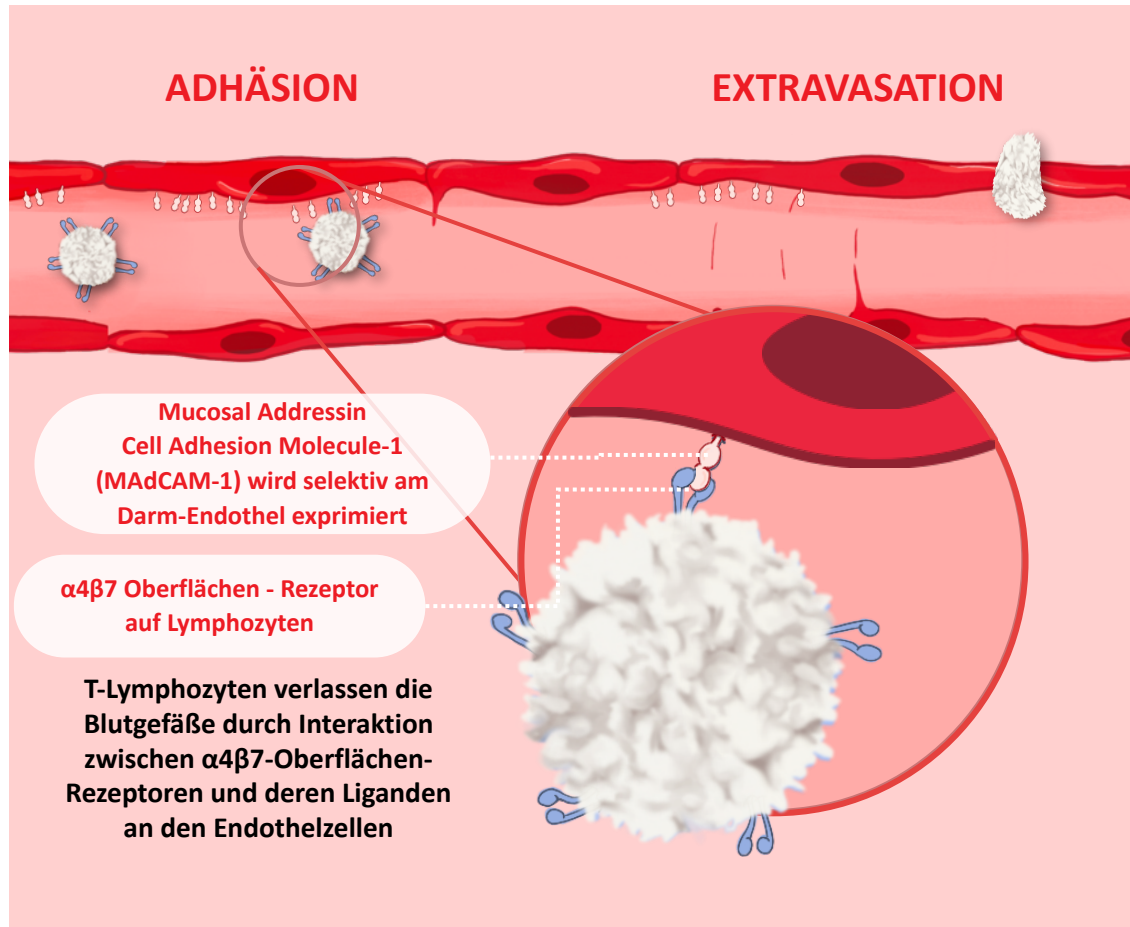
### Angriffspunkt Lymphozyten-Migration:

- **S1P-Rezeptor-Agonisten - Small Molecules** (z.B.: Ozanimod), Hemmung der Lymphozyten-Migration durch Hemmung des Austritts der Lymphozyten aus den Lymphknoten (systemische Wirkung) <sup>12</sup>
- **Biologikum - darmselektive Hemmung der Lymphozyten-Migration** - Hemmung der Interaktion von endothelialen Adhäsionsmolekülen mit Oberflächenrezeptoren auf Lymphozyten (z.B.: Vedolizumab, ein  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Antagonist) <sup>1, 3, 5, 11</sup>

1. Zundler S, Becker E, Schulze LL, et al. *Gut*. 2019;68:1688–700. 2. Neurath MF. *Nat Immunol*. 2019;20:970–9. 3. Coletta M, Paroni M, Alvisi MF, et al. *J Crohn's Colitis*. 2020;1190–1201. 4. Rath T, Billmeier U, Ferrazzi F, et al. *Front Immunol*. 2018;9:1700. 5. Veny M, Garrido-Trigo A, Corraliza A, et al. *J Crohns Colitis*. 2020;1–12. 6. Arijs I, De Hertogh G, Lemmens B, et al. *Gut*. 2018;67:43–52. 7. Danese S, Sandborn WJ, Colombel J-F, et al. *Gastroenterology*. 2019;157:1007–18. 8. Lee SH, Kwon JE, Cho ML. *Intest Res*. 2018;16:26–42. 9. Neurath MF. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14: 329–42. 10. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, et al. *Gut* 2019;68:814–28. 11. Neurath MF. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:269–78. 12. Argollo M, Furfaro F, Gilardi D, et al. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20:413–20. 13. Hou G, Bishu S. *Th17 Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:653–61. 14. Sabino J, Verstockt B, Vermeire S, et al. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–14.

# Darm-selektive Blockade der Lymphozyten-Migration

Angriffspunkt:  $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1 Interaktion (Vedolizumab)





# Wahl des therapeutischen Angriffspunktes und potentielle klinische Implikationen

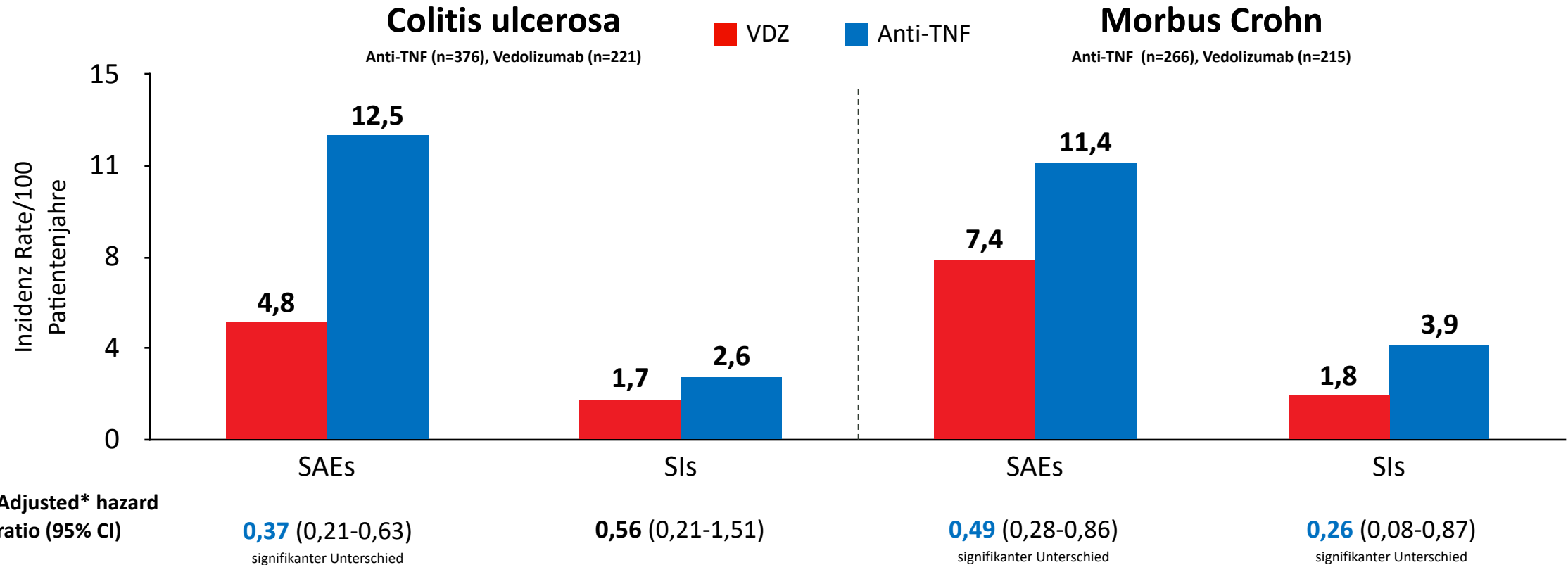
Überlegungen und Daten zu Sicherheit, Therapiesequenz,  
Einfluss der Erkrankungsdauer, Wirkverlust

---



# Real World Daten: Bio-naïve Patienten - Anti-TNF versus Vedolizumab

**EVOLVE:** Vedolizumab Patienten zeigen ein geringeres Risiko für SAEs und SIs nach bis zu 24 Monaten



\* angepasst für Alter, Geschlecht, Krankheitslokalisation, Krankheitsdauer, krankheitsbezogene Hospitalisierungen, Schwere der Erkrankung, Steroidabhängigkeit, Fistel-Status und zusammengesetzte biochemische Marker

EVOLVE: Retrospective chart review study of bio-naïve patients (≥18 years old) with ≥6 months follow-up, initiating treatment with VDZ or an anti-TNF (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol). N=1095 patients from 42 sites [VDZ: 598 (UC: 380; CD: 218); Anti-TNF: 497 (UC: 224; CD: 273)]. SAEs and SIs defined as life threatening, requiring hospital admission, significantly disabling/incapacitating or recorded as medically important. Data are incidence rates and hazard ratios (95% CIs); incidence rates are unadjusted and are per 100 patient-years; hazard ratios are from adjusted Cox proportional-hazards models (adjusted for baseline confounders: age, sex, disease duration, albumin, C-reactive protein, UC/CD-related hospitalizations [prior 12 months], and disease severity); indication (UC/CD) was covariate for overall analysis and was not included for disease-specific models.

SI: Serious Infection, SAE: Serious Adverse Event, VDZ: Vedolizumab, CI: Confidence Interval

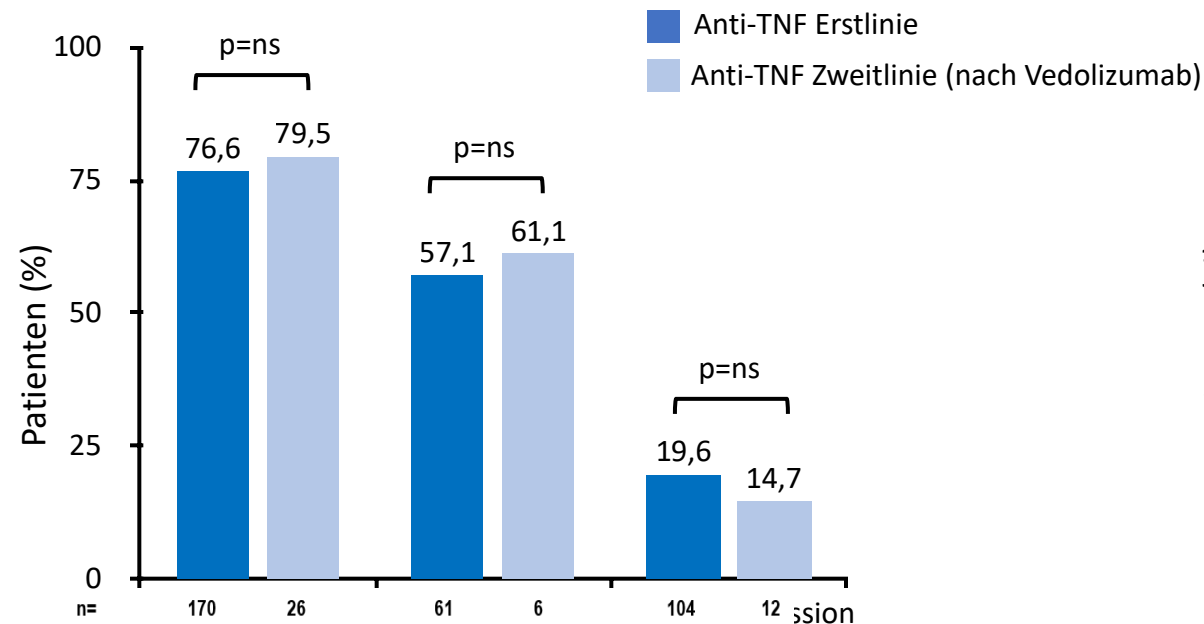
Bressler B, et al. J Crohns Colitis. 2021; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058

# Real World Daten: Bionäive Patienten - Anti-TNF versus Vedolizumab

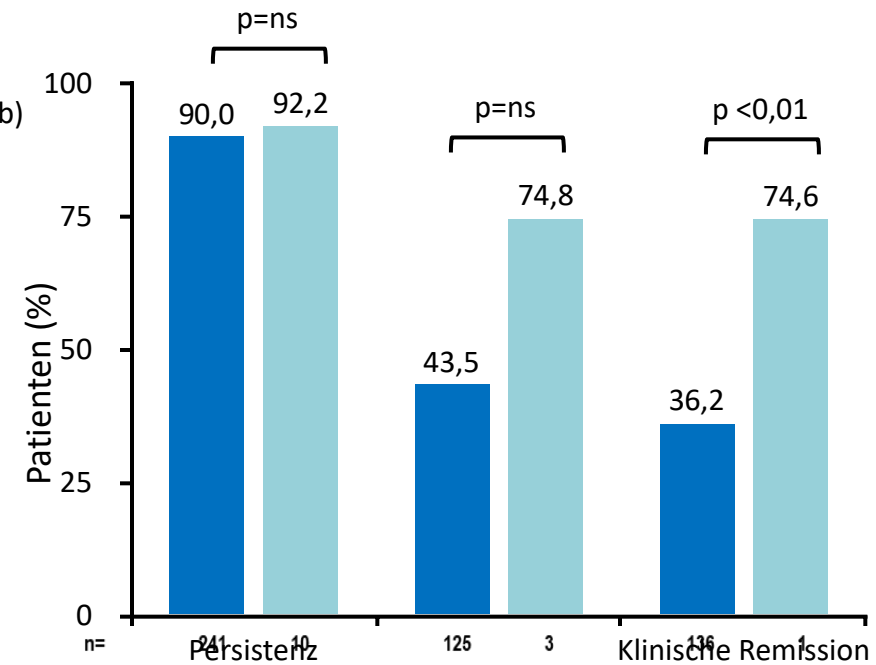
**EVOLVE:** Wirksamkeit einer Anti-TNF Therapie (Erstlinie und Zweitlinie nach Vedolizumab)

## Nach 6 Behandlungsmonaten (kumulative Raten)

### Colitis ulcerosa



### Morbus Crohn



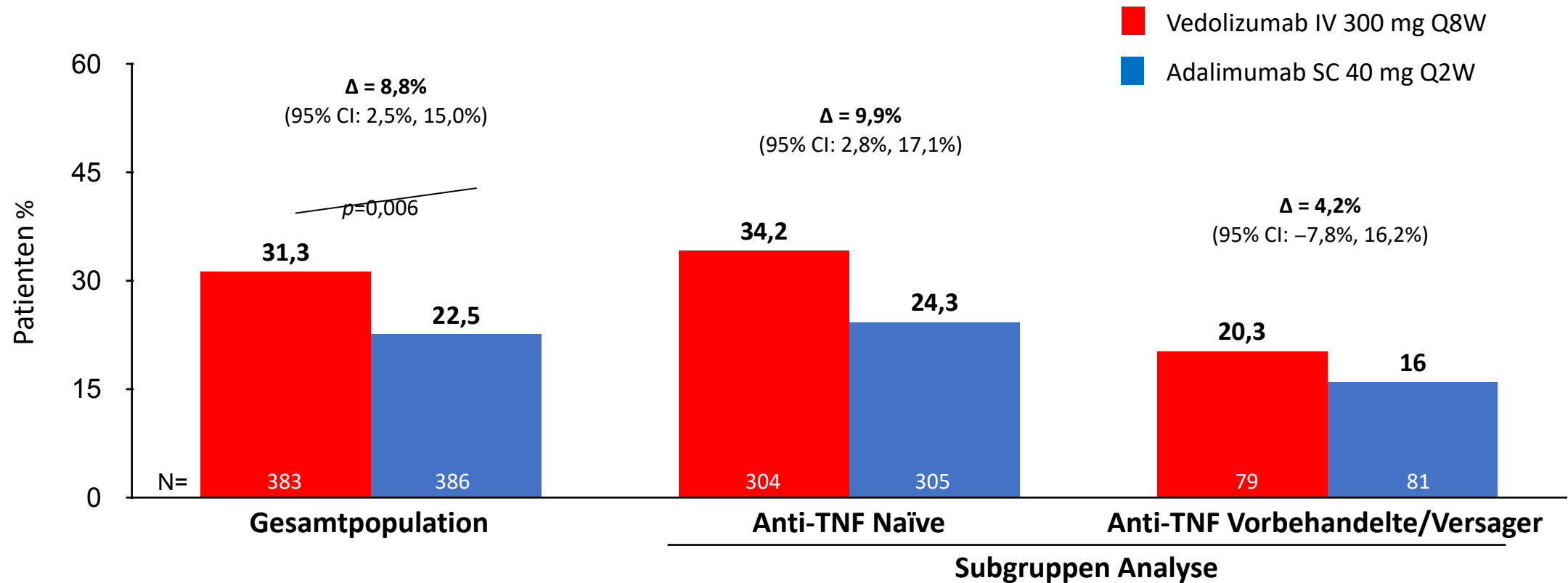
ns: nicht signifikant

Bressler B, et al. J Crohns Colitis. 2021; doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab058

# Head to Head Vergleich: Adalimumab versus Vedolizumab – Colitis ulcerosa

**VARITY:** Vedolizumab überlegen beim Erreichen klinischer Remission

## Klinische Remission zu Woche 52 \*

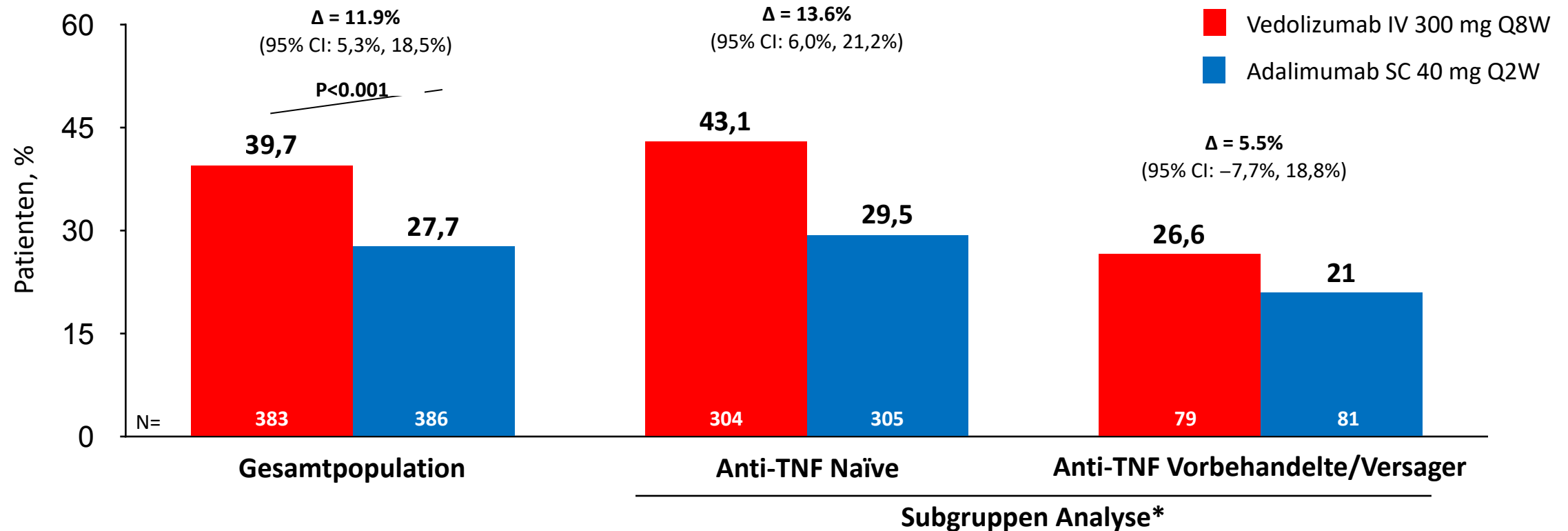


- Primärer Endpunkt: Klinische Remission zu Woche 52 (Mayo Gesamtscore von  $\leq 2$  Punkten und kein Subscore  $>1$  Punkt).  
Daten vom vollständigen Analysenset, das alle randomisierten Patienten einschließt, welche zumindest 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben

# Head to Head Vergleich: Adalimumab versus Vedolizumab – Colitis ulcerosa

**VARSLITY:** Muskosaheilung – Überlegenheit von Vedolizumab in Gesamtpopulation und bei Anti-TNF-Naïven

## Muskosaheilung zu Woche 52 (sekundärer Endpunkt)



Muskosaheilung (endoskopische Verbesserung): Mayo endoskopischer Subscore  $\leq 1$ . Daten vom vollständigen Analysenset, das alle randomisierten Patienten einschließt, welche zumindest 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. \*Die Anti-TNF Subgruppenanalyse war vorspezifiziert und produzierte nominale P-Werte.

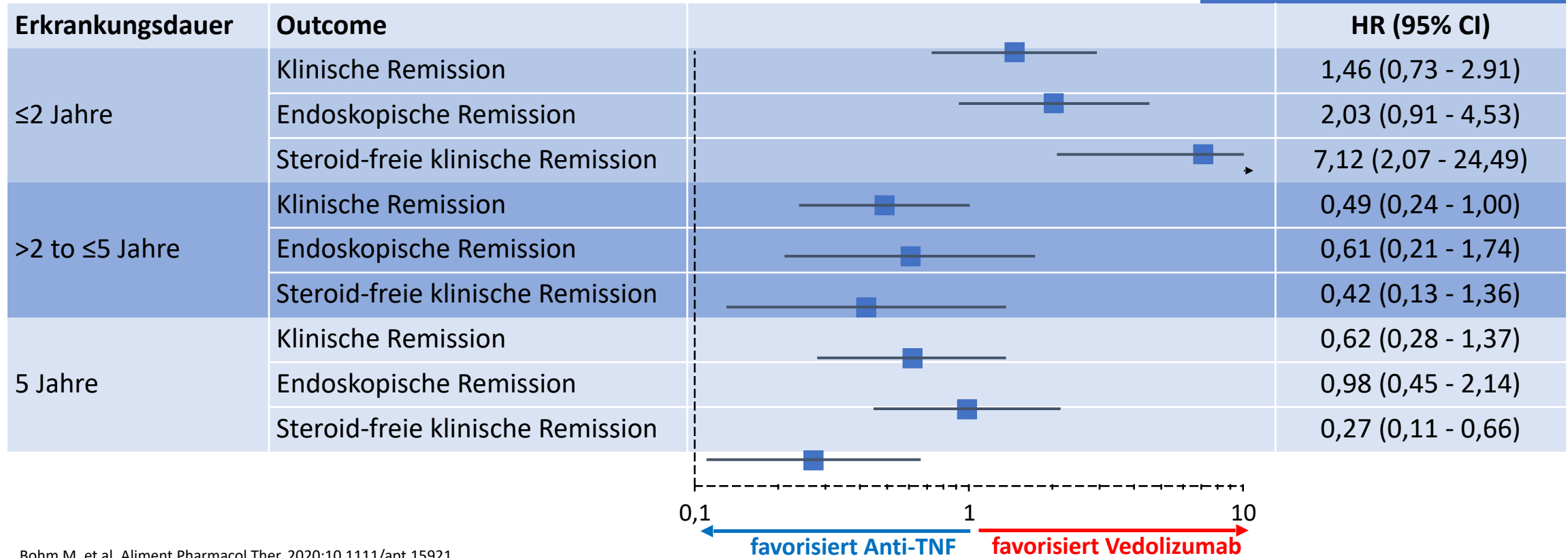
Sands BE, et al. N Engl J Med. 2019;381:1215-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1905725 (adaptiert nach Abbildung 1B)

# Real World Daten: Einfluss der Erkrankungsdauer

**VICTORY:** Wirksamkeit bei Morbus Crohn – Hinweise auf Vorteile von Vedolizumab bei kurzer Erkrankungsdauer

## Vergleich der Wirksamkeit von Vedolizumab und Anti-TNF Therapie stratifiziert nach Erkrankungsdauer bei Morbus Crohn (VDZ: 659; Anti-TNF: 607 [ADA: 302; IFX: 305])

Durchschnittliche Erkrankungsdauer (SD):  
VDZ=12 (13); ADA=6 (17); IFX=3 (10)  
Anti-TNF Naive:  
VDZ=9.1%; ADA=43.0%; IFX=52.8%



Bohm M, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;10.1111/apt.15921

Steroid-freie klinische Remission limitiert auf Patienten, die zur Baseline begleitend Steroide erhalten haben. Endoskopische Remission limitiert auf Patienten mit Follow-up Beurteilung der endoskopischen Krankheitsaktivität (n = 424 anti-TNF; n = 413 VDZ). ADA, adalimumab; CI, confidence interval; CD, Crohn's disease; IFX, infliximab; TNF, tumour necrosis factor; VDZ, vedolizumab.

Retrospective observational cohort propensity score-weighted comparison of VDZ vs anti-TNF therapy (infliximab, adalimumab, certolizumab) in Crohn's disease. Propensity scores were weighted for age, prior treatments, disease complications, extent and severity, steroid dependence, and concomitant immunosuppressive drug use. Primary outcome: Comparative risk for infections or non-infectious serious adverse events. Secondary outcomes: Comparative clinical remission (resolution of CD-related symptoms), steroid-free clinical remission and endoscopic remission (absence of ulcers/erosions).

# Zusammenfassung - Schlussfolgerungen

Wahl des therapeutischen Angriffspunktes in der CED – Darmselektive Blockade der Lymphozyten-Migration

- Zwei **Hauptangriffspunkte** in der CED-Behandlung sind **pro-inflammatorische Zytokine** und die **Lymphozyten-Migration**
- Bei der **Wahl des therapeutischen Angriffspunktes** sind Überlegungen zu Sicherheit und Wirksamkeit, Therapieabfolge und Erkrankungsdauer mit einzubeziehen
- Um informierte Behandlungsentscheidungen treffen zu können, ist es wichtig die Wirkstoffe/ Wirkmechanismen auch im Zusammenhang der **Pathogenese einer CED** zu verstehen
- Pathogene T-Lymphozyten scheinen eine entscheidende Rolle bei den immun-medierten Entzündungsprozessen in der CED-Pathogenese zu spielen. Der Einsatz von Wirkstoffen, die **selektiv die Migration von Lymphozyten in den Gastrointestinaltrakt** blockieren, ist ein rationaler Ansatz um Entzündungsprozesse bei CED zu beeinflussen.

## Fachkurzinformation

**Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

**Entyvio® 108 mg Injektionslösung in einem Fertigpen**

**Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Vedolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Infusionslösung 60 mg Vedolizumab. Entyvio® 108 mg Injektionslösung: Jede Fertigspritze / Jeder Fertigpen enthält 108 mg Vedolizumab in 0,68 ml. Vedolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG<sub>1</sub>-Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technik in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Entyvio® 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80. Entyvio® 108 mg Injektionslösung: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid, L-Arginin-Hydrochlorid, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

**Anwendungsgebiete:** Colitis ulcerosa: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. Morbus Crohn: Entyvio ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF $\alpha$ )-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen wie Tuberkulose (TBC), Sepsis, Cytomegalievirus, Listeriose und opportunistische Infektionen, wie z. B. progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA33. **Inhaber der Zulassung:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dänemark. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig.

*Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [04]*