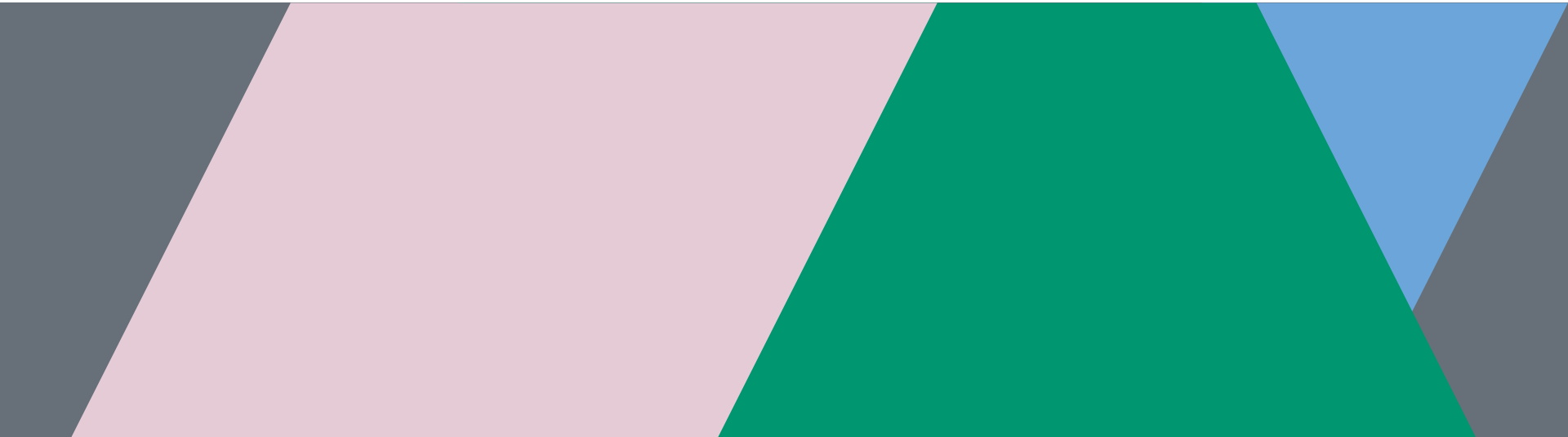
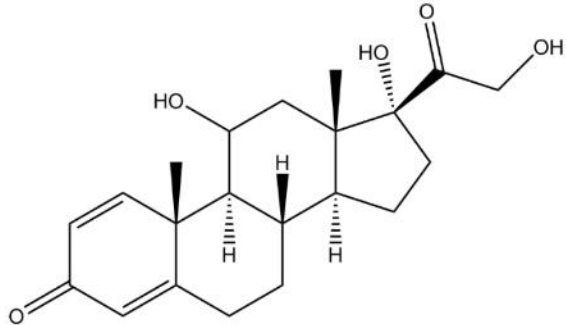


## Teil 2 – Steroide und Thiopurine



# Steroide



# BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 29 1955

## CORTISONE IN ULCERATIVE COLITIS

FINAL REPORT ON A THERAPEUTIC TRIAL

BY

S. C. TRUELOVE, M.D., M.R.C.P. AND L. J. WITTS, M.D., F.R.C.P.

*Nuffield Department of Clinical Medicine, Radcliffe Infirmary, Oxford*

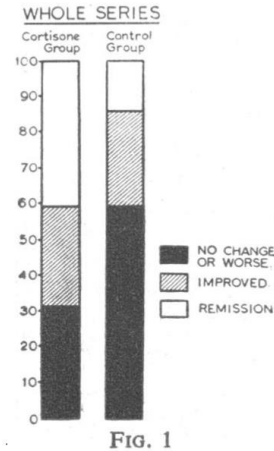


FIG. 1

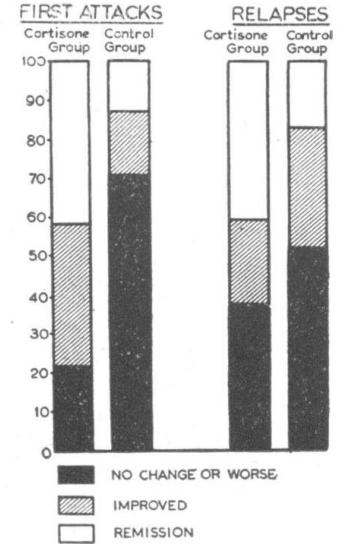


FIG. 2

FIG. 1.—Effect of treatment—whole series. FIG. 2.—Effect of treatment, showing first attacks and relapses separately.

Wirksamkeit von Steroiden in IBD bereits seit fast 70 Jahren bekannt

# Welche Steroide setzen wir ein – Systemische Steroide

Prednisolon



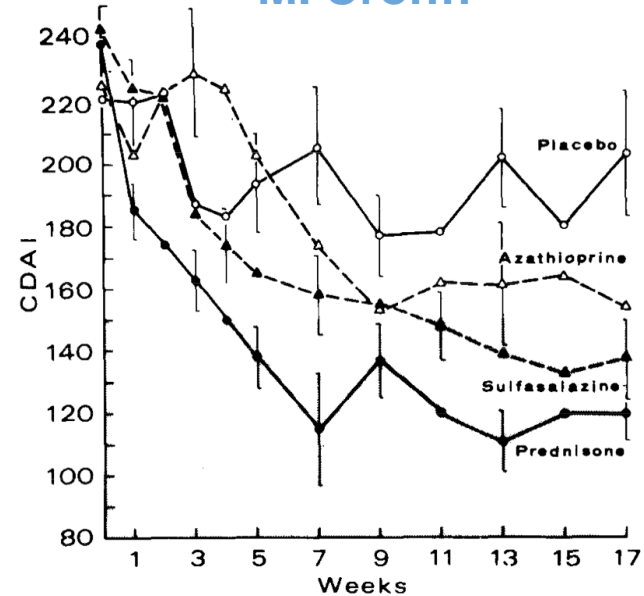
Oral (5, 20, 50 mg)

Methylprednisolon



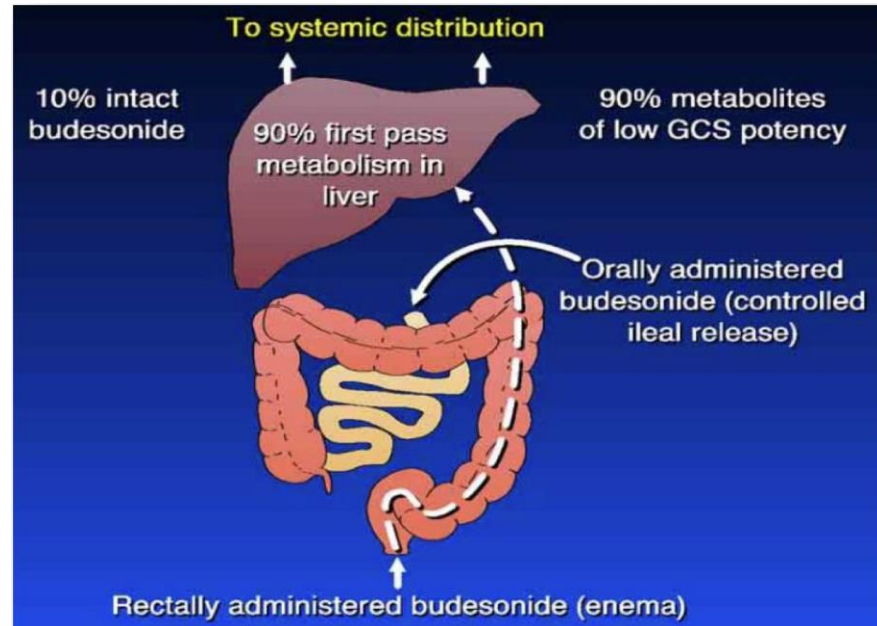
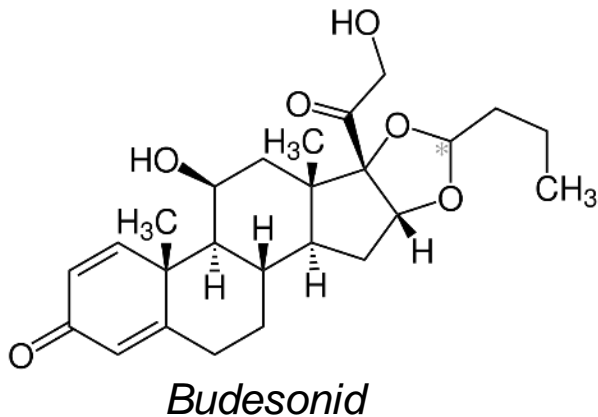
Intravenös

M. Crohn



Summers RW et al. Gastroenterology. 1979;77(4 Pt 2):847-69.

# Welche Steroide setzen wir ein – Topische Steroide



# Budesonid Präparate



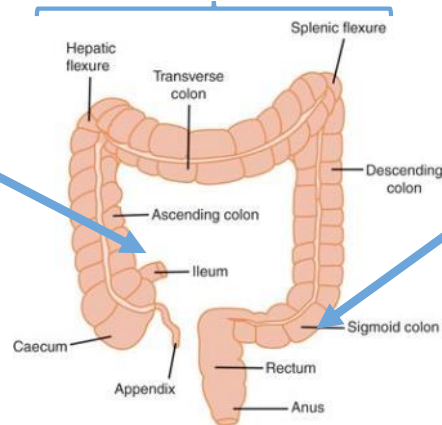
*Kapseln*



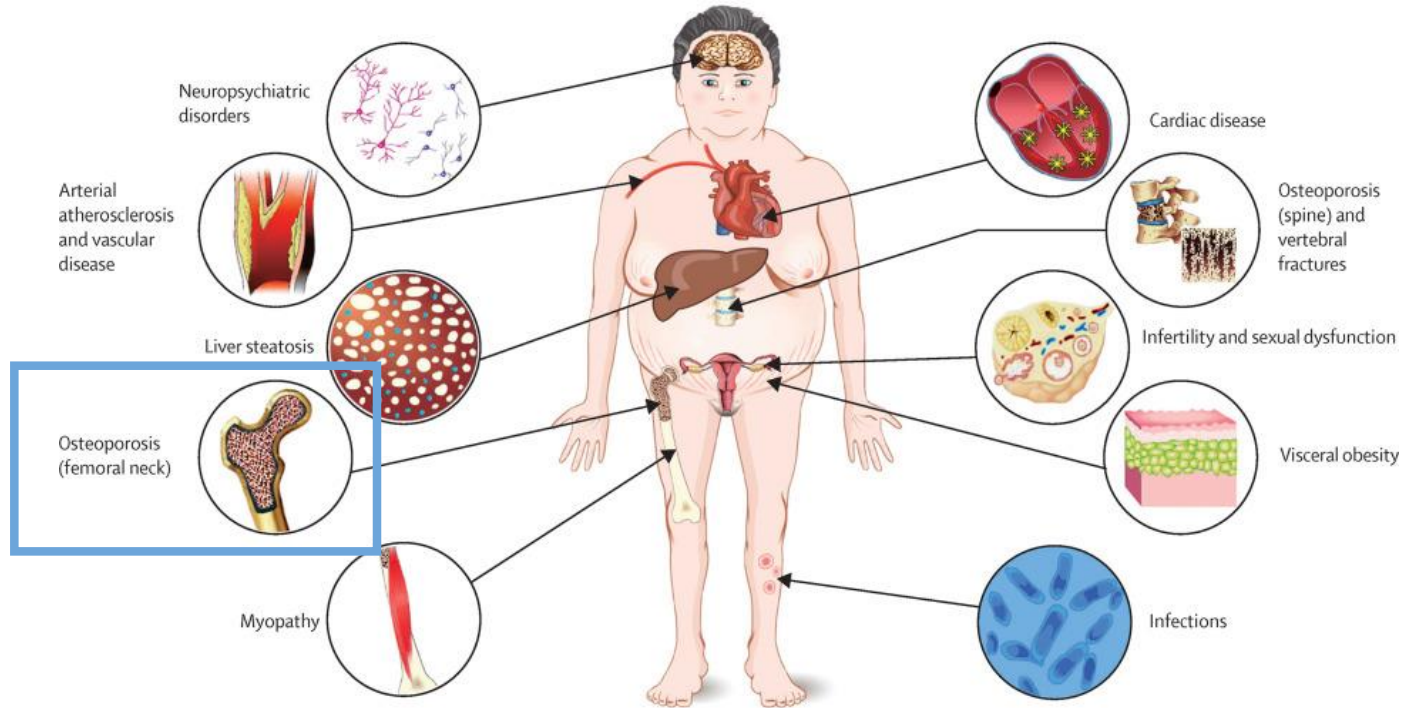
*Multi Matrix System*



*Schaum*



# Nebenwirkungen von Steroiden



# Wann setzen wir **systemische** Steroide ein?

## Recommendation 11

We recommend oral prednisolone for **induction** of remission in non-hospitalised patients with **moderately-to-severely active UC** [strong recommendation; very low quality of evidence]

## Recommendation 1.3. ECCO CD Treatment GL [2019]

In patients with active, **moderate-to-severe Crohn's** disease, we suggest the use of systemic corticosteroids for the **induction** of clinical response and remission [weak recommendation, moderate-quality evidence].

- Maximal 3 Monate, keine Erhaltungstherapie
- Steroidsparende Therapie, wenn:
  - >1×/Jahr Steroide **oder**
  - Steroidabhängiger Verlauf



# Wann setzen wir **topische** Steroide ein (UC)?

## Colitis ulcerosa

### Recommendation 4

We recommend using topical **[rectal] steroids** for the **in-duction** of remission in patients with active distal colitis [strong recommendation, very low-quality evidence]

<b>Clinical remission</b>	[RR: 2.12; 95% CI: 1.48–3.06]
<b>Clinical response</b>	[RR: 2.18; 95% CI: 1.58–3.01]
<b>Endoscopic response</b>	[RR: 1.44; 95% CI: 1.21–1.70]
<b>SAEs</b>	[RR: 0.68; 95% CI: 0.10–4.40]

### Recommendation 6

We suggest the use of **colonic-release corticosteroids** for **induction** of remission in patients with active mild-to-moderate UC [weak recommendation, low quality of evidence]

<b>Clinical remission</b>	[RR: 2.86; 95% CI: 1.62–5.04]
<b>Clinical response</b>	[RR: 1.46; 95% CI: 1.11–1.93]
<b>Endoscopic response</b>	[RR: 1.43; 95% CI: 1.10–1.84]
<b>SAEs</b>	[RR: 0.88; 95% CI: 0.33–2.41]

# Wann setzen wir **topische** Steroide ein (CD)?

## Morbus Crohn

### **Recommendation 1.2. ECCO CD Treatment GL [2019]**

We recommend using budesonide for the induction of clinical remission in patients with active mild-to-moderate Crohn's disease limited to the ileum and/or ascending colon [strong recommendation, moderate-quality evidence].

**Clinical response** [RR: 1.46; 95% CI: 1.03–2.07]

**Clinical remission** [RR: 1.93; 95% CI: 1.37–2.73]

## Wie setzen wir **systemische** Steroide ein?

- **Tapering**-Schema für ~8 Wochen (sonst UAW $\uparrow$  und NNR-Insuffizienz)
- Keine Daten zu optimalem Schema
- Wenn schwerer Schub  $\rightarrow$  Solu-Medrol

### Ein mögliches Schema

Initiale Dosis: Spiricort 40 mg/d für 7–14 Tage

Tapering: Jede Woche 5 mg/d weniger

## Wie setzen wir **topische Steroide** ein?



1× täglich 3×3 mg für max. 8 Wochen, dann

- eine Woche 2×3 mg,
- eine Woche 1×3 mg

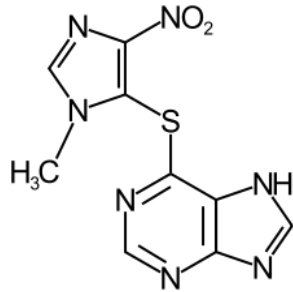


1× täglich 9 mg für max. 8 Wochen

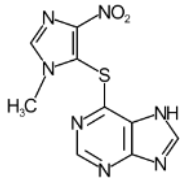


1× täglich 2 mg für max. 8 Wochen

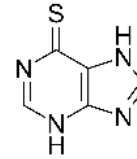
# Thiopurine



# Was sind Thiopurine?

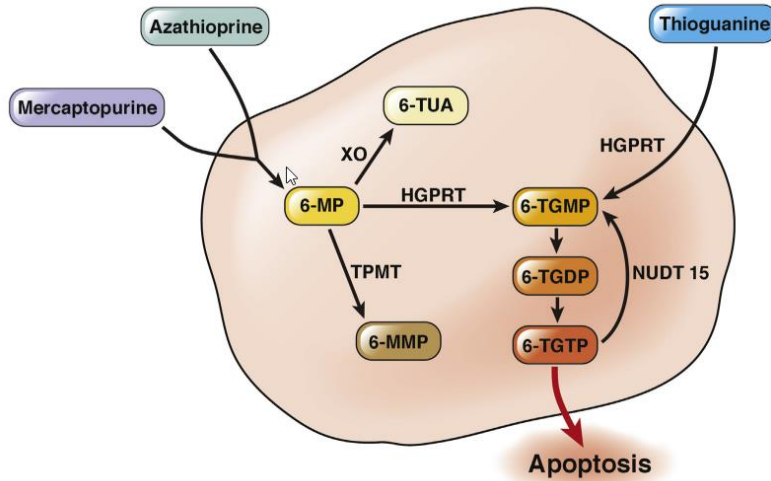


**Azathioprin**  
(0.5 CHF/d)



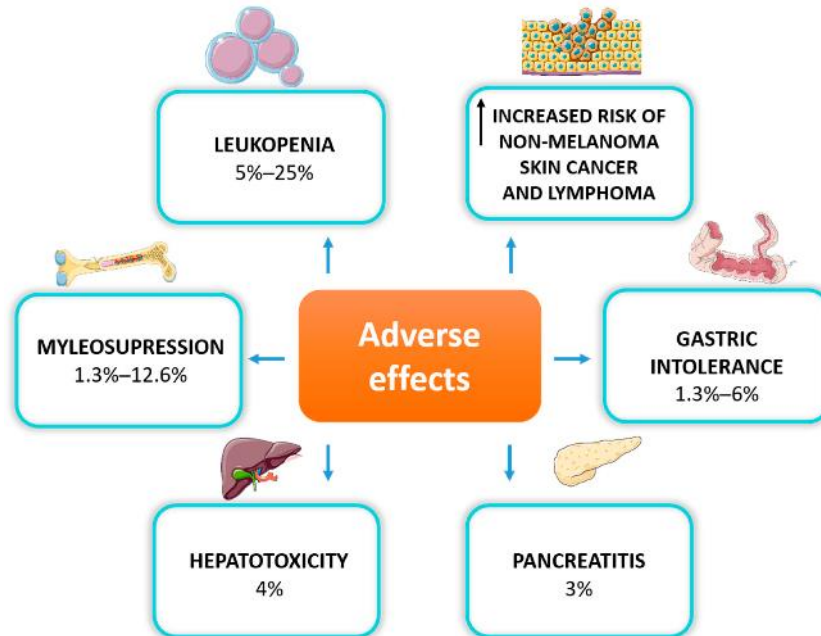
**Mercaptopurin**  
(3 CHF/d)

# Wie wirken Thiopurine?



- Hemmen T-Zell- Aktivierung.
- Wirkung erst nach min. 3 Monaten

# Nebenwirkungen von Thiopurinen



**>10–20%**

Meist bei Therapiebeginn



# Malignitätsrisiko bei Thiopurinen

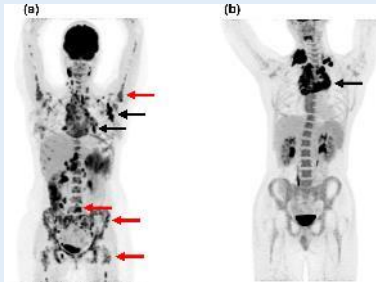
## Nicht-Melanom Hautkrebs (NMSC)



Ca. 2x erhöhtes Risiko

**Jährliche dermatologische Kontrollen**

## Lymphom



Ca. 2-4x erhöhtes Risiko  
Absolutes Risiko eher gering

**Therapie so kurz wie möglich**

## Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom



Risiko ↓↓ (1:45000)  
Mortalität ↑↑

**Therapie in jungen Männern vermeiden oder so kurz wie möglich**

Ariyaratnam J et al. Am J Gastroenterol. 2014;109(2):163-9  
Kandiel A et al. Gut. 2005;54(8):1121-5.

# Medikamenteninteraktionen von Thiopurinen

**Table 4.** Important Drug Interactions of Thiopurines

Name of the drug	Possible mechanism	Outcome
Allopurinol and Febuxostat (XO inhibitors)	Inhibition of XO and shunting 6-MP to 6-TGN formation	Myelosuppression
5-Aminosalicylates	TPMT inhibition	Myelosuppression
Warfarin	Possibly increased metabolism/decreased absorption	Decreased warfarin efficacy
ACE inhibitors	Poorly understood	Myelosuppression and anemia
Loop diuretics	TPMT inhibition	Myelosuppression
Ribavirin	IMPDH inhibition	Myelosuppression
Chemotherapeutic agents	Likely additive effect on cytotoxicity of sinusoidal cells	Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease

XO, xanthine oxidase; ACE, angiotensin converting enzyme; 6-MP, 6-mercaptopurine; 6-TGN, 6-thioguanine nucleotides; TPMT, thiopurine-S-methyltransferase; IMPDH, inosine monophosphate dehydrogenase.

# Thiopurine sind ungeeignet als **Induktionstherapie**

## Colitis ulcerosa

### Recommendation 7

We suggest against the use of thiopurines as monotherapy for the induction of remission in patients with active UC [weak recommendation, very low quality of evidence]

## Morbus Crohn

### Recommendation 1.4. ECCO CD Treatment GL [2019]

We suggest against the use of thiopurines as monotherapy for the induction of remission of moderate-to-severe luminal Crohn's disease [weak recommendation, very low-quality evidence].

# Thiopurine sind geeignet als **Erhaltungstherapie**

## Colitis ulcerosa

### Recommendation 10

We recommend monotherapy with thiopurines for the maintenance of remission in patients with steroid-dependent UC or who are intolerant to 5-ASA [strong recommendation, moderate quality of evidence]

[RR: 1.59; 95% CI: 1.19–2.11]

## Morbus Crohn

### Recommendation 2.2. ECCO CD Treatment GL [2019]

Thiopurines are recommended for the maintenance of remission in patients with steroid-dependent Crohn's disease [strong recommendation, moderate-quality evidence].

[RR: 1.19; 95% CI: 1.05–1.34]

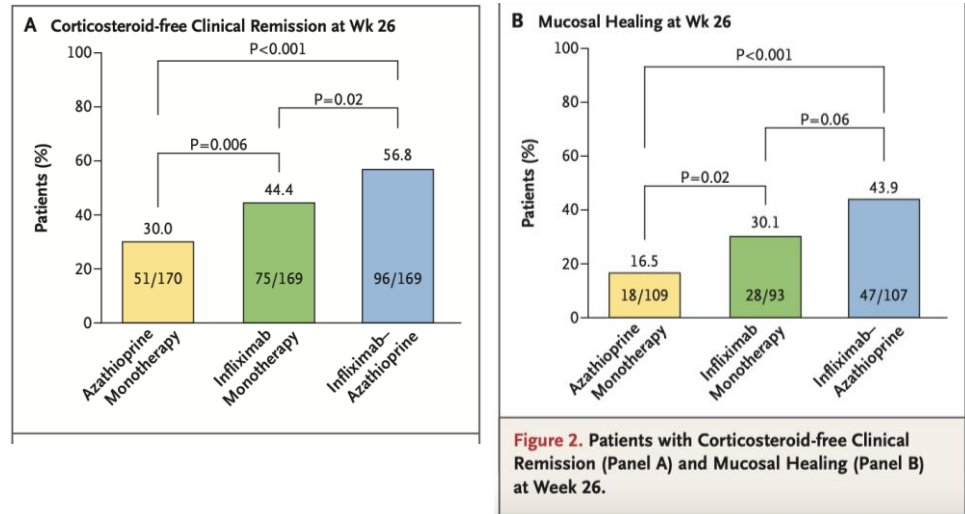
# Kombination von Thiopurinen und anti-TNF Biologika

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease

Jean Frédéric Colombel, M.D., William J. Sandborn, M.D., Walter Reinisch, M.D., Gerassimos J. Mantzaris, M.D., Ph.D., Asher Kornbluth, M.D., Daniel Rachmilewitz, M.D., Simon Lichtiger, M.D., Geert D'Haens, M.D., Ph.D., Robert H. Diamond, M.D., Delma L. Broussard, M.D., Kezhen L. Tang, Ph.D., C. Janneke van der Woude, M.D., Ph.D., and Paul Rutgeerts, M.D., Ph.D., for the SONIC Study Group\*



# Wie setzen wir Thiopurine ein?

## Empirische Dosierung

Zieldosis 2 mg/kg

Woche 1–4 50 mg 1-0-0

Woche 5–8 100 mg 1-0-0

Woche 9–12 150 mg 1-0-0 (bzw. Zieldosis)

## TMPT-basierte Dosierung

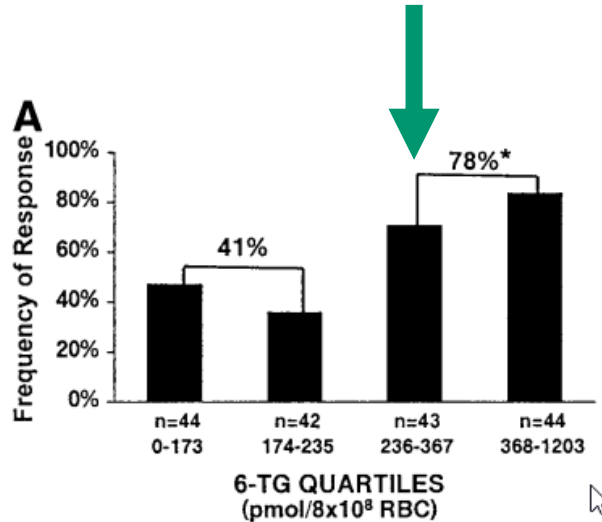
normal Direkt Zieldosis

intermediate Langsam aufdosieren

Niedrig Keine Thiopurine geben

- Während der ersten 8 Wochen wöchentlich Blutbild, Leberwerte, danach alle 1–3 Monate
- TDM empfohlen

# TDM von Thiopurinen: 6-TGN

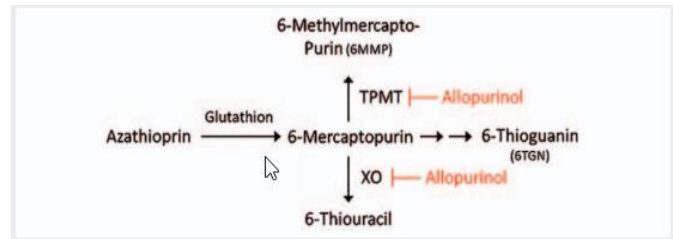


6-TGN-Spiegel > 235 pmol/8x10<sup>8</sup> Erys assoziiert mit Therapieansprechen

Dubinsky MC et al. Gastroenterology. 2000;118(4):705-13

## Wie umgehen mit Nebenwirkungen?

- **Gastrointestinale Unverträglichkeit:** Wechsel AZA ↔ 6MP erwägen  
Erfolg in bis zu 69%
- **Zytopenie:** Dosis reduzieren, TPMT Phänotyp bestimmen
- **Pankreatitis:** STOP
- **Hepatotoxizität:** Hauptsächlich durch 6-MMP.  
→ Shift zu 6-TGN durch Hinzunahme von Allopurinol und Dosisreduktion des Thiopurins auf 25%





# Thiopurin TDM zusammengefasst

**Table 5.** Interpretation of Thiopurine Metabolites

6-TGN level (pmol/8 × 10 <sup>8</sup> RBCs)	6-MMPR level (pmol/8 × 10 <sup>8</sup> RBCs)	Interpretation	Change in therapy
235–450	< 5,700	Normal levels	None
Undetectable	Undetectable	Non adherence	Counselling
< 235	< 5,700	Subtherapeutic	Increase the dose
> 450	Low, normal or high	Supratherapeutic	Reduce the dose
< 235	> 5,700	Shunter to 6-MMPR with risk of hepatotoxicity	Reduce AZA and add allopurinol

6-TGN, 6-thioguanine nucleotides; 6-MMPR, 6-methyl mercaptopurine ribonucleotides; RBCs, red blood cells; AZA, azathioprine.

# Thiopurine in der Schwangerschaft

Erfahrungsumfang: SEHR HOCH

## 1. Trimenon

Studien, Fallserien und Registerdaten mit zusammen mehr als 2000 Azathioprin exponierten Schwangerschaften lassen insgesamt **kein teratogenes Risiko** erkennen. Das in einer Untersuchung von 2009 mit Daten aus dem schwedischen Geburtsregister beobachtete, leicht erhöhte Risiko für Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte - bei **statistisch nicht signifikant erhöhter Gesamtfehlbildungsrate** - konnte durch andere Studien bisher nicht bestätigt werden und wurde von den Autoren selber infrage gestellt.

## 2.-3. Trimenon / Perinatal

Einige Studien beobachteten ein **niedrigeres Geburtsgewicht und eine höhere Frühgeburtenrate** nach Langzeitanwendung von AZA, andere taten das nicht. Die unterschiedlichen Ergebnisse scheinen wesentlich von der Auswahl der jeweiligen Kontrollkohorte abhängig zu sein. Am ehesten sind Geburtsgewicht und Frühgeburtslichkeit mit der Erkrankung bzw. der Krankheitsaktivität assoziiert.

Eine AZA-Therapie in der Spätschwangerschaft kann mit **laborchemischen Auffälligkeiten** des neonatalen Immunsystems und Blutbildes assoziiert sein. Dabei scheint die Dosis, eine mütterliche Leukopenie im 3. Trimenon und die Aktivität der kindlichen Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) eine Rolle zu spielen. Neben neonatalen Thrombo- und Lymphopenien wurden auch Anämien beobachtet. Die Auffälligkeiten waren in allen Fällen vorübergehender Natur. Wie häufig sie auftreten, ist unbekannt. Bisher sind keine langfristig relevanten negativen Auswirkungen auf die Entwicklung der Kinder beobachtet worden.

# Diskussion

