

Nebenwirkungen IBD-Therapie (Teil 2)

Fortbildung vom 25.11.21

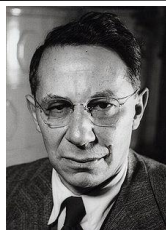
Dr. med. C. Hess
Leitender Arzt Gastroenterologie



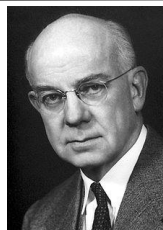
IBDnet
Swiss Research and Communication
Network on Inflammatory Bowel Disease

gzo
spital
wetzikon

Steroide



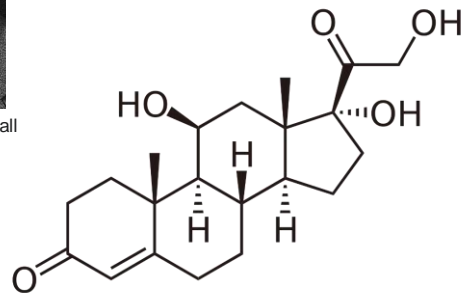
Tadeusz Reichstein
1897-1996



Edward Calvin Kendall
1886 - 1972



Philip Showalter Hench
1896 - 1965



Cortisol
(Hydrocortison)

Steroide

Wirkmechanismus

The diagram illustrates the hormonal axis: hypothalamus (CRH) → Anterior pituitary (ACTH) → Adrenal cortex (CORT). In the cytoplasm, CORT binds to GR. Hsp70 and Hsp90 are involved in the signaling pathway, with Hsp90 inhibiting the GR-GRE complex (indicated by a red X). The complex then translocates into the nucleus, where it binds to GRE on DNA, leading to gene transcription.

- 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.

30.11.2021 C. Hess 3

Steroide

Nebenwirkungen

- Hypertonie
- Diabetes
- Infektionen
- Osteonekrosen
- Osteoporose
- Myopathie
- Katarakt
- Glaukom
- Psychose
- Mondgesicht
- Haut
 - Akne
 - Ecchymosen
 - Hirtismus
 - Petechiale Blutungen
 - Striae

30.11.2021 C. Hess 4

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

30.11.2021

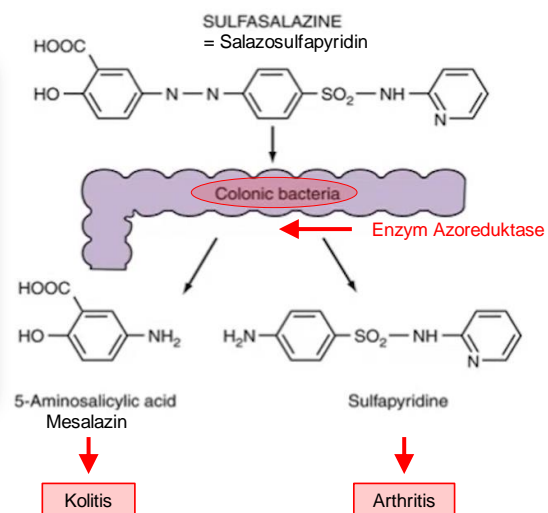
C. Hess

5

5-Aminosalicylate



Prof. Nanna Svartz 1890 - 1986



30.11.2021

C. Hess

6

5-ASA

Wirkmechanismus

- Ist nur lokal (endoluminal) wirksam.
- Die Wirkung ist von der endoluminalen Konzentration abhängig
- Inhibition des Arachidonsäure-Metabolismus
 - Mit ASS «verwandt»
- Wirkung als «Radikalfänger»
 - Senkt Konzentration von DNA-schädigenden Radikalen
- Hemmung der Zytokin-Synthese
 - Hemmt die Bildung von IL-1, IL-2, TNF- α und NF- κ B
- Hemmung der Biosynthese eisentransportierender Peptide in Mykobakterien
 - Mykobakterien als Co-Founder bei IBD?

30.11.2021

C. Hess

7

5-ASA

M. M. (m, 49)

Fall

- Seit 6 Monaten wässrig, blutige Diarrhoe bis 15x /Tag.
- Sonst gesund; keine Medikamenten-Unverträglichkeit bekannt.
- Koloskopie mit Diagnose einer mittelschweren Pankolitis, vereinbar mit Colitis ulcerosa.
- Start mit Salofalk Granulat 4g/Tag.
- Deutliche Besserung der Diarrhoe auf 6x /Tag.
- Nach 10 Tagen Vorstellung auf dem Notfall:
 - Zunehmend Belastungsdyspnoe
 - thorakales Druckgefühl
 - Herzrasen
 - Diarrhoe >10x /Tag.

30.11.2021

C. Hess

8

<p>M. M. (m, 49)</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ■ <u>Befunde</u> auf dem Notfall: <ul style="list-style-type: none"> ■ CRP 268 mg/L ■ Neues tachykardes Vorhofflimmern ■ Nephritis mit aktivem Sediment und Proteinurie ■ Perikarderguss ■ Pleuraerguss ■ <u>Interpretation</u> 5-ASA induzierte: <ul style="list-style-type: none"> ■ Polyserositis ■ Perimyokarditis ■ Nephritis ■ <u>Verlauf</u> nach Absetzen von Mesalazin rasche und vollständige Erholung aller Organsysteme. 	5-ASA
	Fall

30.11.2021 C. Hess 9

<p>Nebenwirkungen</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> ■ Dosisabhängig (10-45%) <ul style="list-style-type: none"> ■ Leichte Übelkeit, Erbrechen, Abdominalgien ■ Kopfschmerzen oder Schwindel; Müdigkeit ■ Obstipation oder Diarrhoe ■ Idiosynkratisch (nicht dosisabhängig) <ul style="list-style-type: none"> ■ Fieber, Halsschmerzen, Grippe-Symptome ■ Polyserositis (Myokarditis, Pleuritis); Alveolitis ■ Obstipation oder Diarrhoe ■ Hepatitis; periphere Neuropathie ■ Hautreaktion (Lupus like Syndrom, Stevens-Johnson Syndrom, u.a.) ■ Intestinale Nephropathie 	5-ASA
---	-------

30.11.2021 C. Hess 10

5-ASA

Kontrollen

- Anamnese:
 - Oberbauchbeschwerden, Nausea, Kopfschmerzen, Schwindel, Neuropathie, Sonnenempfindlichkeit (bei Sulfasalazin)
 - Haut (Exanthem, Urtikaria, exfoliative Dermatitis)
 - Lunge (Dyspnoe, trockener Husten)
- Labor:

	Start & 3 Monate	Verlauf
Blutbild (Ec, Lc, Tc)	2-4 wöchentlich	3-4 monatlich
Leberwerte		
Nierenfunktion (Krea, ev. UST)		

30.11.2021
C. Hess
11

5-ASA

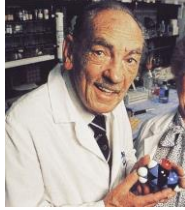
SS & Stillzeit

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

30.11.2021
C. Hess
12

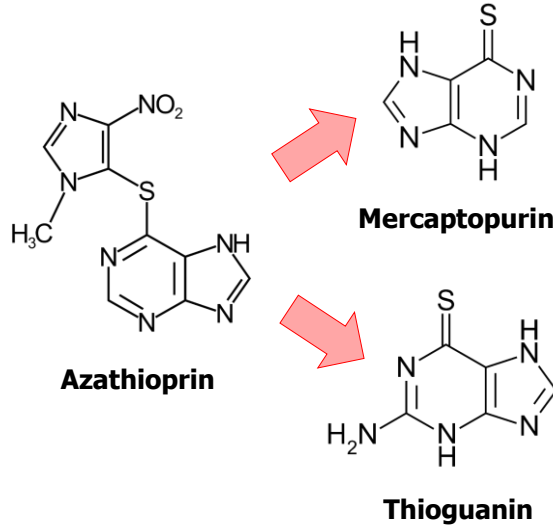
Thiopurine



Georg Herbert Hitschings
1905 - 1998



Gertrude Belle Elion
1918 - 1999



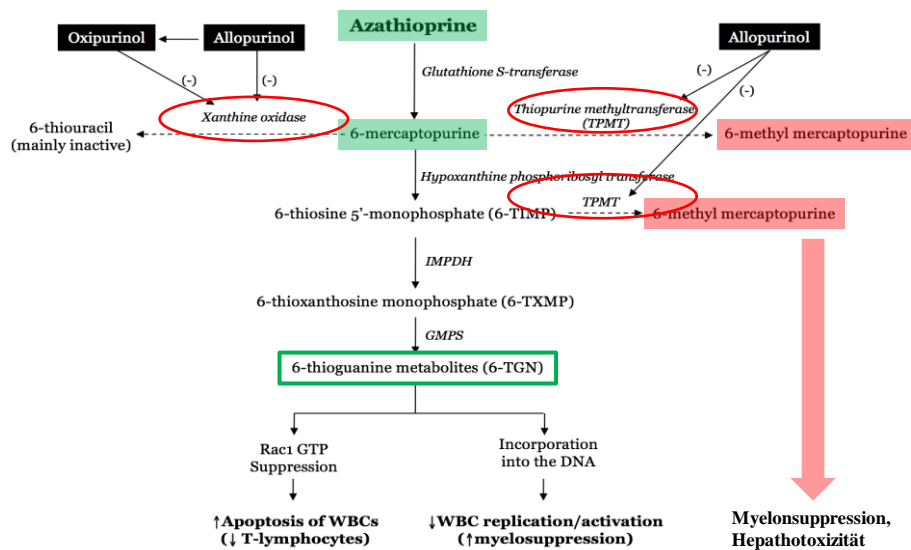
30.11.2021

C. Hess

13

Thiopurine

Wirkmechanismus



30.11.2021

C. Hess

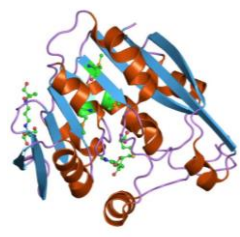
14

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)



30.11.2021
C. Hess
15

Thiopurine

Fall

M. A. (m, 36)

- Schwer Pancolitis Ulcerosa
- Langsame Eindosierung von Azathioprin (Steigerung um 50mg alle 1 Wochen bis 150mg)
- Spiegelbestimmung nach Abgeschlossener Eindosierung:

6-TG	115 pmol /8 ¹⁰ Ec
6-MMP	30'931 pmol /8 ¹⁰ Ec

 Blutbild und Leberwerte normal.

30.11.2021
C. Hess
16

Thiopurine

Wirkmechanismus

- Zielspielgel:
 - 6-TG 235-450 pmol/8¹⁰ EC
 - 6-MMP < 5'700 pmol/8¹⁰ 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

30.11.2021
C. Hess
17

Thiopurine

Wirkmechanismus

30.11.2021
C. Hess
18

M. A. (m, 36)	Thiopurine
	Fall

- Schwer Pancolitis Ulcerosa
- Langsame Eindosierung von Azathioprin (Steigerung um 50mg alle 1 Wochen bis 150mg)
- Spiegelbestimmung nach Abgeschlossener Eindosierung:

6-TG	115 pmol /8 ¹⁰ Ec
6-MMP	30'931 pmol /8 ¹⁰ Ec

 Blutbild und Leberwerte normal.
- Umstellung auf Azathioprin 50mg und Allopurinol 50mg
- Spiegelbestimmung :

6-TG	244 pmol /8 ¹⁰ Ec
6-MMP	325 pmol /8 ¹⁰ Ec

30.11.2021 C. Hess 19

	Thiopurine
--	------------

Nebenwirkungen

- Dosisabhängig
 - Leichte Übelkeit, Erbrechen, Abdomialgien
 - Hepathotoxizität (→ 6-MMP)
 - Myelotoxizität (→ 6-TG und 6-MMP)
 - Nicht-zirrhatische portale Hypertonie (Nodulär regenerative Hyperplasie) (ca. 1% in 10 Jahren)
- Idiosynkratisch (nicht dosisabhängig)
 - Nausea (12% !)
 - Rush, Fieber, Arthralgien
 - Hepatitis
 - Akute Pankreatitis (5%)¹

¹ Frontline Gastroenterology 2021;12:423–436

30.11.2021 C. Hess 20

A. N. (m, 52)	Thiopurine
	Fall

- Schwer linksseitige Colitis Ulcerosa
- Partielle Remission auf Vedolizumab
- Langsame Eindosierung von Azathioprin (Steigerung um 50mg alle 1 Wochen bis 150mg)
- Klinische Remission der Colitis unter Kombinationstherapie

- Nach 4 Wochen notfallmässige Vorstellung wegen gürtelförmiger Oberbauchschmerzen.
- Notfall-Labor: Lipase 720 U/L

- Nach Sistieren von Azathioprin, rasche Erholung

30.11.2021 C. Hess 21

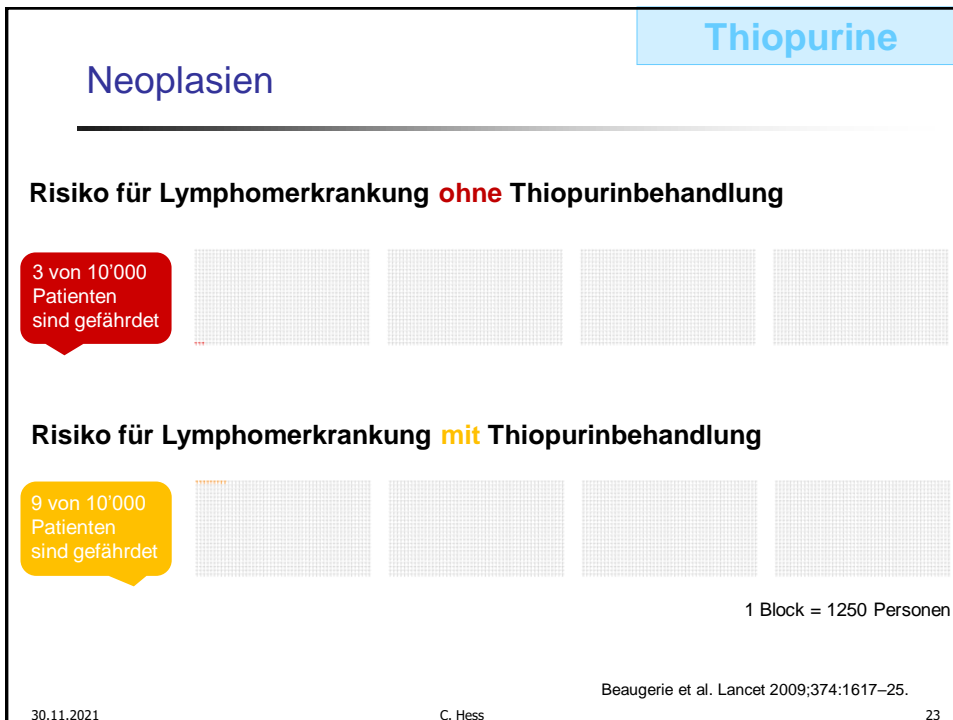
Neoplasien	Thiopurine
------------	------------

- Ein 4-5fach erhöhtes Risiko für Lymphome. Das Risiko sinkt nach Absetzen der Medikamente wieder ab.
- Erhöhtes Risiko für Nicht-Melanom Hauttumoren (NMSC) (Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome).
 - Inzidenz bei Kaukasiern mit Alter >65 Jahre erhöht.
 - Zudem Sonnenschutz!
 - Ob das Risiko für NMSC auch nach Absetzen der Thiopurine bestehen bleibt ist unklar (uneinheitliche Datenlage)
- 7-fach erhöhtes Risiko für akute myeloische Leukämie und myelodysplastisches Syndrom bei Patienten mit früherer Thiopurin-Therapie.

Gut 2005;54:1121-5, Lancet 2009;374:1617-25
 Clin Gastroenterol Hepatol 2014; doi:10.1016/j.cgh.2014.05.015
 Gastroenterology 2013;145:1007-15
 Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1324-1329

Gastroenterology. 2012 Aug;143(2):390-399.e1
 Gastroenterology 2011;141:1621-28
 Am J Gastroenterol 2014; 109:1781-1793

30.11.2021 C. Hess 22



Thiopurine

Interaktionen

- Allopurinol hemmt die Xanthinoxidase
- 5-ASA Präparate hemmen die TPMT reversibel und erhöhen den 6-TG-Spiegel (→ Myelosuppression)
- Cotrimoxacol, ACE-Hemmer, Cimetidin, Indometacin, Ribavirin erhöhen das Risiko einer Knochenmarksdepression.
- Muskelrelaxantien können in unterschiedlicher Art und Weise beeinflusst werden
- Warfarin und Phenprocoumon wird der antikoagulatorische Effekt gehemmt
- Infliximab und andere Immunsuppressiva verstärken die myelosuppressiven Effekt von Azathioprin
- Medikamente die Agranulozytose oder Panzytopenien auslösen können (z.B. Clozapin und Novaminsulfon/Metamizol) kann das Risiko durch gleichzeitige Einnahme von AZA erhöht sein

30.11.2021
C. Hess
24

Thiopurine

Kontrollen

- Anamnese:
 - Nausea, Erbrechen
 - Bauchschmerzen
 - Myalgien, Arthralgien, Exanthem, Fieber
 - Haarausfall (reversibel)
- Labor:

	Eindosierung & 3 Monate	Verlauf
Blutbild (Ec, Lc, Tc)	1-2 wöchentlich	3-4 monatlich
→ Bei Lc <3 x 10 ³ /μl Differenzierung		
Leberwerte	1-2 wöchentlich	3-4 monatlich
Kreatinin		
Einmalig nach 4-5 Wochen: 6-TG und 6-MMP		

30.11.2021
C. Hess
25

Thiopurine

SS & 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.

30.11.2021
C. Hess
26

Methotrexat

Methotrexat



Sidney Farber
1903 - 1973

NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2CNC3=CC=C(C=C3)NC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)O

Folsäure

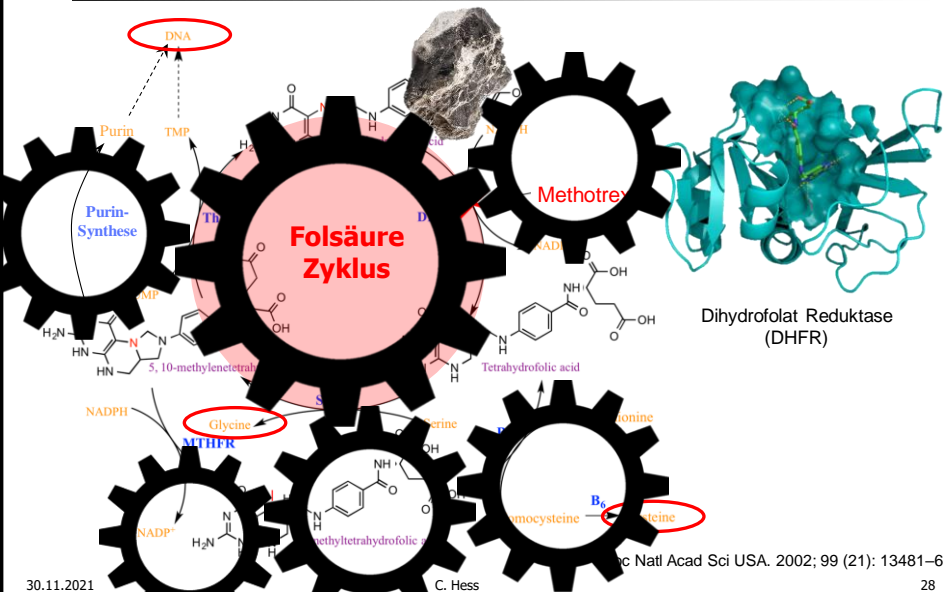
CN1=NC2=C(N1)N=CN=C2CNC3=CC=C(C=C3)NC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)O

Methotrexat

30.11.2021
C. Hess
27

Methotrexat

Wirkmechanismus



Folsäure Zyklus

Dihydrofolat Reduktase (DHFR)

30.11.2021
C. Hess
Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99 (21): 13481-6. 28

Methotrexat

Wirkmechanismus

- Inhibition des Purin-Metabolismus
- Inhibition der Methyltransferase Aktivität
→ Down-Regulation von Schlüsselenzymen des Immunsystems
- Beeinflussung der Leukozyten:
 - Inhibition der T-Zell Aktivierung
 - Suppression der interzellulären Adhäsionsmoleküle von T-Zellen
 - Selektive down-regulation von B-Zellen
 - Erhöhte CD95 Sensitivität der aktivierten T-Zellen
- Inhibition der Bindung von Interleukin 1-Beta an den Rezeptor

Rheumatology. 2008; 47(3): 249–55..
 Biomed Pharmacolther. 2004;58(5):338-43
 Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1993 Oct;31(10):667-74.

30.11.2021

C. Hess

29

Methotrexat

Nebenwirkungen

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ GI-Beschwerden: <ul style="list-style-type: none"> ■ Übelkeit ■ Durchfall ■ Stomatitis ■ Abdominalgien ■ Hepatitis: <ul style="list-style-type: none"> ■ Anstieg der Transaminasen bis Leberversagen ■ Leberzirrhose ■ Knochenmarksdepression ■ Pneumonitis ■ Niereninsuffizienz | <ul style="list-style-type: none"> ■ Haut: <ul style="list-style-type: none"> ■ Allergische Reaktion ■ Dermatitis ■ Haarausfall |
|--|--|

30.11.2021

C. Hess

30

Methotrexat

Interaktion mit Medikamenten

- Knochenmarksdepression, GI-Nebenwirkungen:
 - Verdrängung von Methotrexat aus Albuminbindung und konsekutiv höherer freier Konzentration
 - Sulfonamiden, Trimethoprim
 - Diphenylhydantoin
 - Chloramphenicol
 - Sulfonylharnstoffe
- Mögliche Interaktionen:
 - Barbiturate, Tranquilizer, Theophyllin
 - Tetrazykline
 - p-Aminobenzoessäure
 - Probenecid, Allopurinol
 - NSAR

30.11.2021

C. Hess

31

Methotrexat

Kontrollen

- Anamnese:
 - Nausea, Erbrechen
 - Bauchschmerzen, Diarrhoe
 - Pruritus, Haut (Exanthem), Schleimhäute (Infektion, Ulzerationen)

- Labor:

	1 Monat & Dosiserhöhung	Verlauf
Blutbild (Ec, Lc, Tc)		
Leberwerte	2-4 wöchentlich	2-3 monatlich
Nierenfunktion (Krea, ev. UST)		

- Vor Beginn Lungenröntgen, falls pathologisch Lungenfunktion mit Diffusion

30.11.2021

C. Hess

32

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.

30.11.2021

C. Hess

33

Methotrexat

SS & Stillzeit

- Keine Einschränkung der Fertilität



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

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

30.11.2021

C. Hess

34

