

## Orale medikamentöse Therapie der IBD

Fortbildung vom 22.10.20

Dr. med. C. Hess  
Leitender Arzt Gastroenterologie



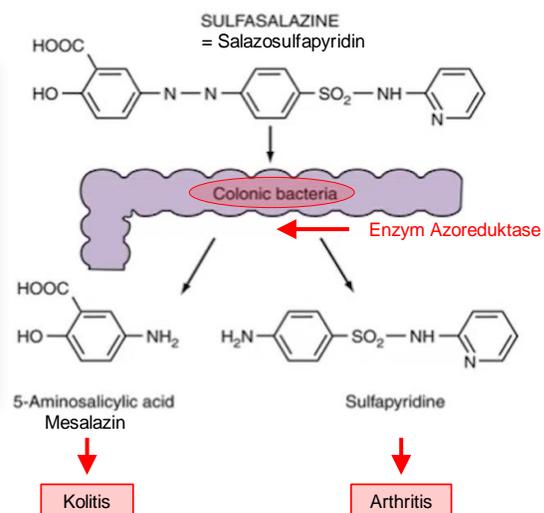
**IBDnet**  
Swiss Research and Communication  
Network on Inflammatory Bowel Disease

**gzo**  
spital  
wetzikon

## 5-Aminosalicylate



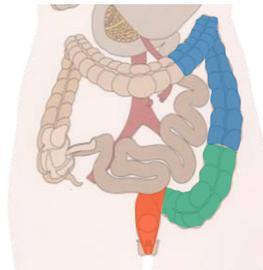
Prof. Nanna Svartz 1890 - 1986



## 5-ASA

## Formulierungen / Produkte

- Oral
  - Tabletten (approved für UC und CD)
    - Enteric coated (verzögerte) Galenik im **Dünn- und Dickdarm** (z.B. Pentasa®)
    - pH-Abhängige (verzögerte-) Galenik im **terminalen Ileum und Kolon** (z.B. Tbl. von Salofalk®, Asacol®)
    - Azo-Derivate (Pro-Drug) (z.B. Sulfasalazin) im **Kolon**
  - Granulat & MMX-System (approved für UC)
    - Kombiniertes Freisetzungsmechanismus (Zeit- und pH-abhängig) im **Kolon**
- Rektal (topisch)
  - Suppositorien → **Rektum**
  - Einlauf → **Rektosigmoid**
  - Schaum → **Linke Flexur ± distales Transversum**



22.10.2020

C. Hess

3

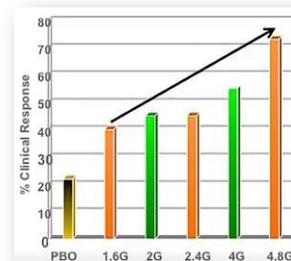
## 5-ASA

## Verabreichung

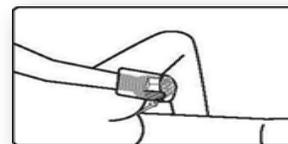
- Oral
  - Remissions-Induktion >2.4g /Tag
  - Dosis bis 4.8g /Tag ist sinnvoll
  - Einmal-Dosis ist gleich gut wie gesplittete Dosis

Adapted from  
Schroeder, Tremaine, Istrup, 1997; Hanauer, 1993;  
Sninsky, 1991

G. Rogler



- Einlauf / Schaum
  - Dosis 2-4g /Tag
  - Applikation im Liegen, optimal in Linksseitenlage
  - Nach 20-30Min ist das Max. der Ausbreitung auf der Schleimhaut erreicht (Ziel ist es nicht, den Einlauf über Nacht zu halten!)

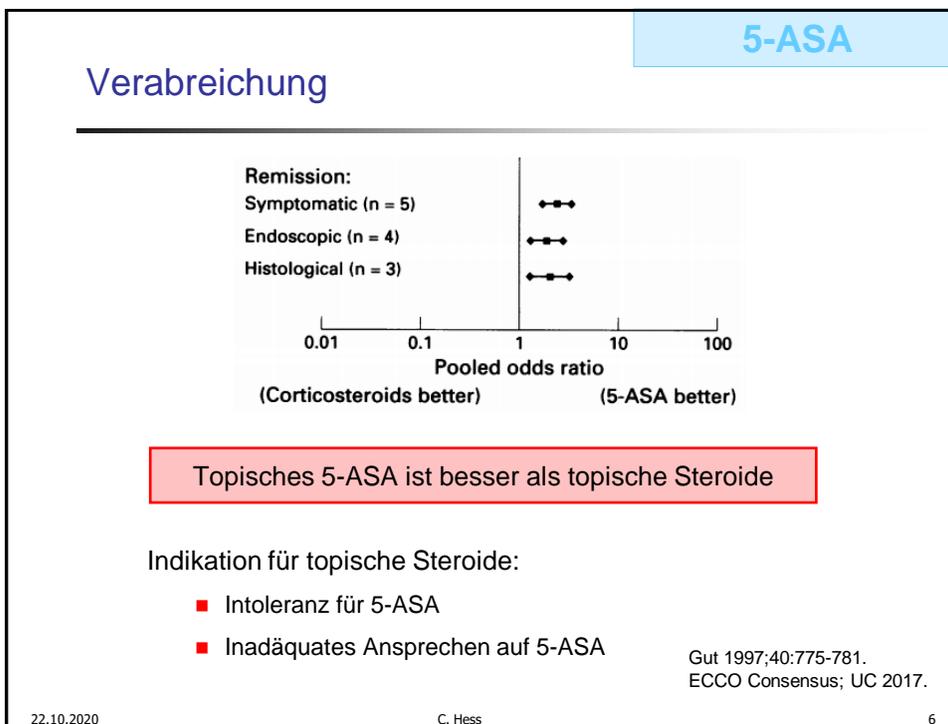
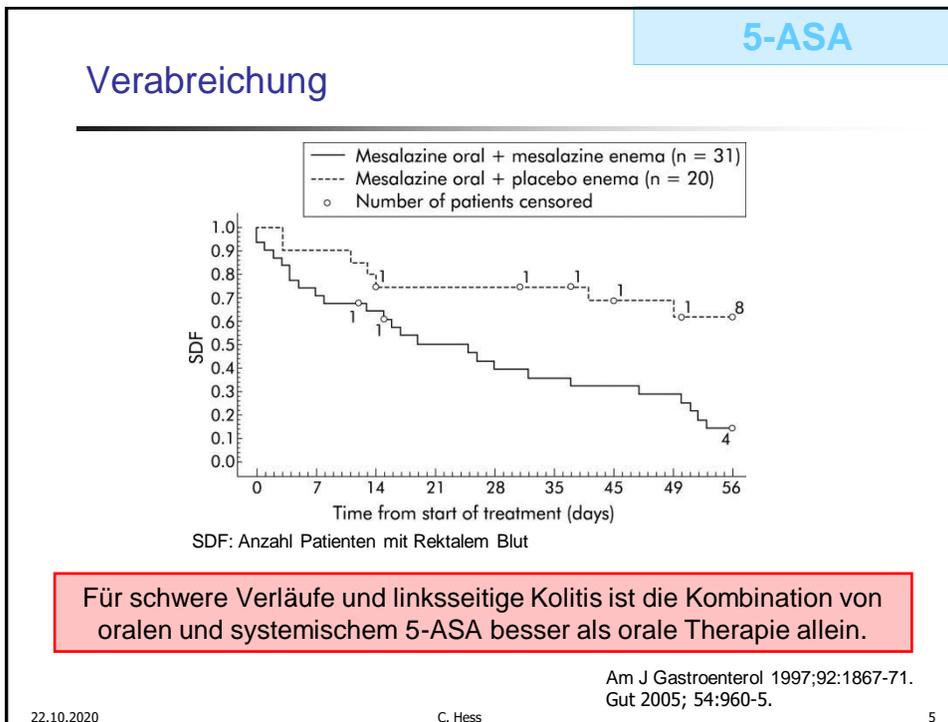


22.10.2020

C. Hess

Dig Dis Sci. 1992;37(12):1890-7.

4



## 5-ASA

## SS &amp; Stillzeit

- Bei Frauen wird die Fertilität nicht beeinträchtigt
- Bei Männern verursacht Sulphasalazin eine reversible Oligospermie und reduzierte Spermienmotilität
- Einnahme in SS und Stillzeit möglich
  - Sulfasalazin: Gleichzeitige Einnahme von hochdosierter Folsäure (!)
  - Aasacol®: Ummantelung mit Dibutyl-Phthalate; wird assoziiert Pubertas praecox und ist möglicherweise teratogen

Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 1–18  
 Gut 2007;56:830–7.  
 Reprod Toxicol 2008;25:271–5.

22.10.2020

C. Hess

7

## 5-ASA

## ECCO-Statment

- Colitis ulcerosa
  - Die milde bis moderat aktive Kolitis ulcerosa
    - linksseitige Kolitis ulcerosa
    - linksseitige und extensive Kolitis ulcerosa (Kombination topische Anwendung (1g/Tag) mit oralem Mesalazin (≥ 2.4g/Tag))
  - Bei einem Rezidiv unter Therapie mit ≥ 2g 5-ASA als additive Therapie (Steroide, Immunmodulator)
- M. Crohn
  - 5-ASA Präparate sollten bei M. Crohn grundsätzlich nicht eingesetzt werden.

ECCO Consensus; UC 2017.  
 ECCO Consensus; MC 2019.

22.10.2020

C. Hess

8

## Steroide



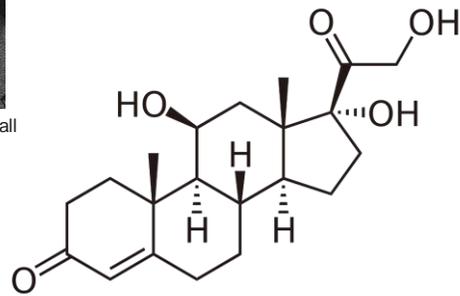
Tadeusz Reichstein  
1897-1996



Edward Calvin Kendall  
1886 - 1972



Philip Showalter Hench  
1896 - 1965



**Cortisol**  
**(Hydrocortison)**

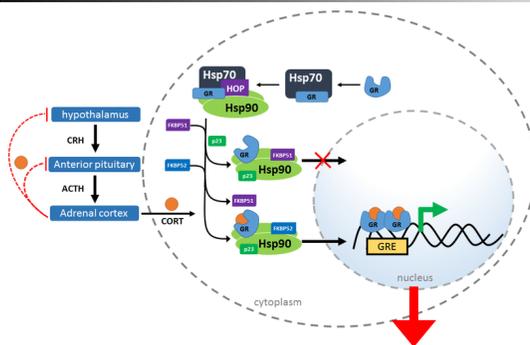
22.10.2020

C. Hess

9

## Steroide

### Wirkmechanismus



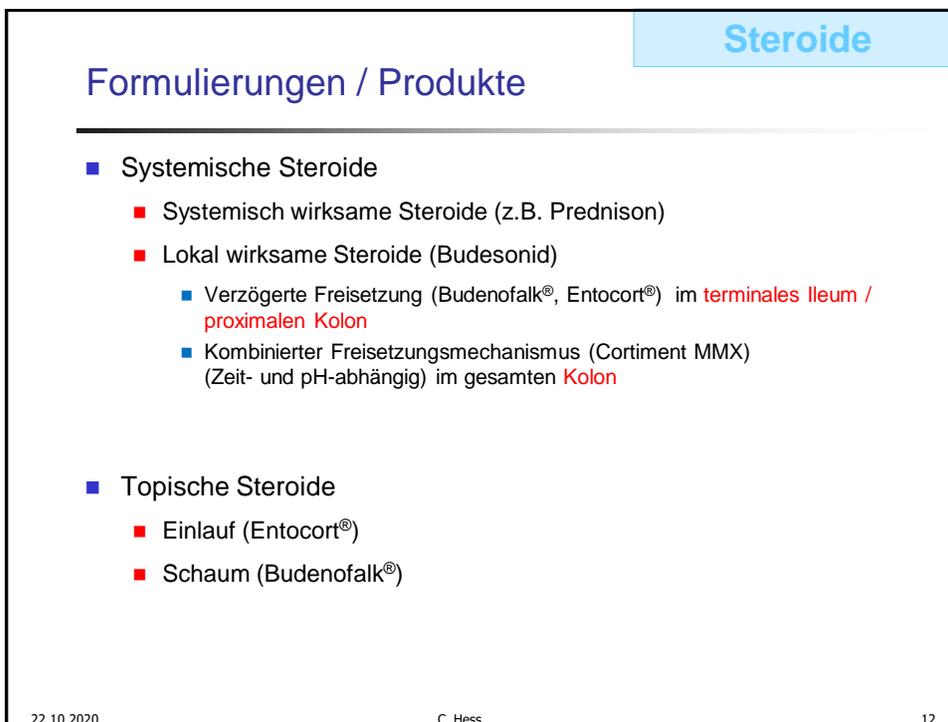
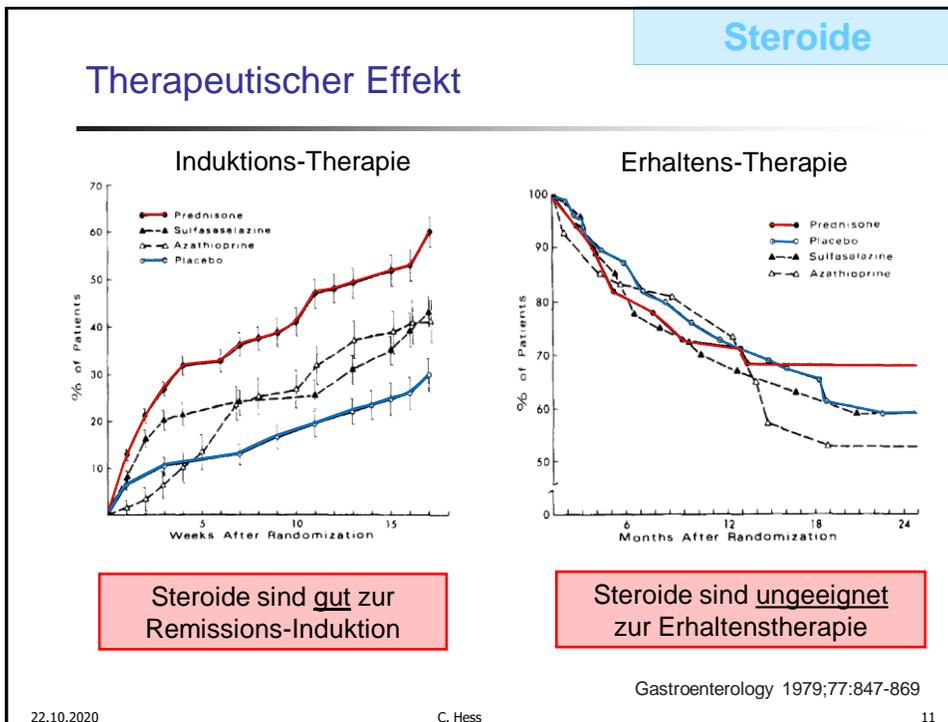
- Pro-inflammatorische Zytokine in Leukozyten ↓
- T-Zellfunktion und Reifung
- Veränderte Differenzierung von Leukozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark
- Translokation von Leukozyten

Mol Cell Endocrinol. 2011 Mar 15; 335(1): 2-13.  
Front Biosci 2004 Jan 1;9:411-20.

22.10.2020

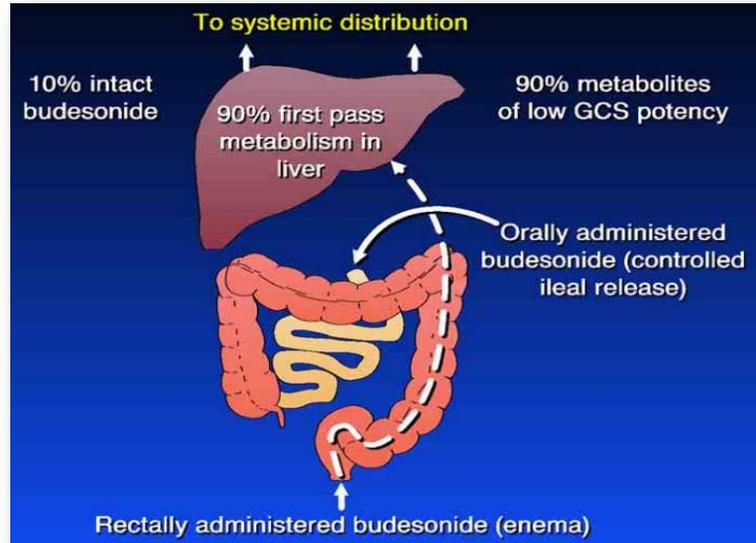
C. Hess

10



## Steroide

## Budesonid - Pharmakokinetik



22.10.2020

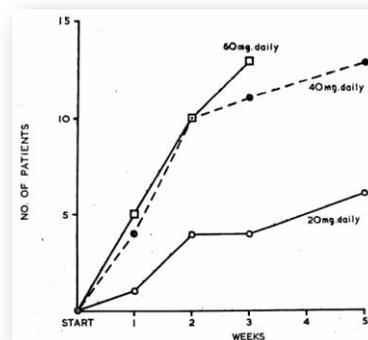
C. Hess

13

## Steroide

## Verabreichung

- Oral
  - Dosis Prednison-Äquivalente 0.5-1mg/Kg KG
  - Budesonid 9mg tägl.
  
- Einlauf / Schaum
  - Dosis 2mg = 1 Sprühstoss tägl.
  - Applikation im Liegen, optimal in Linksseitenlage



22.10.2020

C. Hess

Br Med J 1962 Aug 18;2(5302):441-3.

14

Steroide

## SS & Stillzeit

---

- Bei Frauen wird die Fertilität nicht beeinträchtigt.
- Einnahme in SS und Stillzeit möglich:
  - Steroide sind Plazentagängig
  - Abbau durch die Plazenta eigene 11-Hydroxigenase  
→ Niedrige Konzentration im Fötus
  - Keine Malformationen
  - Vermehrt SS-Diabetes, Hypertonie und Präeklampsie

Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 1–18

22.10.2020
C. Hess
15

Steroide

## ECCO-Statment

---

- Colitis ulcerosa
  - Remissionsinduktion schwer aktive Kolitis ulcerosa
  - Remissionsinduktion bei moderat bis schwer aktiver, ausgedehnte Kolitis ulcerosa mit fehlendem Ansprechen auf 5-ASA
- M. Crohn
  - Budesonid
    - Induktion einer Remission in Patienten mit mildem bis moderater Aktivität mit Befall des Ileum und/oder des Kolon ascendens
  - Systemische Steroide
    - Induktion einer Remission bei morderater bis schweremr Aktivität

Steroide haben keinen Platz in der Erhaltenstherapie!

ECCO Consensus; UC 2017.  
ECCO Consensus; MC 2019

22.10.2020
C. Hess
16

## Methotrexat

# Methotrexat

---



Sidney Farber  
1903 - 1973

NC1=NC=NC(=O)N1C2=NC=NC=C2CN3C(=O)N(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)O

**Folsäure**

CN1C=NC(=O)N1C2=NC=NC=C2CN3C(=O)N(C3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)O

**Methotrexat**

22.10.2020 C. Hess 17

## Methotrexat

# Formulierungen / Produkte

---

- Bevorzugte Verabreichung s.c. oder i.m.
  - Remissions-Induktion 25mg / Woche
  - Erhaltenstherapie 15mg / Woche
  - + Folsäure (→ reduziert Nebenwirkungen)
    - Start mit 5mg 48h nach Methotrexat-Gabe
    - Anpassung der Dosis im Verlauf, abhängig von NW bis 15mg täglich an 5 Tagen in der Woche, beginnend 48h nach Methotrexat-Gabe

Br J Dermatol. 2009;160(3):622-8.  
 Arthritis Rheum. 2001;44(7):1515-24.  
 Cochrane Database System Rev.2000;(2):CD000951.  
 Rheumatology 2004;42:267-271.  
 Anna Rheum Dis 2009;68:1086-1093.

22.10.2020 C. Hess 18

## Methotrexat

## SS &amp; Stillzeit

- Keine Einschränkung der Fertilität
- Methotrexat kann zu Missbildungen führen
  - Zuverlässige Verhütung unter Methotrexat zwingend
  - Stopp 3 Monate vor einer Konzeption
  - Schwangeren sollte zu Interruptio geraten werden
  - Bei Männern möglicherweise Veränderung der Spermatogenese
- Kein Methotrexat in der Stillzeit.

Gastroenterology 2016;150:734–757.  
Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017 Jan;13(1):51-58.

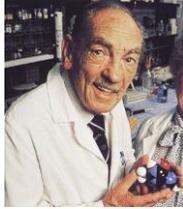
## Methotrexat

## ECCO-Statment

- Colitis ulcerosa
  - Möglicherweise bei steroidabhängigem Verlauf zur Remissions-Induktion
  - Eher kein Stellenwert zum Remissions-Erhalt
  - Kein Stellenwert als Monotherapie zum Remissions-Erhalt
- M. Crohn
  - Möglicherweise zur Remissions-Induktion (unsichere Empfehlung)
  - Bei steroidabhängigem Verlauf zum Remissions-Erhalt

ECCO Consensus; UC 2017.  
ECCO Consensus; MC 2019

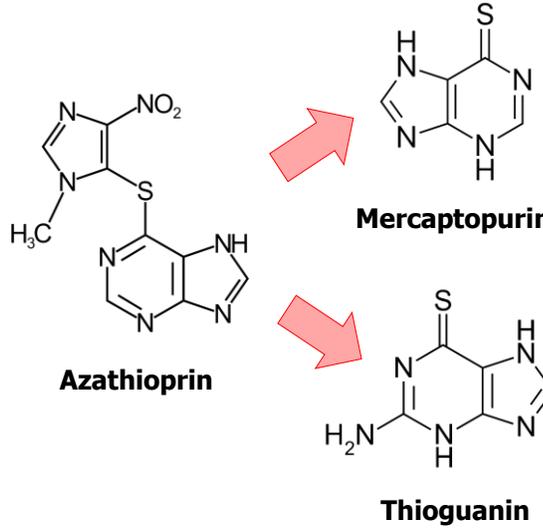
# Thiopurine



Georg Herbert Hirschings  
1905 - 1998



Gertrude Belle Elion  
1918 - 1999



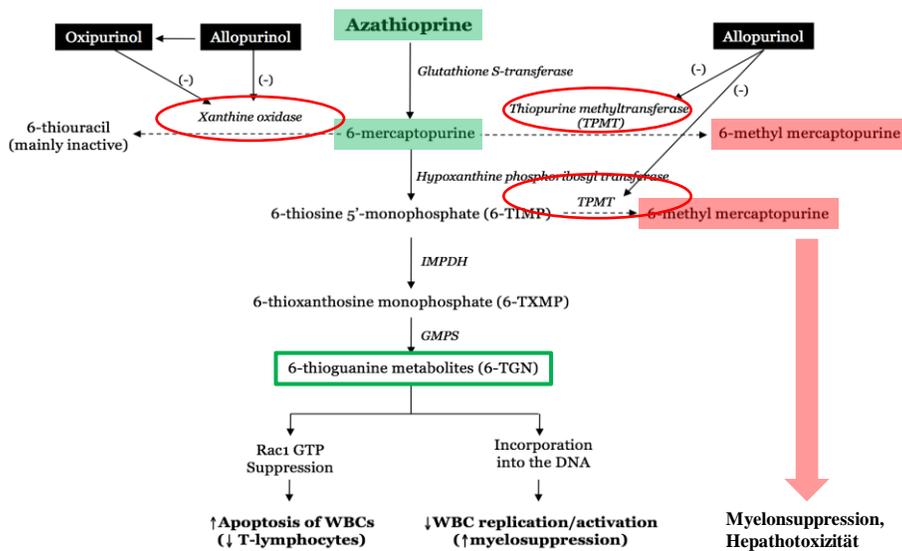
22.10.2020

C. Hess

21

# Thiopurine

## Wirkmechanismus



22.10.2020

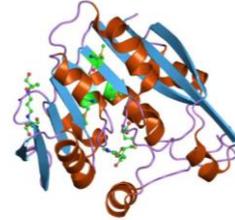
C. Hess

22

## Thiopurine

## Wirkmechanismus

- Thiopurin-Methyltransferase (TPMT)-Aktivität
  - Polymorphismus mit verminderter oder fehlender Aktivität
    - Prävalenz mit verminderter Aktivität 10%
    - Prävalenz mit fehlender Aktivität 0.3%
  - Messung der TPMT-Aktivität vor Beginn mit Thiopurinen
  
- «Schiefer Metabolismus»
  - Individuelle Metabolisierung
  - Bestimmung der Spiegel (6-TG und 6-MMP)



22.10.2020

C. Hess

23

## Thiopurine

## Wirkmechanismus

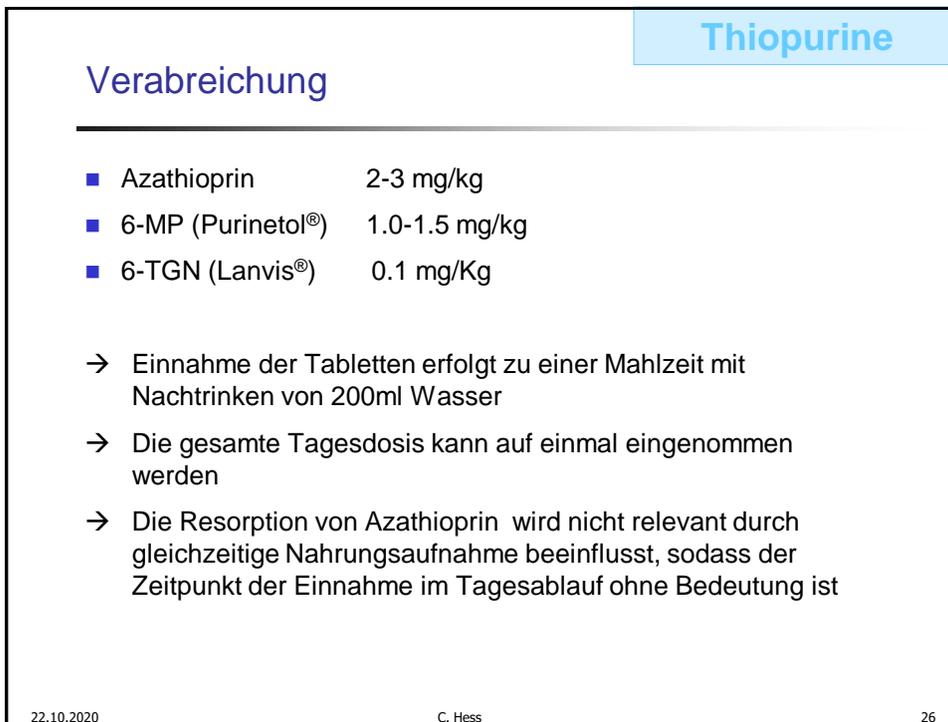
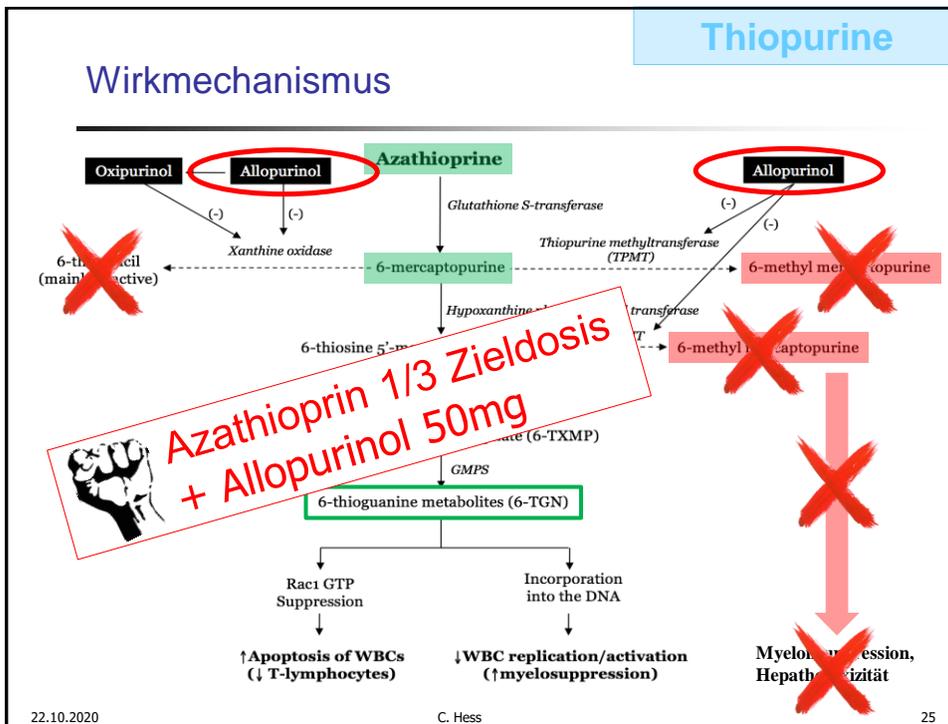
- Zielspiegel:
  - 6-TG      235-450 pmol/8<sup>10</sup> EC
  - 6-MMP    > 5'700 pmol/8<sup>10</sup> EC      → Vermehrte Hepathotoxizität
  
- Konstellationen:

Profil	6-TG Level	6-MMP Level
Therapeutisch	Normal	Normal
Unterdosiert / fragliche Compliance	Niedrig	Niedrig
Überdosiert	Hoch	Hoch
«schiefer Metabolismus»	Niedrig	Hoch

22.10.2020

C. Hess

24



## Thiopurine

## SS &amp; Stillzeit

- Bei Frauen wird die Fertilität nicht beeinträchtigt
- Thiopurine passieren die Plazenta, haben aber keinen nachteiligen Einfluss auf die SS
- Einnahme in der Stillzeit ist möglich
  - Nur geringe Dosen AZA/6-MP sind in der Muttermilch nachweisbar

Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 1–18  
 Gut 2007;56:830–7.  
 Reprod Toxicol 2008;25:271–5.

22.10.2020

C. Hess

27

## Thiopurine

## ECCO-Statment

- Colitis ulcerosa
  - Remissionsinduktion (bei steroidrefraktärem Verlauf)
  - Remissionserhaltung
- M. Crohn
  - Remissionsinduktion (bei steroidrefraktärem Verlauf)
  - Remissionserhaltung
  - Behandlung von Fisteln

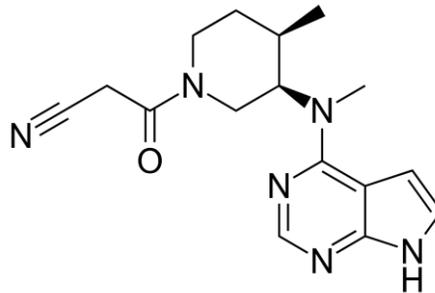
ECCO Consensus; UC 2017.  
 ECCO Consensus; MC 2019

22.10.2020

C. Hess

28

## Januskinasen- (JAK-) Inhibitoren



**Tofacitinib**

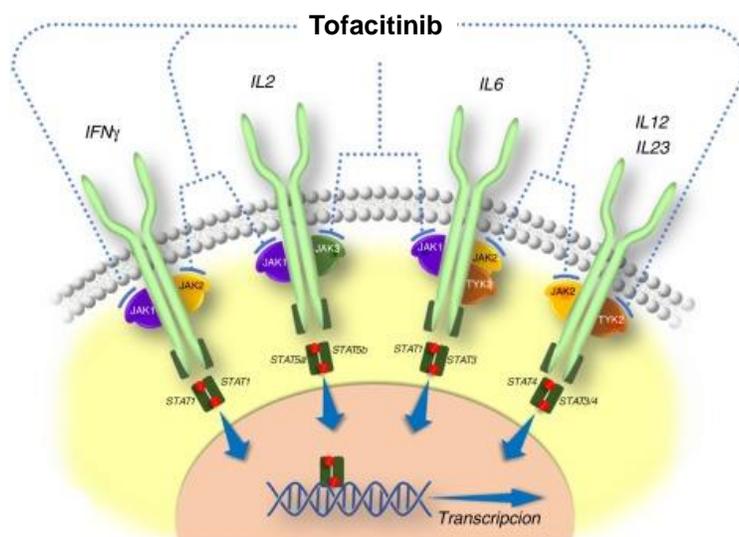
22.10.2020

C. Hess

29

## JAK-Inhibitoren

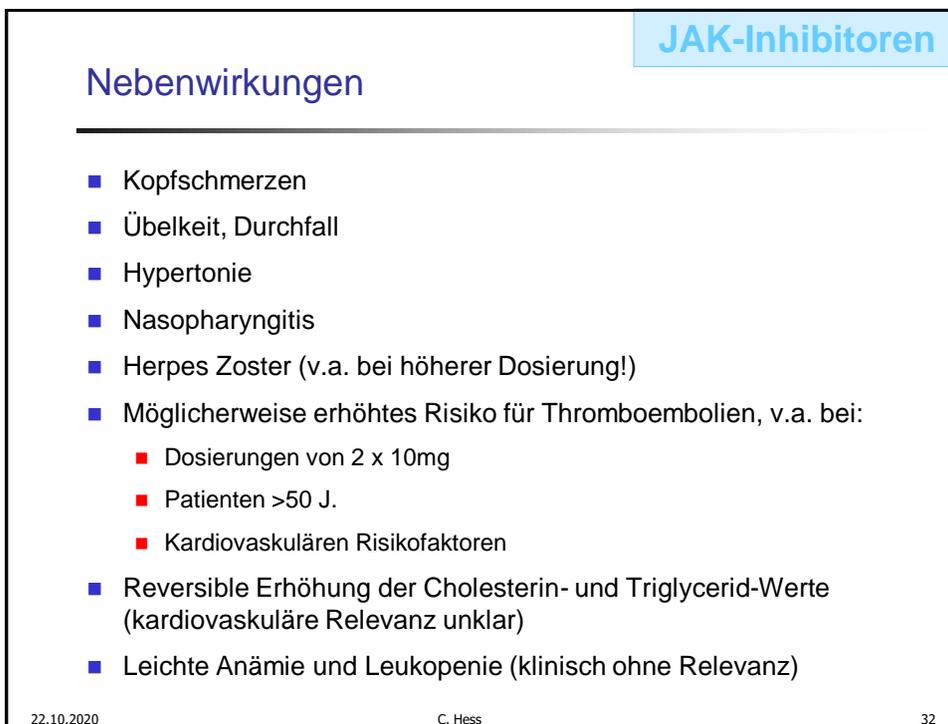
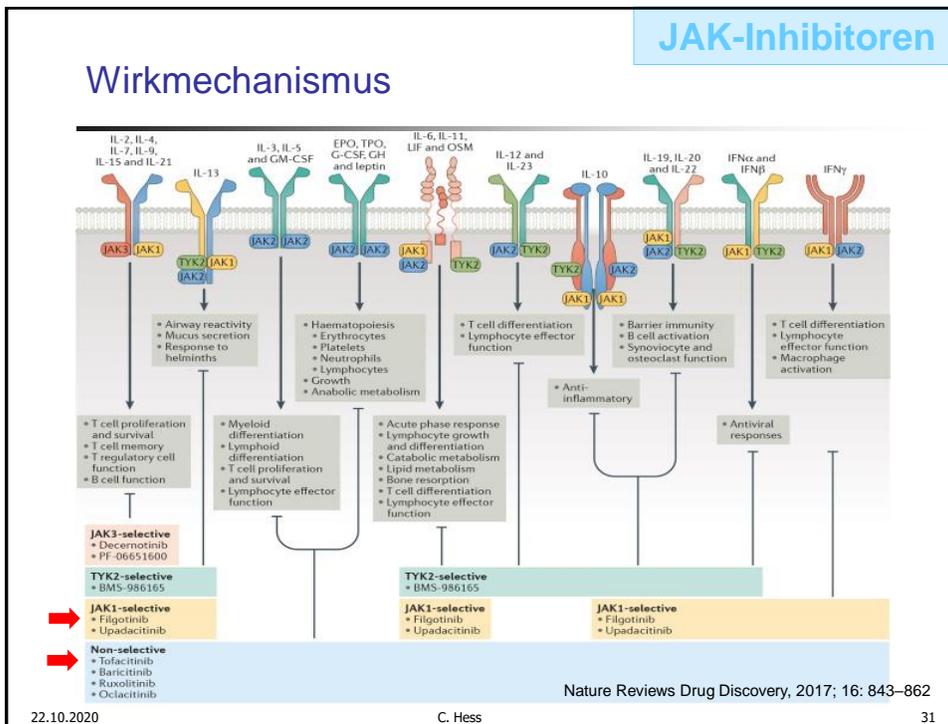
### Wirkmechanismus



22.10.2020

C. Hess

30



## JAK-Inhibitoren

## Formulierungen / Produkte

- Tofacitinib (Xaljanz®) 2x 5 mg oder 2x 10mg
- Induktionstherapie mit 2x10mg über 8 Wochen.
- Verlängerte Induktion bei unzureichendem Ansprechen bis 16 Wochen
- Erhaltenstherapie mit 2 x 5mg
- Einnahme immer in etwas zur gleichen Zeit, in 12-Stündlichem Intervall (morgens und abends).
- Einnahme mit oder ohne Nahrung



22.10.2020

C. Hess

33

## JAK-Inhibitoren

## SS &amp; Stillzeit

- Es gibt keine Studien
- Tofacitinib erwies sich als teratogen bei Ratten und Kaninchen und Beeinflusst die peri-/postnatale Entwicklung
  - Es sollte zu einer zuverlässiger Verhütung geraten werden
  - Stopp min. 4 Wochen vor einer Konzeption
- Kein Tofacitinib in der Stillzeit
  - Übertritt in die Muttermilch unbekannt

22.10.2020

C. Hess

34

## ECCO-Statment

- Colitis ulcerosa
  - Remissionsinduktion (bei steroidrefraktärem Verlauf)
  - Remissionserhaltung (bei refrktärem Verlauf mit anderen Immunmodulatoren)
  
- M. Crohn
  - Studienlage mit unklarer Wirksamkeit

ECCO Consensus; UC 2017.  
ECCO Consensus; MC 2019

22.10.2020

C. Hess

35



22.10.2020

C. Hess

36