

Immunsuppressiva bei CED: praktische Anwendung und Vorsichtsmaßnahmen

Patrick Gerner



M. Crohn

Colitis ulcerosa

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)

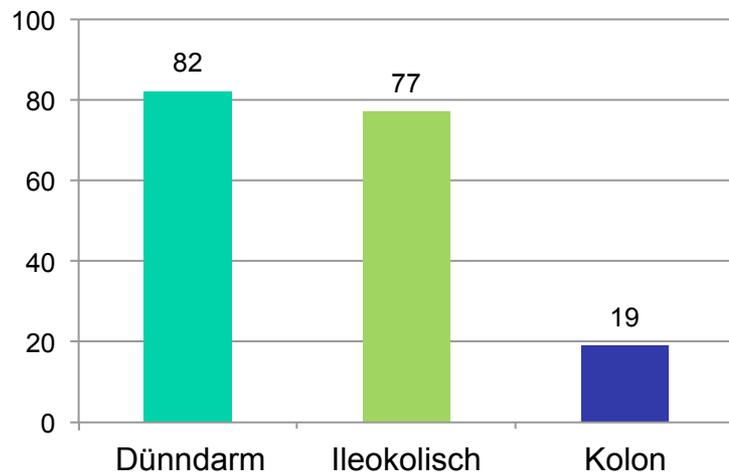
Elementardiät/Ernährungsdiät



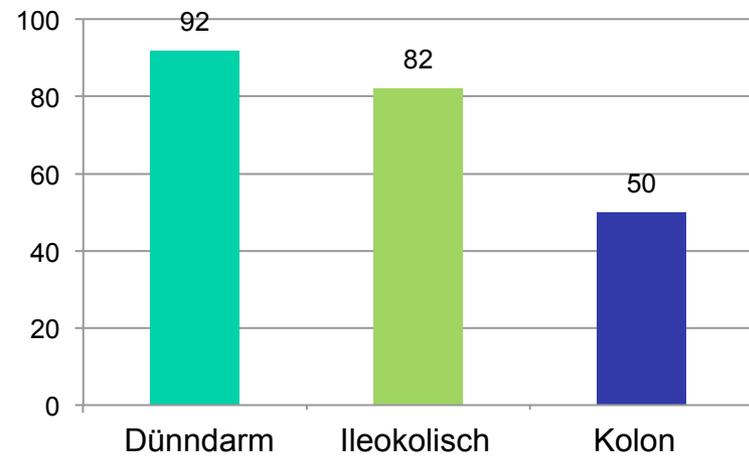
- In England Standard bei Erstdiagnose Morbus Crohn bei Kindern
- In Deutschland unterschiedlich je nach Krankenhaus
- In den USA selten angewendet



Wo wirkt Elementardiät?



Wilschanski et al., Gut 1996 (n=65),
Canadische Gruppe, retrospektiv



Afzal et al., Dig Dis Sci 2005 (n=65), London



- Jeder fünfte > 8cm kleiner als Zielgröße (n=123)

Sawczenko A et al., Pediatrics 2006

- 50% >25. Pz. (Kinder mit CU normal groß) (n= 94)

Paerregaard A et al., Act. Paediatr. 2005

In der Pädiatrie ist die Ernährungstherapie Therapie der 1. Wahl
beim MC (Vermeidung von Steroiden)



Wie wird's gemacht?

- ausschließliche Ernährung beispielsweise mit Alicalm oder Modulen IBD bis satt
- 6-8 Wochen
- Einschleichen?, Ausschleichen?
- die meisten schleichen aus. Z.B Beginn mit 1-2 warmen MZ pro Woche, dann wöchentlich eine warme MZ hinzunehmen
- Verbesserung Compliance: Aroma (z.B. Aromaxx), warm/kalt/Strohhalme; Sonde nasogastral (oder PEG-Sonde)
- einmal täglich ein Glas Hühnerbrühe?, Kaugummi?



Problem:

Fraglich, ob Ernährungstherapie auf Dauer effektiv wirkt.
Patientencompliance sinkt.



Peneau et al. **Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease. Epimad Register** (Frankreich).

538 Kinder mit MC. Bei 75% stabile Lokalisation. 20 Jahre nach Diagnose 75% unter IS, 50% Infliximab, 50% Dünndarmchirurgie.

ECCO 2012, Barcelona



M. Crohn

Colitis ulcerosa

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)



Früher Einsatz von IS- Die „Markowitz-Studie“

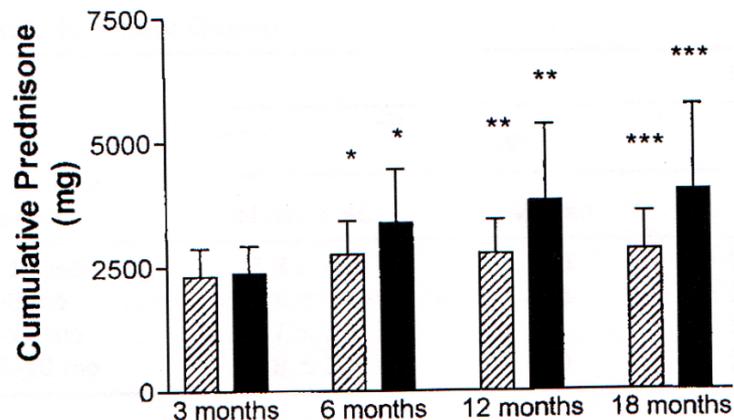


Figure 3. Cumulative prednisone dose (mean \pm SD) actually taken by subjects in both groups from day of entry into the study until completion of the 18-month treatment period or until withdrawal. \square , 6-MP (n = 27); \blacksquare , controls (n = 28). * P < 0.03; ** P < 0.007; *** P < 0.008.

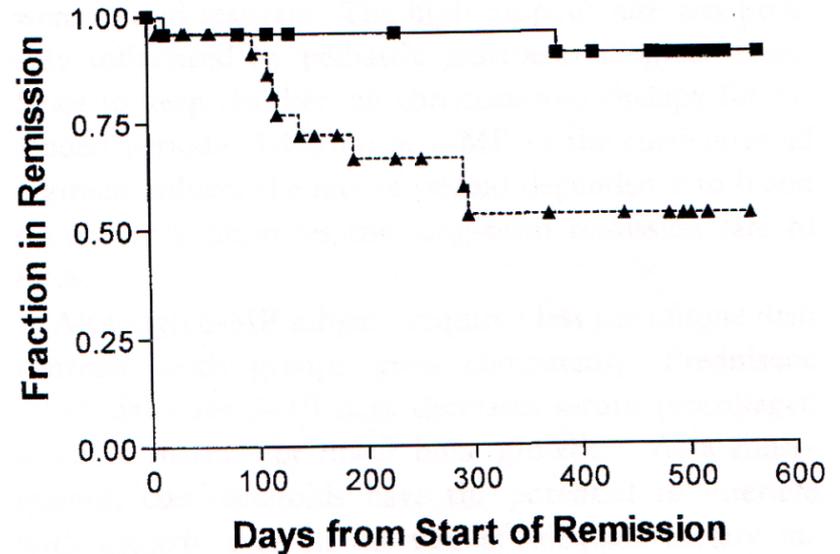


Figure 4. Kaplan-Meier survival curve of relapse-free duration of remission. \blacksquare , 6-MP; \blacktriangle , controls. P < 0.007.



Azathioprin 2,5-3mg/kg KG in einer Dosis

Beginn mit 1mg/kg, wöchentliches Labor: BB, Lipase, GOT, GPT. Nach 2-4 Wochen erhöhen

Wenn's schnell gehen soll auch sofortige Enddosis möglich



Mazor et al. **Thiopurine toxicity in pts. with CD (Erwachsene)**. 406 Patienten. 27 Patienten (15%) entwickelten NW, mit Notwendigkeit die Therapie zu beenden. 12 Pt. Myelosuppression, 9 Pt. Pankreatitis, 6 Pt. Hepatotox. Nur zwei Patienten heterozygot für TPMT-Polymorphismen, keiner von ihnen entwickelte NW.



M. Crohn

Colitis ulcerosa

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)



- Boyle B et al. **A single-center experience with methotrexate after thiopurine therapy in pediatric Crohn disease.** JPGN 2010. 27 Kinder mit MC nach Aza/6-MP. Nach 6/12 Monaten waren 48%/33% in Remission.
- Diaz-Saa et al. **MTX as third-line therapy after Thiopurine and anti-TNF failure in CD.**
- 21 Patienten 25mg s.c./Woche. Nach 12 Monaten Remission 22%, "clinical benefit" 33%.



Unser MTX-Merkzettel...

... siehe word-Dokument in Appendix



M. Crohn

Colitis ulcerosa

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)



Tacrolimus (Prograf®)

2x0,1mg/kg/d, max 5 mg/d. Nur orale Gabe! Nie intravenös.

Zielspiegel **LTX**:

Tag 0-14 10-15ng/ml

Tag 15-20 8-10 ng/ml

Tag 21-60 6-8 ng/ml

Ab Tag 90 4ng/ml

Ab Monat 12 3-4 ng/ml

Nach DGVS Leitlinie 4mg/kg/d i.v. in ED. Talspiegel 10-15ng/ml

- auf Dauer sind diese Spiegel sicher zu hoch!



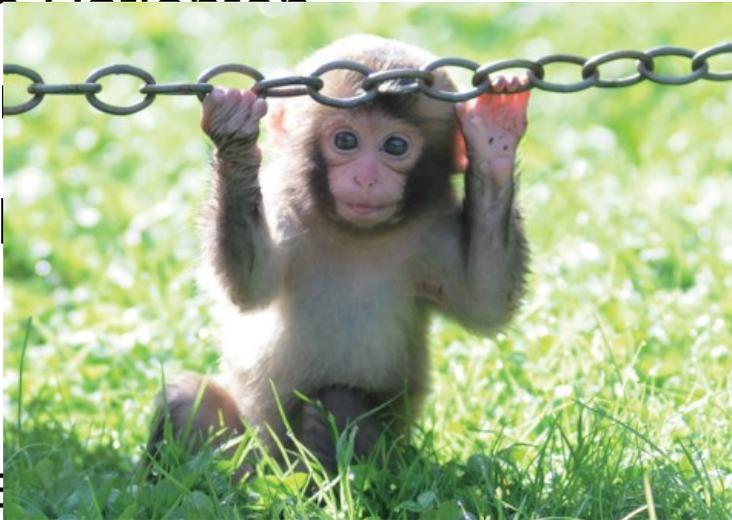
Häufig

Verstärkter Haarwuchs (v.a. CSA).

Bei mediterranen Patienten
daher eher Prog

Nierenschädigung

Langzeitanwend
(regelmässig Uri
untersuchen, Nie



Hypomagnesiämie (Substitution
z.B. Magnesium Verla)

Selten (bei niedriger bis mittlerer Dosis)

Hypertonie (dosisabhängig), bei Organtransplantation meist nur in ersten Monaten

Diabetes, Juckreiz, Allergien, Gingivahyperplasie (CSA), Zahnverfärbung, Haarausfall

Hautausschlag (Prograf)

Malignome (Lymphome u.a.)

Neurologische Symptome, Tremor (Prograf)



Viele Medikamente ändern über Induktion oder Inhibition des Cytochrom P450 3A4-Systems die Blutspiegel von CSA oder Prograf oder können unerwünschte Wirkungen steigern. Grapefruitsaft + Prograf (toxische Interaktion).

Beispiele:

- Spiegelsenkung Rifampicin, Steroide, Johanniskraut
- Spiegelerhöhung Makrolide, Antimykotika, PPI, Steroide

Im Zweifelsfall Spiegelkontrolle



Nachgeben der vollen Dosis innerhalb der ersten Stunde nach dem Erbrechen

Bei mehrfachem Erbrechen evtl. am nächsten Tag
Blutspiegelkontrolle

Cave bei Durchfall: Prograf wird deutlich besser resorbiert,
Spiegelkontrolle!



M. Crohn

Colitis ulcerosa

Steroide

Aza/6-MP

MTX

CSA/Tacrolimus

Biologica (Anti-TNF, andere)



Unser „Remicadezettel“

... siehe word-Dokument in Appendix



100mg/Ampulle in 250ml NaCl 0,9%. Erst Öffnen wenn Patient da und fieberfrei. Auf-und Abrunden der Dosis wegen hoher Kosten.

Start mit 25ml/h, nach 30 Minuten 50ml/h. Vitalparameter anfangs viertelstündlich, dann einmal pro Stunde.

Patient sitzt bei uns in der Ambulanz (wird also stets gesehen)



Infektion:

HBsAg, anti-HCV, HIV, CMV-IgM/IgG, pp65-Ag, EBV-IgM/IgG, EBV-DNA, Quantiferon

Rö-Thorax

Bei anamnestischem Hinweis auf Tbc INH Prophylaxe f. 9 Monate (ggf. nach Rücksprache Referenzzentrum wg. Resistenzen)- IS Start nach 1 Monat

PJP-Prophylaxe bei 2 Immunsuppressiva (IS) überdenken spätestens bei drei IS beginnen (Cotrimoxazol 3x/Woche)

Hinweis auf Abszess? Hinweis auf Fisteln?

Urinstatus, Zahnstatus

Impfstatus komplettieren, saisonale Influenza-Impfung empfehlen



Malignom:

Aufklärung: Malignitätsrisiko steigt zusätzlich durch Kontrazeptiva, ungeschützte Sonnenexposition, rauchen, Männer höheres Risiko.

Regelmässige gynäkologische Untersuchungen, PAP-Abstriche einmal pro Jahr

HPV-Vakzine allen Mädchen vor IS empfehlen

... siehe word-Dokument in Appendix

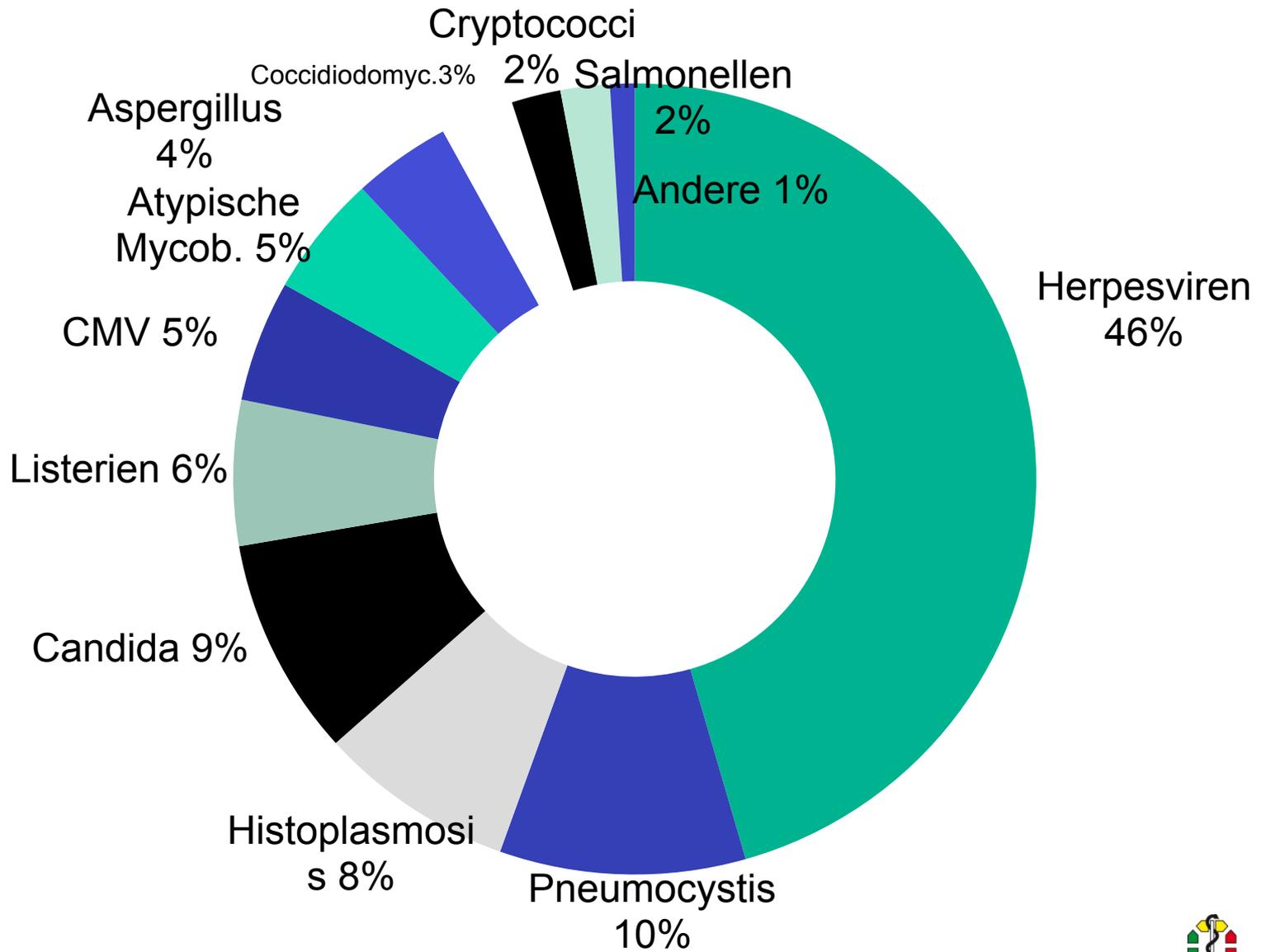


Risiko für opportunistische Infektionen	OR
Keine Medikation	1,0
5-ASA	1,0
Steroide	3,3
Aza/6-MP	3,8
MTX	4,0
Infliximab	4,4
2 oder 3 ISS	14,4

Toruner M et al. Gastroenterology 2008



Opportunistische Infektionen unter IFX



- Lee et al.: **Formation and effects of anti-infliximab antibodies: A meta-analysis.** 18 Studien mit 3300 Patienten. Prävalenz von Anti-Infliximab-Ak 45% bei episodischer Behandlung, 12% bei Erhaltungstherapie.
- AK-Nachweis: häufiger Infusionsreaktionen aber keinen Effekt auf klinische Remission.
- Zusätzliche Immunsuppression reduziert Ak um 50%.

ECCO 2012, Barcelona

Wir messen im Labor Oldenburg (ELISA)

Adresse: Medizinisches Labor Oldenburg MVZ, Koppelstr. 7, 26135
Oldenburg

Kosten: IFX Spiegel 46Euro, IFX-Ak 26 Euro



Morgenstern et al. **Infliximab drug levels in CD responding to the treatment.** 22 Pt. unter IFX Therapie. Peak level 27-201 micrg./ml. Entzündungszeichen (CRP, BSG) wenn Spiegel unter 30 fällt.

Vortrag: **IFX Spiegel von 250 Pt.** Dosisanpassung wenn Talspiegel unter 3 oder über 7. Therapieanprechen bei Pt. mit Spiegeln <3 schlechter als bei Spiegel >3 .

ECCO 2012, Barcelona



- Lee et al.: **Formation and effects of anti-infliximab antibodies: A meta-analysis.** 18 Studien mit 3300 Patienten. Prävalenz von Anti-Infliximab-Ak 45% bei episodischer Behandlung, 12% bei Erhaltungstherapie.
- AK-Nachweis: häufiger Infusionsreaktionen aber keinen Effekt auf klinische Remission.
- Zusätzliche Immunsuppression reduziert Ak um 50%.

ECCO 2012, Barcelona



- Peake et al. (UK) **Shorter infliximab administration infusion times in CD are safe.**
- 2800 Infusionen. Infusion 1-4 über 2h, 5-10 über 1h, dann über 30 Minuten. (jeweils 5mg/kg). Keine Zunahme von unerwünschten Wirkungen.

ECCO 2012, Barcelona



- De Greef et al. **Safety and cost of infliximab for the treatment of Belgian pediatric patients with CD.**
- Alle Patienten die IFX bekommen hatten, 241 Patientenjahre. NW bei 26%, bei 9% schwer.

ECCO 2012, Barcelona



Erfahrung: Bislang ca. 1.300.000 Patienten behandelt,
rund 1/3 davon aufgrund CED

In klinischen Studien mit Infliximab, (5.780 Patienten) 5x
Lymphom und 26 x andere maligne Erkrankungen
festgestellt. 1.600 Placebo kein Lymphom u. eine
andere maligne Erkrankung.

In einer Langzeitnachbeobachtung klinischer Studien mit
Infliximab von bis zu 5 Jahren bei 3.210 Patienten, 5 x
Lymphom und 38 x andere malignen Erkrankungen.

Referenz: ML_IFX62_Hepatosplenic_Lymphoma_extended_version_r13_10FEB11



Das HSTL ist ein sehr seltenes T-Zell Lymphom, bislang in der Literatur rund 150 Berichte. Bislang 24 Patienten unter Remicade beschrieben, nur bei Patienten mit CED. Davon 23 meist junge Adoleszente und Männer immer mit oder kurz nach Azathioprin/6-Mercaptopurin. Nur eine Frau HSTL.

Klinik HSTL: HSM, Thrombozytopenie mit oder ohne milde Panzytopenie, Purpura, B-Symptomatik

Prognose HSTL: fast alle verstorben, keiner geheilt

Zeitpunkt des Auftretens HSTL: nach 1-24 Infusionen.

Referenz: ML_IFX62_Hepatosplenic_Lymphoma_extended_version_r13_10FEB11



Ginard et al. **Effectiveness and safety of Ustekinumab as rescue therapy in multi-drug resistant CD.** IL-12/23 monoklonaler Ak. 30 CD Pt. mit einem mittleren follow-up von 6 Monaten. 80% hatten schon zwei Anti-TNF-Ak. Remission 47%.

Juillerat et al. **Efficacy and safety of natalizumab in CD pts. treated at six academic Boston hospitals.** Retrospektive Analyse von 69 Pt. 13 Pt. hatten bereits 3 Anti-TNF-Ak, 39 hatten 2, 10 hatten 1 Antikörper. 25 Patienten mit Ansprechen, noch unter Natalizumab.

Foussat et al. **CATS1 study. Immunomonitoring and clinical results of Treg cell therapy for CD (Ovasave).** Multicenterstudie, Einmalinjektion. "Response" bei 40-70% der Pt. je nach Dosis der applizierten Zellen.



Cassinotti et al. **Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory CD**: The Milan experience over 5 years. 10 Patienten. Remission nach 3 Mo. 100%, 1 Jahr 64%, 2 Jahre 55%, 3 Jahre 45%, 4 Jahre 36%, 5 Jahre 36%, 6 Jahre 36%.

De Haar et al. **Immunological changes in IBD pts. responding to low-dose naltrexone treatment**. 20 Pt. die auf "herkömmliche" Therapie nicht ansprachen. 8 Pt. kamen in klinische Remission.



Patienten mit hohem Risiko (Junges Alter, ausgedehnter DD-Befall, schwere rekatale/perianale Beteiligung): Anti-TNF (+Aza), Patienten mit moderatem Risiko Steroide + Aza (Referat Gert van Assche)

M. Crohn ist eine progressive Erkrankung. Womöglich sollte eine Therapieeskalation schneller als bisher erfolgen, da ein Therapieansprechen dann höher ist.

Mukosaheilung (deep remission) hat einen hohen Stellenwert. Endoskopie oder zumindest fäkale Marker wie Calprotectin sollten routinemäßig Verwendung finden.

