

Nebenwirkungen IBD-Therapie

Fortbildung vom 25.11.21

Dr. med. C. Hess
Leitender Arzt Gastroenterologie

Prof. Dr. med. Stephan Vavricka



Allgemein

- Infusionsreaktion
- Direkte Nebenwirkungen (z.B. Kopfschmerz, Übelkeit, etc.)
- Infektionen / Infekt-Anfälligkeit
- Langzeitfolgen
 - Tumore
 - Kardiovaskulär
 - Etc.

In der Schwangerschaft und Stillzeit:

25.11.2021

C. Hess

3

Medication Safety and Dosing in Pregnancy		
Medication	Pregnancy safety	Dosing recommendations
Aminosalicylates		
Balsalazide	Low risk	Maintain pregnancy dose
Mesalamine	Low risk D&P coating in Asacol HD teratogenic in animals	Switch from Asacol HD to equivalent dose of alternate mesalamine
Sulfasalazine	Low risk	Increase folic acid to 2 mg daily
Immunomodulators		
Cyclosporine	Limited data; possible risk of pregnancy complications, preterm birth, low birth weight	Standard dosing
Methotrexate	Contraindicated; teratogenic, abortifacient	Must stop 36 mo before attempting conception
Thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine)	Low risk in monotherapy Delayed infant infections with combination therapy	In appropriate patient in deep remission with adequate trough levels, consider stopping thiopurine and continuing biologic therapy
Tofacitinib	Limited human data	
Biologics		
Adalimumab	Low risk in monotherapy	Continue dosing until 34 wk before delivery 3-4 weeks
Certolizumab pegol	Low risk Does not actively cross placenta	Continue scheduled dosing through pregnancy
Golimumab	Low risk in monotherapy	Continue dosing until 46 wk before delivery 4-6 weeks
Infliximab	Low risk in monotherapy	Continue dosing until 810 wk before delivery 8-10 weeks
Natalizumab	Low risk in monotherapy	Continue dosing until 46 wk before delivery 4-6 weeks
Ustekinumab	Low risk in monotherapy; limited data	Continue dosing until 810 wk before delivery 8-10 weeks
Vedolizumab	Low risk in monotherapy; limited data	Continue dosing until 810 wk before delivery 8-10 weeks
Corticosteroids		
Budesonide	Low risk	Same indications as pre-pregnancy
Prednisone	Moderate risk, possible orofacial cleft (first trimester exposure), adrenal insufficiency, gestational diabetes, premature rupture of membranes, preterm birth, infant infections	Use steroid-sparing agents when possible
Antibiotics		
Amoxicillin with clavulanic acid	Low risk. Limited data	Preferred antibiotic during pregnancy
Ciprofloxacin	Low risk. Animal data show anomalies	Short courses for perianal disease
Metronidazole	Low risk. Avoid in first trimester; possible risk of cleft lip	Short courses for perianal disease
Rifaximin	Teratogenicity described in animal models	Avoid

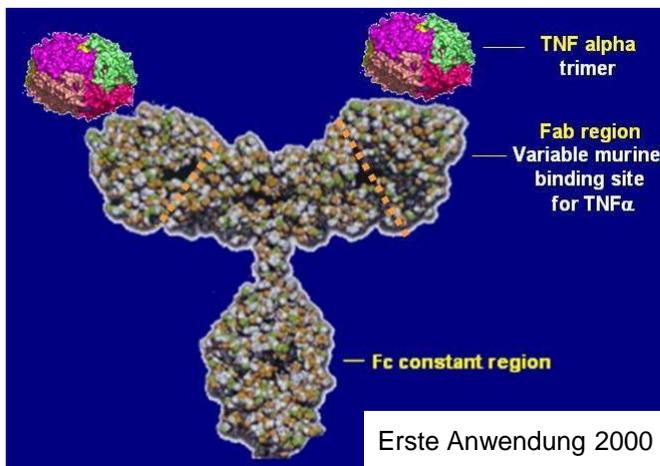
Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Feb;152(2):451-462

Medications for Inflammatory Bowel Disease During Lactation		
Medication	Breast milk drug concentration and potential safety concerns	Breastfeeding recommendations
Aminosalicylates		
Mesalamine	Poorly excreted into milk	Compatible
Sulfasalazine	Rare reports of diarrhea	
Balsalazide	Low risk	
Antibiotics		
Methotrexate	Oral or intravenous, enters milk Possible mutagen (no data in breast milk)	Contraindicated ^a
Ciprofloxacin	Low risk in monotherapy Delayed infant infections with combination therapy	Compatible Delay feeding 3-4 h after dose
Amoxicillin-clavulanic acid	Enters breast milk Monitor for diarrhea and rash	Compatible
Rifaximin	Unlikely to reach breastmilk	Avoid, given no human data
Corticosteroids		
Prednisone	Dose-dependent levels in milk	Compatible
Prednisolone	Preferred for high-dose therapy At doses >20 mg, delay feeding 3-4 h after dose	Compatible
Budesonide	Minute levels in milk	Compatible
Immunomodulators		
Methotrexate	Low dose likely results in low milk concentration	Contraindicated based on concerns for high-dose exposure ^a
Thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine)	Low or undetectable levels in milk	Compatible Delay feeding for 4 h after dose if possible
Cyclosporine	Variable, but breastfed infant receives <2% of mother's weight-adjusted dose	Probably compatible ^b Monitor infant levels
Tacrolimus	Low levels in milk	Compatible ^b Monitor infant levels
Tofacitinib	Unknown	No human data
Biologics		
Infliximab	0.5% of mother's plasma concentration Peak excretion 1-4 d post infusion	Compatible
Adalimumab	Low levels in milk <1% of mother's plasma concentration Peak excretion 1-6 d post injection	Compatible
Certolizumab pegol	Undetectable or very low levels in milk Peak excretion 0.5-2 d post injection	Compatible
Golimumab	Low or undetectable	Compatible
Natalizumab	Low or undetectable	Compatible
Vedolizumab	Unknown	Compatible
Ustekinumab	Low or undetectable levels Peak excretion 1 post injection	Compatible

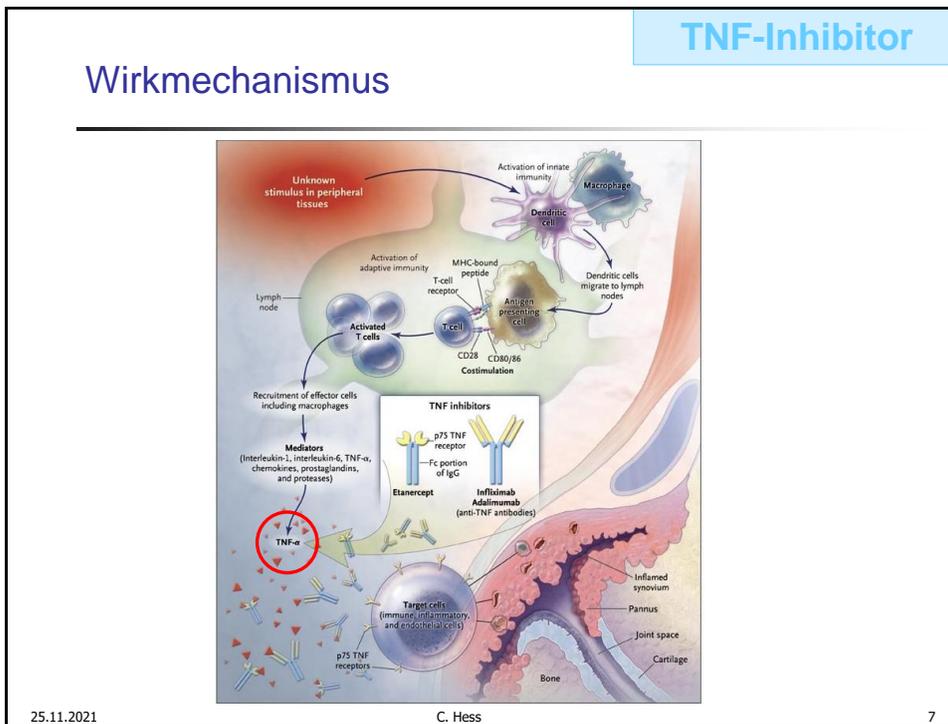
^a In the absence of data from human studies in lactation, recommendation based on theoretical risks.
^b Based on limited data.

Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017 Feb;152(2):461-462

Tumornekrosefaktor- (TNF-) α Inhibitoren



Infliximab
Adalimumab
Certolizumab
Golimumab



TNF-Inhibitor

Nebenwirkungen

- Psoriasis (3-5%)
- Systemischer Lupus
- Vaskulitis
- Polyarthritits
- Kardiomyopathie
- Akute Hepatitis
- Alopezie
- Trockene Haut

25.11.2021 C. Hess 8

TNF-Inhibitor

Infektionen

3fach erhöhtes Risiko gegenüber Normalbevölkerung

- Bakterielle Sepsis (Pneumonie!)
- Invasive Pilzinfektionen
- Hepatitis B-Reaktivierung
- Listeriose
- Reaktivierung latente Tbc

1. Vorabklärungen vor Therapie
2. Impfungen aktualisieren / ergänzen

25.11.2021
C. Hess
9

TNF-Inhibitor

Medikamenten Antikörper (ATA)

- Prävalenz von ATA:
 - Infliximab 10%
 - Certolizumab 8%
 - Adalimumab 3%

}

Entstehung von ATA unter gleichzeitiger Immunmodulierender Therapie (AZA, MTX) vermindert

- ATA sind verantwortlich für:
 - Frühe und Späte Infusionsreaktion
 - Vorkommen in bis zu 10% der Patineten
 - Infusionsreaktion gemildert durch Steroide
 - Wirkungsverlust

25.11.2021
C. Hess
10

Infusionsreaktion (1)		TNF-Inhibitor
akut während bis 1-2h nach Infusion		verzögert 2-14 Tage nach Infusion
mild Symptome: Hyperämie, Palpitation, Schweißausbruch, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit	schwer Symptome: Hypo- oder Hypertonie $\pm \geq 20$ mmHg vom systolischen Ausgangs-BD, Brustschmerzen (Enge, Druck), Dyspnoe, erhöhte Körpertemperatur, Papillationen, Urtikaria	Symptome: Arthralgie, Myalgie, Urtikaria, Fieber, Malaise
<ol style="list-style-type: none"> 1) Verlangsamung der Infusion auf 10ml/h (4 Tropfen/min.) 2) Zuständiger Arzt informieren 3) Überwachung der Vitalparameter alle 10min. bis zur Normalisierung des Zustandes 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Infusion stoppen 2) Infusion von NaCl 0.9% 1000-2000ml/h 3) Sofort zuständiger Arzt informieren 4) Überwachung der Vitalparameter alle 2min. bis zur Normalisierung des Zustandes 	<ul style="list-style-type: none"> - Clemastin (Tavegyl®) 1mg po. 2x tägl. über 3 Tage - Paracetamol® oder NSAR über 3 Tage
25.11.2021	C. Hess	11

Infusionsreaktion (2)		TNF-Inhibitor
<ol style="list-style-type: none"> 4) 20 min warten 5) Infusion wieder steigern und Rate alle 15 min steigern: <ul style="list-style-type: none"> - 20ml/h (7 Tropfen /min) - 40ml/h (14 Tropfen /min) - 80ml/min (27 Tropfen /min) - 100ml/min (34 Tropfen /min) 	<ol style="list-style-type: none"> 5) Clemastin (Tavegyl®) 2mg iv. 6) Hydrocortison (Solu-Cortef®) 100mg in 100ml NaCl 0.9% über 1min. 7) Bei Dyspnoe zusätzlich O₂ und Inhalation mit Salbutamol (Ventolin®) 5mg/ml, 0.5ml in 2-3ml NaCl 0.9% vernebeln 8) Bei schwerer Hypotonie Adrenalin 1mg/ml (1:1000), 0.5ml sc. *, wenn nötig alle 5 min. bis 3x wiederholen. 9) REA-Alarm auslösen, falls Stabilisierung mit obigen Massnahmen nicht erreicht wurde 	<p><u>Bei nächster Infusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prämedikation - Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit (vgl. Verabreichungs-Schema)
25.11.2021	C. Hess	12

Journal of Crohn's and Colitis, 2015, 806–815

TNF-Inhibitor

Tumore

- Hepato-Splenisches T-Zell Lymphom
 - V.a. bei Kombination mit Thiopurinen
- Melanome
 - Suffizienter Sonnenschutz
 - Jährliche dermatologische Kontrolle bei Risikopatienten

25.11.2021

C. Hess

13

TNF-Inhibitor

SS & Stillzeit

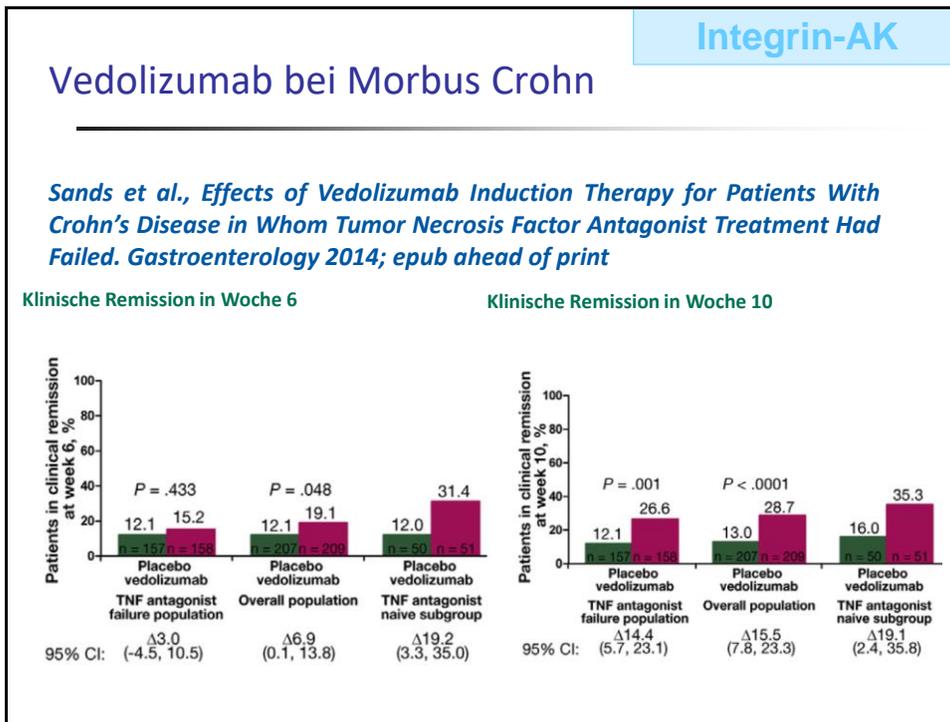
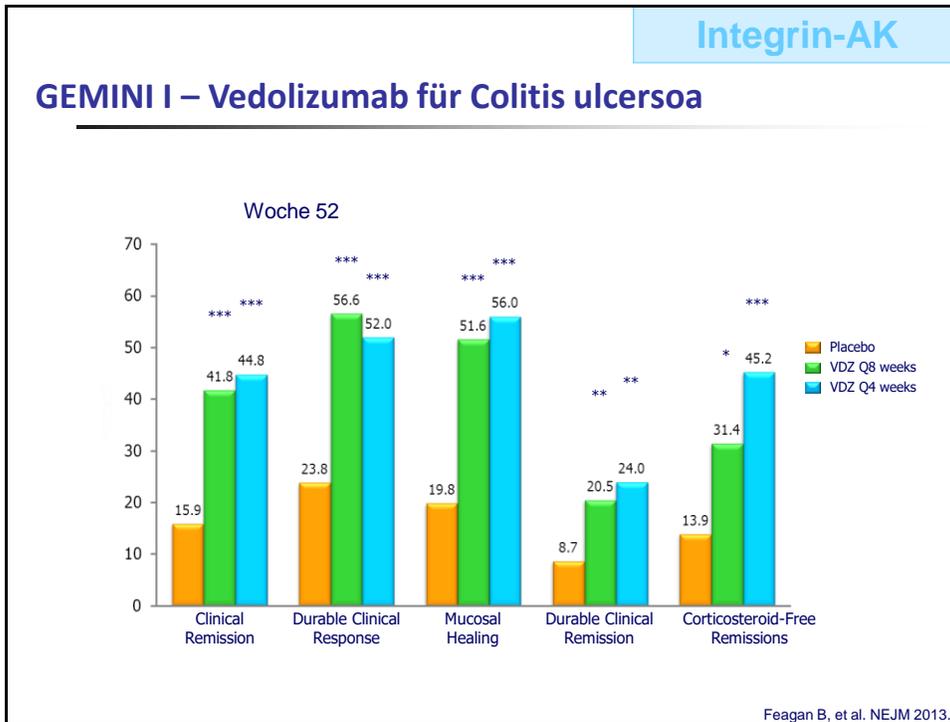
- Fortführen der Therapie während SS
- Stopp der Therapie im 3. Trimester
 - Ausnahme: Certolizumab; kann während der ganzen SS fortgeführt werden
- Stillen ist unter TNF-Therapie möglich
 - Kein Übertritt in die Muttermilch

Keine Lebendimpfstoffe in den ersten 6 Monaten nach Geburt!

25.11.2021

C. Hess

14



Vedolizumab (Entyvio®)

Unerwünschte Wirkungen

Integrin-AK

Insgesamt ausgezeichnete Verträglichkeit!

- Allergische Reaktionen
- Myalgie
- **Arthralgie**
- Kopfschmerz
- Infektionen der oberen Luftwege (meist leichte, wie Rhinosinusitis, Celulitis)

→ Keine Häufung von Neoplasien

→ Keine Kardiovaskulären Erkrankungen

25.11.2021
C. Hess
19

Vedolizumab (Entyvio®)

Sicherheit in Schwangerschaft & Stillzeit

Integrin-AK

- Zuwenig Daten für eine Empfehlung und damit **Kontraindiziert in der Schwangerschaft!**
 - Verhütung / kein Stillen bis 15 Wochen nach Behandlung

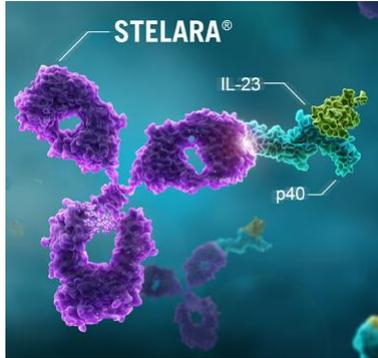
... was wir bis jetzt wissen

- Möglicherweise vermehrte Aborte
- Keine Missbildungen
- Therapie während Stillen scheint sicher
 - Plazentagängig
 - kein oder kaum Übertritt in Muttermilch
 - keine Absorption im kindlichen GI-Trakt

Drugs and Lactation Database (LactMed); Last Revision 02.07.18
BMC Gastroenterol. 2017; 17: 80

25.11.2021
C. Hess
20

Interleukin-23 /-12 Inhibitoren



Ustekinumab (Stelara®)

Zulassung Schweiz 2011

25.11.2021

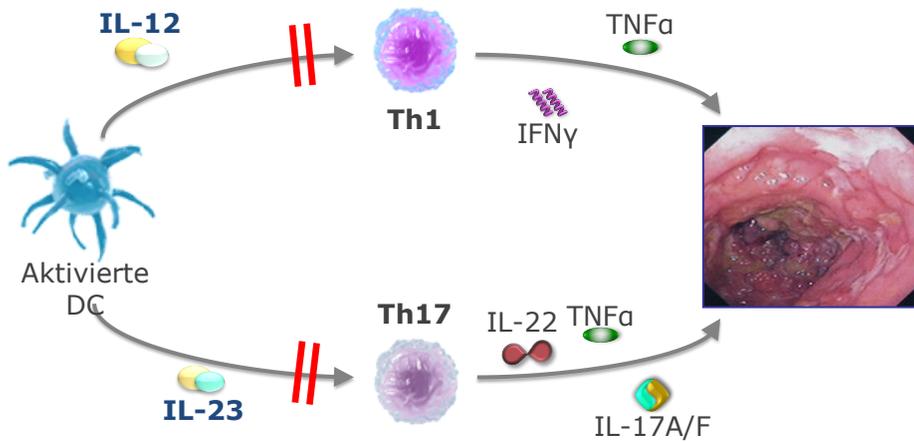
C. Hess

21

Ustekinumab (Stelara®)

IL-23 Inhibitoren

Wirkungsweise: Schlüsselzytokine IL-12 und IL-23 bei IBD



DC: Dendritische Zelle; IFN: Interferon; IL: Interleukin;
Th: T-Helferzelle; TNF: Tumornekrosefaktor

Nat Rev Immunol. 2014 May; 14(5):329-42
Nat Med. 2007;13:26-8

25.11.2021

C. Hess

22

Ustekinumab (Stelara®)

IL-23 Inhibitoren

Unerwünschte Wirkungen

Insgesamt ausgezeichnete Verträglichkeit!

- Allergische Reaktionen
- Myalgie
- Arthralgie
- Kopfschmerz
- Infektionen (meist leichte, wie Rhinosinusitis, Celulitis)
- Antikörper-Bildung gegen Ustekinumab 3% / Jahr

→ Keine Häufung von Neoplasien

→ Keine Kardiovaskulären Erkrankungen

25.11.2021

C. Hess

23

Ustekinumab (Stelara®)

IL-23 Inhibitoren

Vorsichtsmassnahmen

Vorsichtsmassnahme / Begleitung von Patienten wie bei anderen Immunsuppressiva!

- Vorabklärungen wie für anti-TNF
 - Tbc
 - Hepatitis B & C
 - Leber- und Nieren-Funktion
 - Erheben des Impfstatus und ergänzen der Impfungen
- Keine Impfung mit Aktivimpfstoffen (z.B. Gelbfieber).
- Nach Geburt keine Impfung der Kinder <6 Monaten.
- Beobachten hinsichtlich Nicht-Melanom Hauttumore (Dermatologe!)
- Jährliche gynäkologische Kontrolle (PAP-Abstrich)

25.11.2021

C. Hess

24

Ustekinumab (Stelara®)

IL-23 Inhibitoren

Sicherheit in Schwangerschaft & Stillzeit

- Zuwenig Daten für eine Empfehlung und damit **Kontraindiziert in der Schwangerschaft!**
→ Verhütung / kein Stillen bis 15 Wochen nach Behandlung

... was wir bis jetzt wissen

- Möglicherweise vermehrte Aborte
- Keine Missbildungen
- Therapie während Stillen scheint sicher
 - Plazentagängig
 - kein oder kaum Übertritt in Muttermilch
 - keine Absorption im kindlichen GI-Trakt

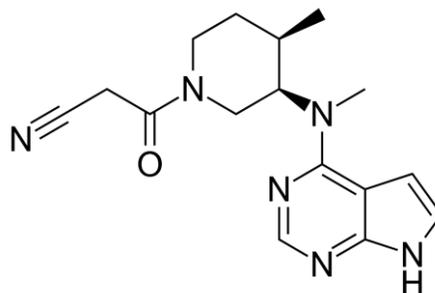
Drugs and Lactation Database (LactMed); Last Revision 02.07.18
BMC Gastroenterol. 2017; 17: 80

25.11.2021

C. Hess

25

Januskinasen- (JAK-) Inhibitoren



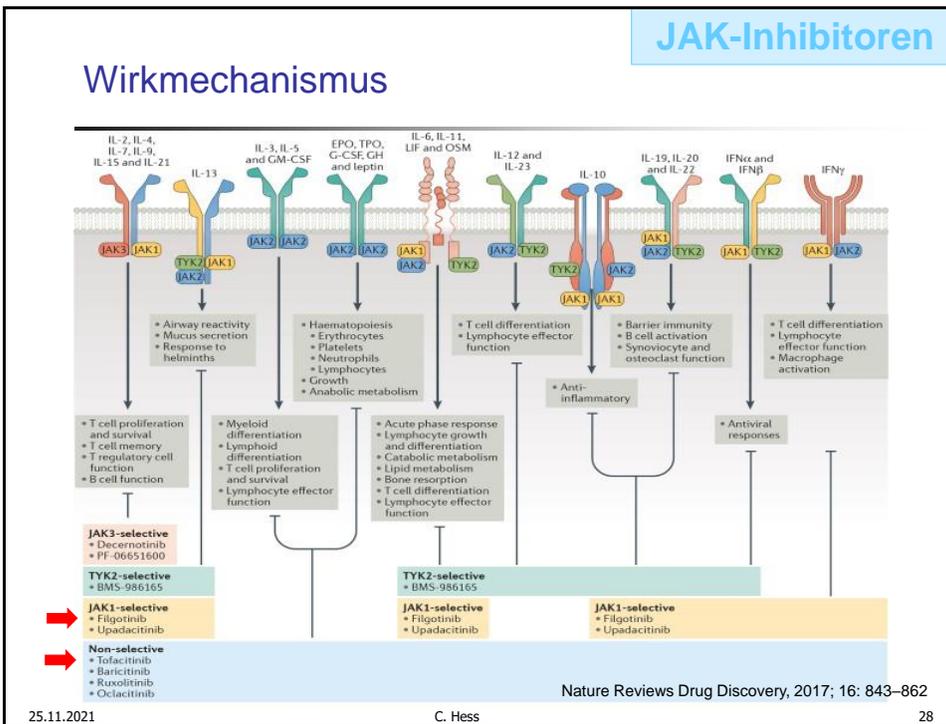
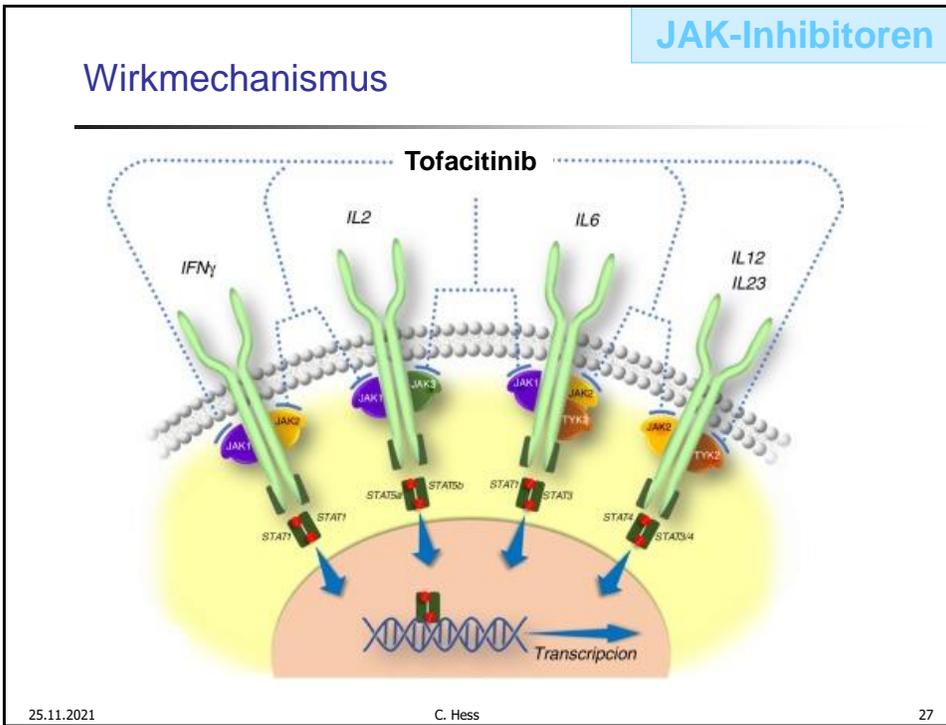
Tofacitinib (Xeljanz®)

Zulassung Schweiz 2013

25.11.2021

C. Hess

26



JAK-Inhibitoren

Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Durchfall
- Hypertonie
- Nasopharyngitis
- Leichte Anämie und Leukopenie (klinisch ohne Relevanz)

25.11.2021

C. Hess

29

JAK-Inhibitoren

Infekte

- Herpes Zoster (v.a. bei höherer Dosierung!)

5mg BID → 1% erhöhtes Risiko
10mg BID → 5% erhöhtes Risiko
Gegenüber Normalbevölkerung



UEGW 2021 OP197

25.11.2021

C. Hess

30

Thromboembolie

- Erhöhtes Risiko für Thromboembolien, v.a. bei höherer Dosierungen von 2 x 10mg
 - Verwendung kombinierter hormoneller Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie.
 - Herzinsuffizienz
 - Vorangegangene venöse Thromboembolien
 - Angeborene Gerinnungsstörung
 - Patienten, die sich einem grösseren chirurgischen Eingriff unterziehen.

Myokardinfarkt & Neoplasien

- Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte
 - Patienten >50 Jahre
 - Raucher oder Ex-Rauer
 - Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (art. HT, HDL <40mg/dl, DM, KHK, familiäre Belastung für KHK)
- Erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht-melanomatösem Hautkrebs)
 - Lungenkrebs
 - Lymphome

JAK-Inhibitoren

Kontrollen

- Anamnese:
 - Hautveränderungen, Pruritus
 - Kopfschmerzen
 - Infektionen

■ Labor:

	Start & 2 Monate	Verlauf
Blutbild (Ec, Lc, Tc)	4 wöchentlich	3-4 monatlich
→ Bei Lc $<3 \times 10^3/\mu\text{l}$ Differenzierung		
Leberwerte	4 wöchentlich	3-4 monatlich
Cholesterin / Triglyceride	4 – 8 Wochen	6-12 monatlich

25.11.2021

C. Hess

33

JAK-Inhibitoren

SS & 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

25.11.2021

C. Hess

34

