

Für immer Medikamente?

- wann können Medikamente beendet werden -



Chronisch informativ 07.03.2024



Johannes Meier
Klinik für Innere Medizin
Schwerpunkt Gastroenterologie
DRK Kliniken Berlin | Westend

Potentielle Interessenkonflikte

keine

Themen

- ❖ **Verlaufsformen und Therapiestrategien der CED**
- ❖ **Therapieziele**
- ❖ **Therapiebeendigung / Pausierung**



Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)

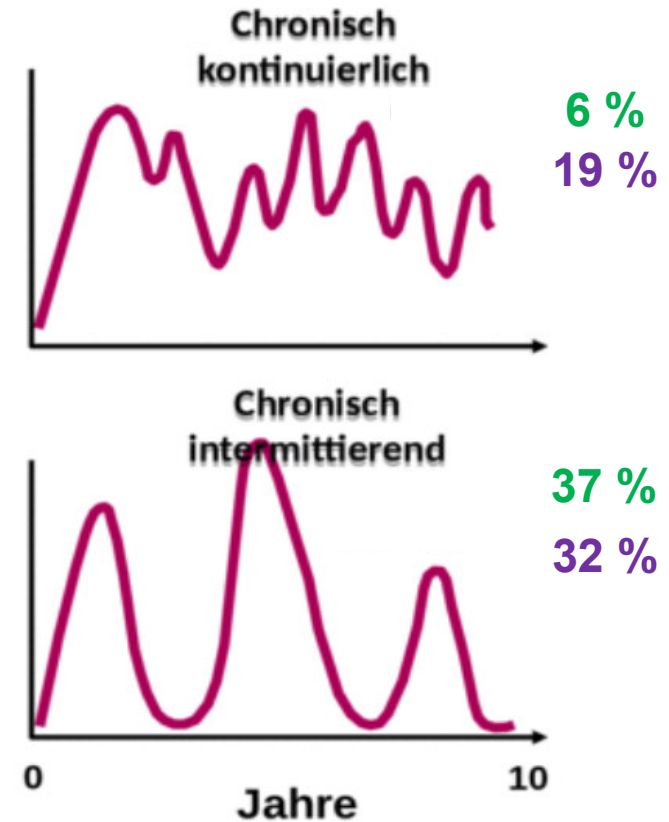
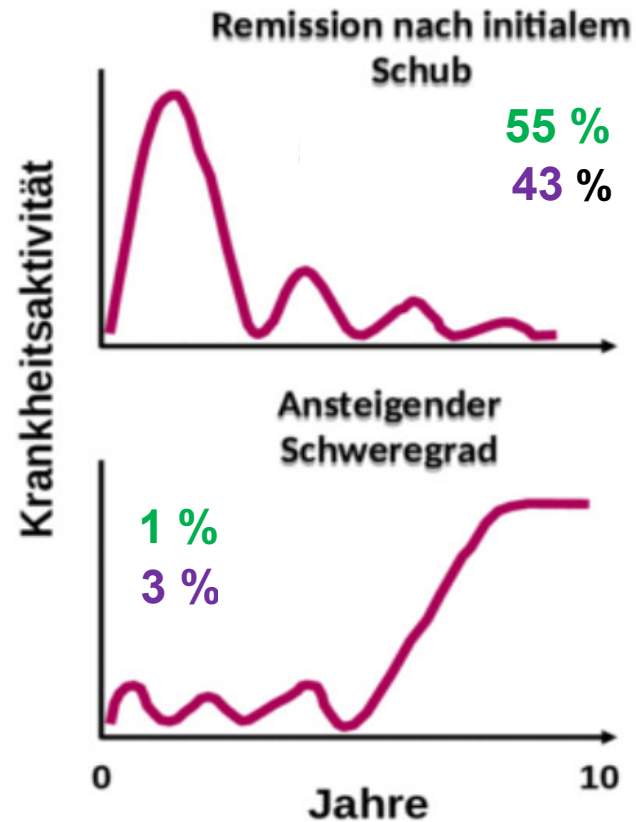
Chronisch = anhaltend, dauerhaft



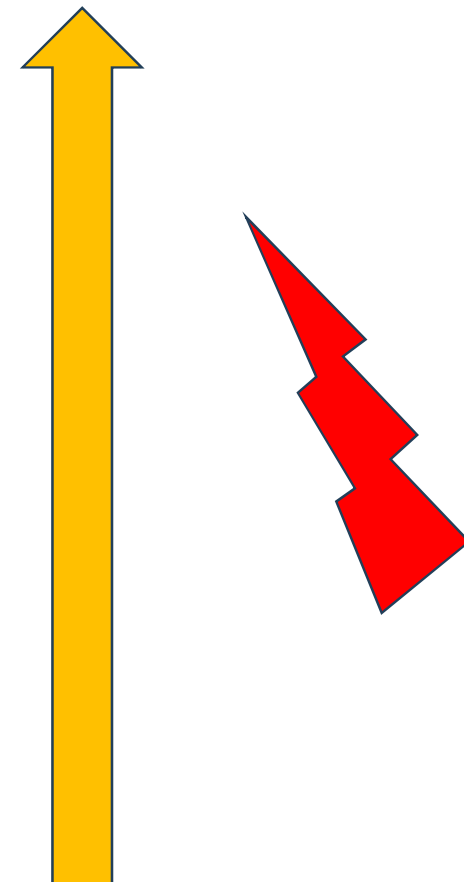
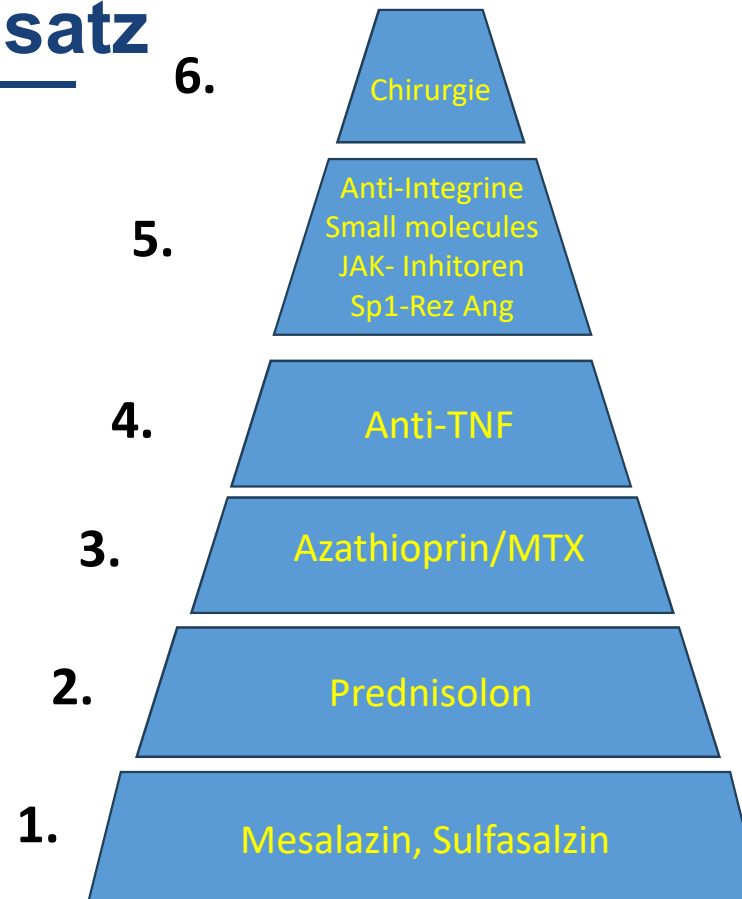
Verlaufsformen CED

Colitis ulcerosa

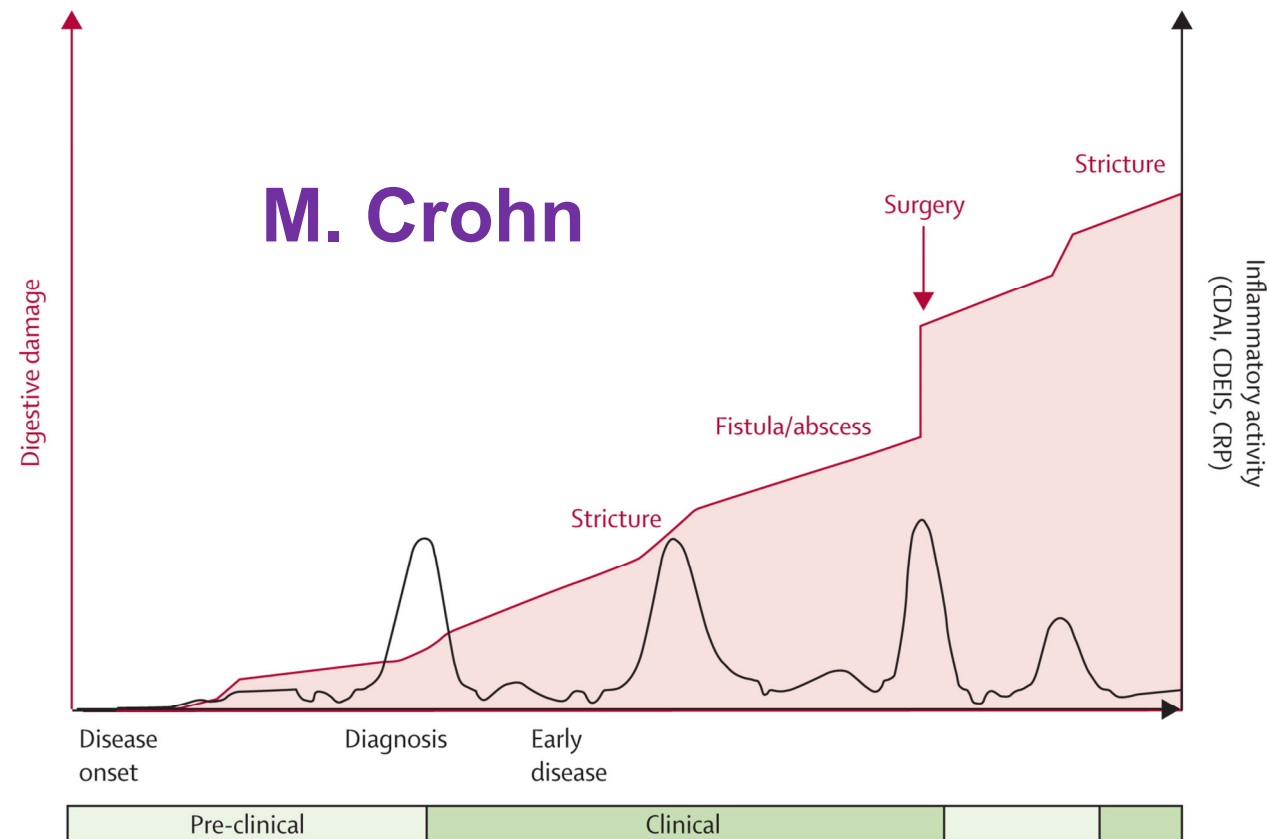
M. Crohn



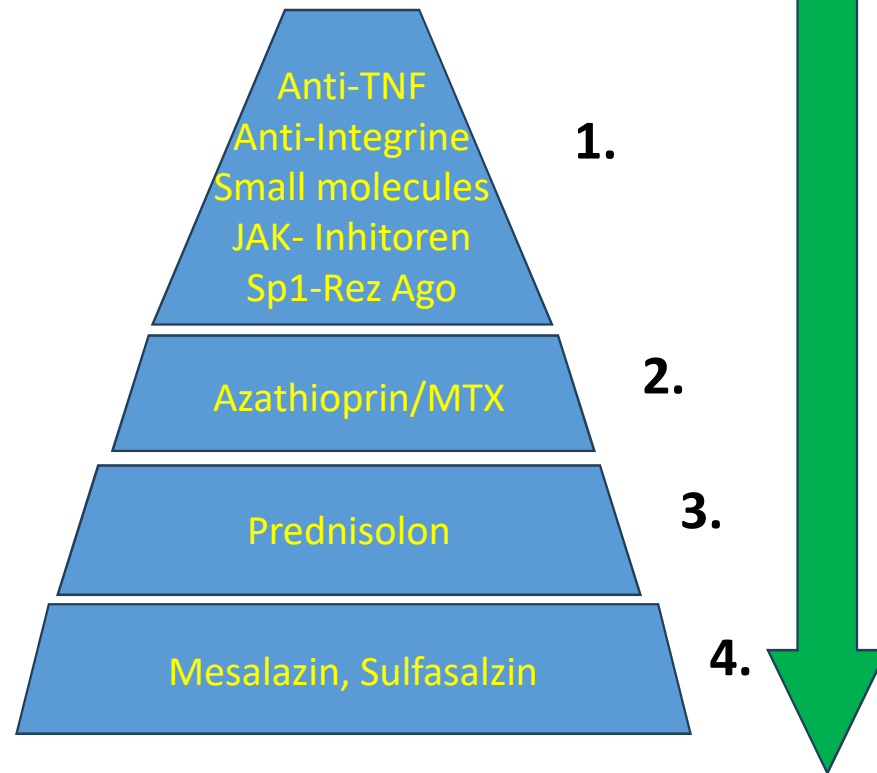
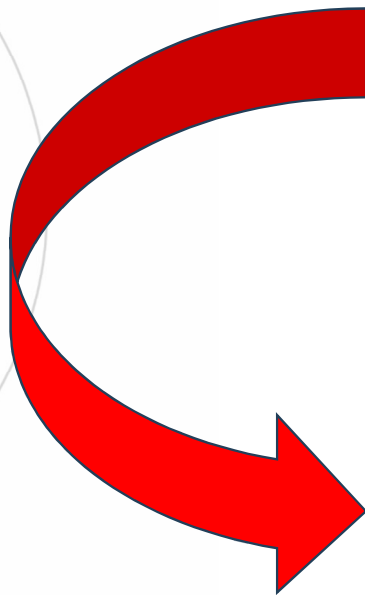
Step Up - Ansatz



Früher Therapiebeginn schützt vor Komplikationen



Step up Top down



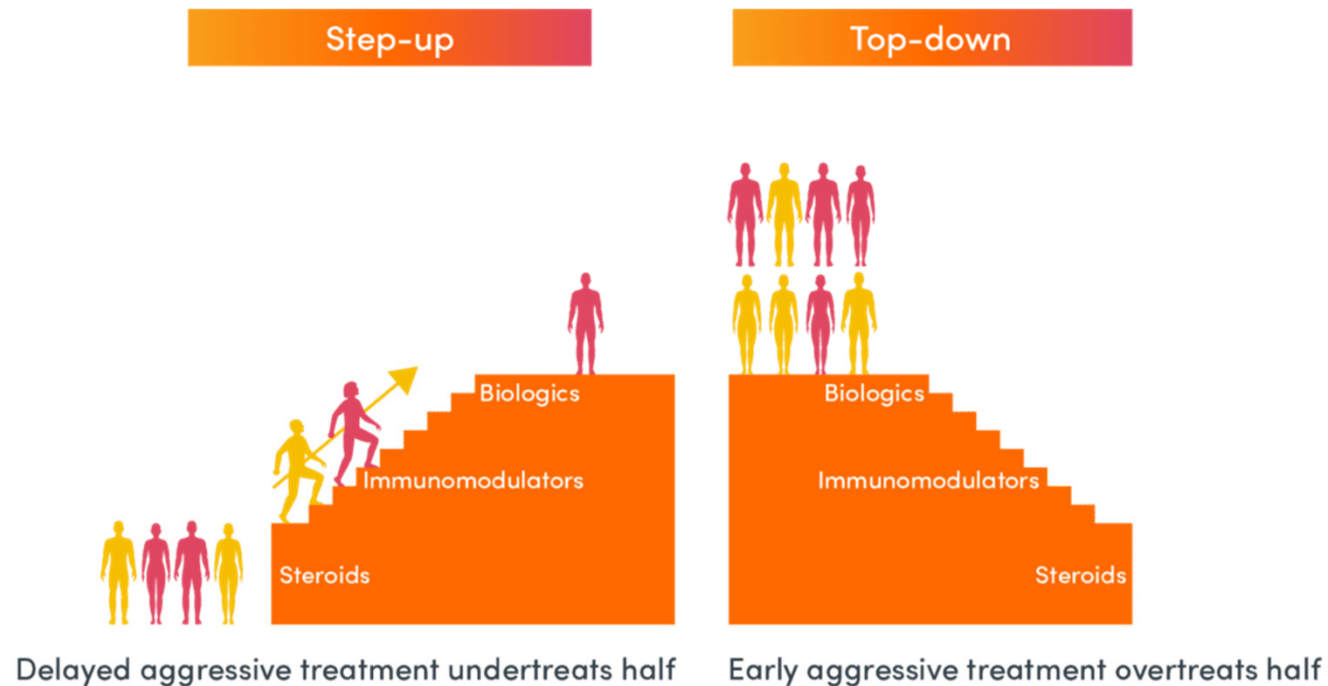
Therapiekosten

Wirkstoff	Handelsname	Dosis für die Berechnung	Jahrestherapiekosten ¹⁾
Basistherapeutika			
Azathioprin	Generika	150 mg / Tag (2x75 mg)	362 €
Mesalazin p.o.	Generika	1,5 g / Tag (3x0,5g)	527 €
Mesalazin p.r.	Generika	750 mg / Tag (3x250 mg)	869 €
TNFalpha-Inhibitoren			
Adalimumab	Humira® Biosimilars ⁴⁾	40 mg alle 2 Wochen	12.389 €
Infliximab i.v.	Remicade® Biosimilars ⁴⁾	4 Vials alle 8 Wochen ⁵⁾	18.150 €
Infliximab s.c.	Remsima® ⁴⁾	120 mg alle 2 Wochen	16.840 €
Golimumab	Simponi® ⁴⁾	50 mg alle 4 Wochen	10.423 €
Immunsuppressiva unter Patentschutz			
Tofacitinib	Xeljanz®	2 x 5 mg / Tag	12.573 €
Ustekinumab s.c.	Stelara®	90 mg alle 12 Wochen	21.604 €
Vedolizumab i.v.	Entyvio®	300 mg alle 8 Wochen	15.540 €
Vedolizumab s.c.	Entyvio®	108 mg alle 2 Wochen	15.414 €
Ozanimod	Zeposia®	0,92 mg / Tag	23.502 €
Filgotinib	Jyseleca	200 mg / Tag	15.054 €

Quelle:
Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
Stand: 11/2021

- 1) Apothekenverkaufspreis (AVP) abzgl. gesetzl. Herstellerrabatte (ohne individuelle Kassenrabatte)
Stand Lauer-Taxe: 01.09.2021 (01.12.2021 für Filgotinib und Ozanimod)
- 2) Genehmigter Off-Label-Use nach Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie, Beschluss vom 21.10.2021 noch nicht in Kraft
- 3) Patentschutz nicht sicher
- 4) Biosimilarquote für TNFalpha-Inhibitoren
- 5) Abrechnung als Fertigarzneimittel

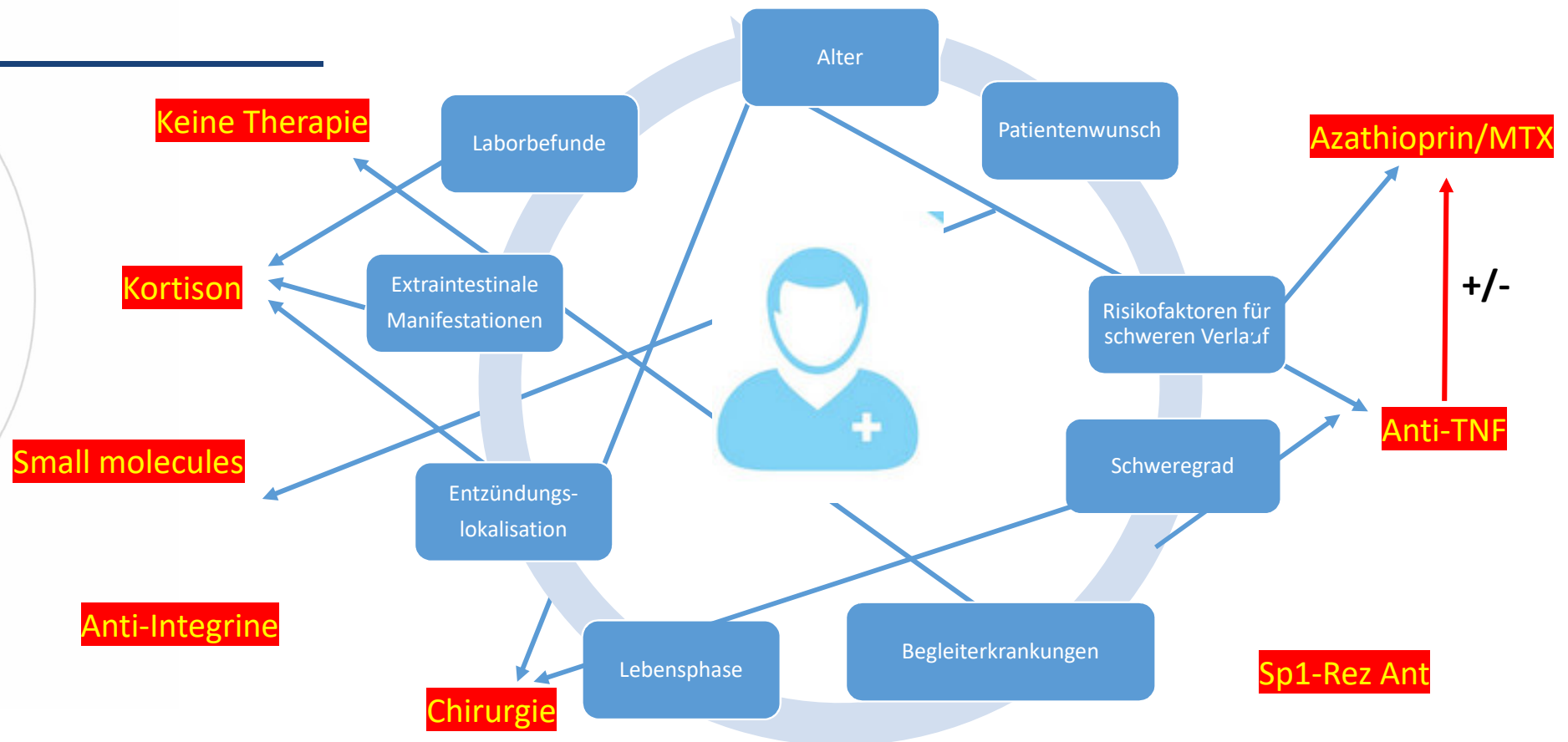
Über- und untertherapierte Patientengruppen



One does not fit all



individuell und mehrdimensional



Ziele der Therapie am **Anfang** der Erkrankung



Höchste Priorität

- Möglichst **schnelle** Besserung der Symptome
- **Wiederherstellung** des gewohnten Alltags (gesellschaftlich, intim, Arbeitsleben)
- **Anhaltende** Wirkung und Beschwerdefreiheit
- Keine **schweren** Nebenwirkungen



Mittlere Priorität

- langanhaltende Remission
- Vermeidung eines komplizierten Verlaufes mit Fistelung, Stenosierung, Operationen, Kurzdarmsyndrom



Geringere Priorität

- Bedeutung von Langzeit Nebenwirkungen und Langzeitrisiken
- Therapiekosten

Sie haben Ihr erstes Ziel erreicht = **Remission**



Teilhabe kann wieder gelebt werden

„jetzt wo es besser ist, bloß nichts riskieren“

„never change a winning team“

..... Jahre später..... → **Langzeitremission**



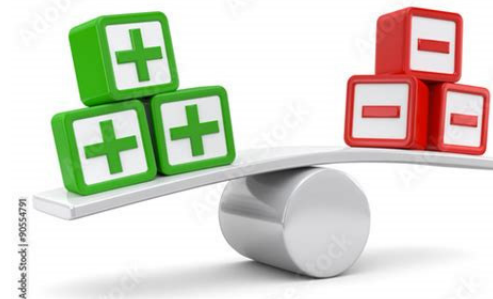
„geht es nicht aus ohne das Medikament“

„Ist die CED geheilt?“

Sorgen um Langzeitrisiken und Nebenwirkungen
der Medikamente

Hohe Kosten (für Patient und Gesundheitssystem)

Exit Strategien



- Risiko von Langzeit Nebenwirkungen
- Risiko von Infektionen (anti-TNF)
- therapiebedingtes Krebs-Risiko
- Krankheitskontrolle aufgeben
- Risiko eines Rückfalls/Schubes
- Wirkungsverlust der Therapie nach Wiederbeginn?

Gibt es klare Regeln zum Exit?

„NEIN“

.... aber Hinweise und Empfehlungen

Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 17–31
doi:10.1093/ecco-jcc/ijx101
Advance Access publication August 2, 2017
ECCO Topical Review

OXFORD

ECCO Topical Review

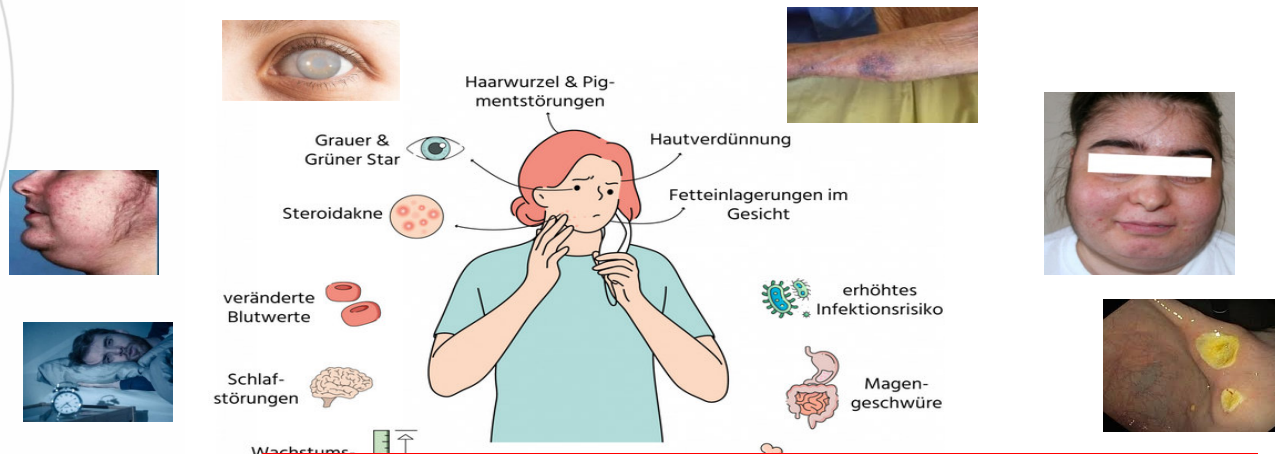
European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease

Glen Doherty,^a Konstantinos H. Katsanos,^b Johan Burisch,^c
Matthieu Allez,^d Konstantinos Papamichael,^e Andreas Stallmach,^f
Ren Mao,^g Ingrid Prytz Berset,^h Javier P. Gisbert,ⁱ Shaji Sebastian,^j
Jarosław Kierkuś,^k Loris Lopetuso,^l Edyta Szymanska,^m Edouard Louisⁿ



Kortison „Wundermittel und Fluch“

- weiterhin wichtiges **Kurzzeit** Medikament
- Nebenwirkungen auch bei kleinen Dosen möglich



**Keine Remissionserhaltende Wirkung
daher KEIN Langzeit Einsatz (>3 Monate)**

5-Aminosalicylsäure (5-ASA/Mesalazin/Sulfasalazin)

Selten Nebenwirkungen

- Durchfall (3 %)
- Kopfschmerzen (2 %)
- Übelkeit (2 %)
- Hautrötung (Rash, 1 %)

Häufig durch Zusatzstoffe
Wechsel des Präparates
möglich

Sehr selten schwere Nierenerkrankung

Sulfasalazin → reduziertem Spermienzahl (reversibel)

Langzeittherapie bei Colitis ulcerosa reduziert das Darmkrebsrisiko



**KEINE Empfehlung zum Absetzen bei Langzeitremission
Ggf. Dosisreduktion auf 2 gr/Tag**

Azathioprin/6-Mercaptopurin (Prodrug)

Monotherapie oder als Co-Medikament zu TNF alpha Blockern (Reduktion von drug AK Bildung)

Erhöhtes Risiko bei Langzeiteinnahme für

- **Lymphknotenkrebs** (Lymphome)

Risiko ca. 3-fach erhöht insbesondere Ältere Patienten >70 Jahre

- **weissen Hautkrebs** (Basaliom, Plattenepithelkarzinom)

ABER: Der Patient kann was aktiv dagegen tun:

Meiden von ausgiebigem Sonnenbaden

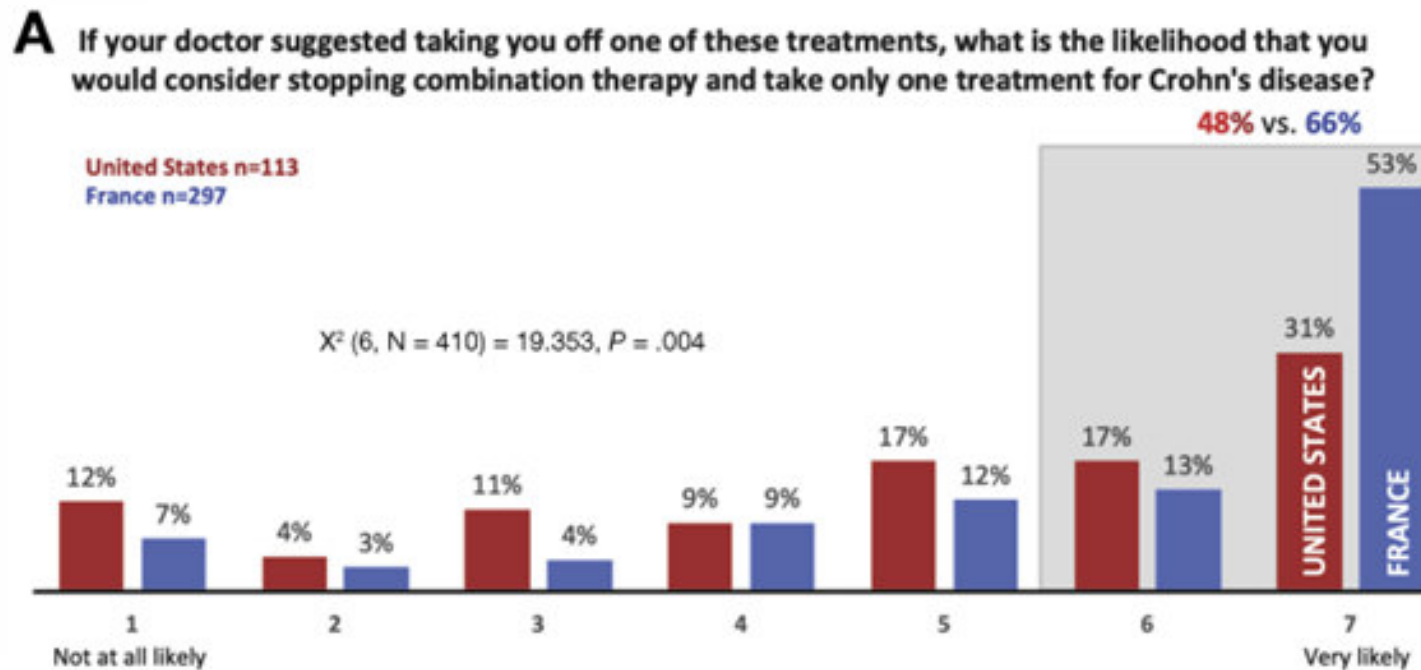
Guter Sonnenschutz

1x jährliche Hautarztuntersuchung



Die Sicht des Patienten

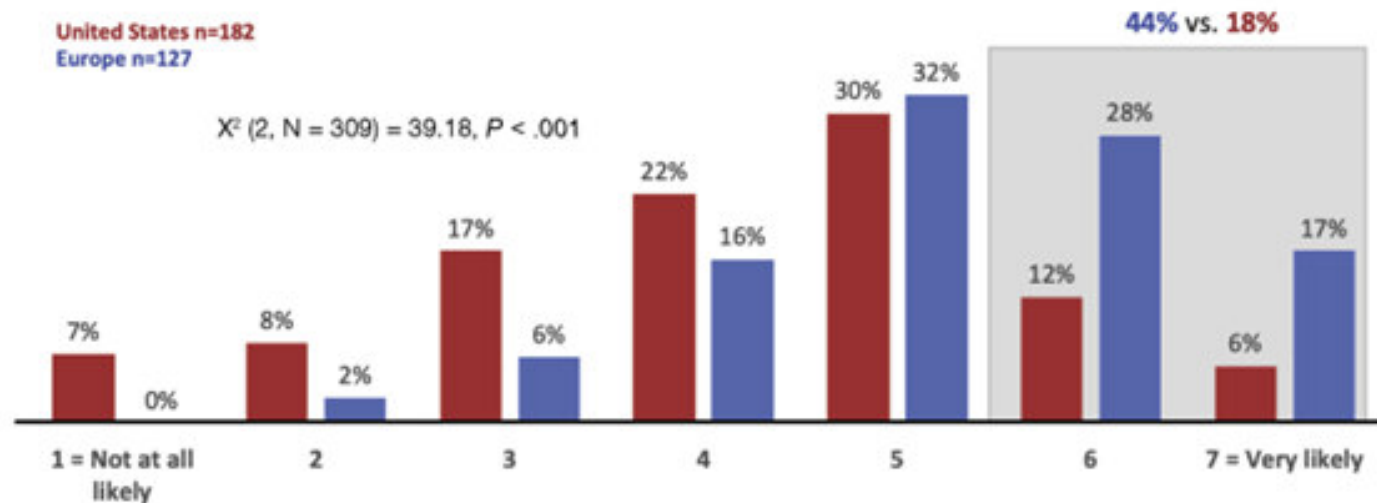
Patienten mit M. Crohn unter Kombinationstherapie TNF + AZA in Remission



Die Sicht des behandelnden Arztes

Patienten mit M. Crohn unter Kombinationstherapie TNF + AZA in Remission

B What is the likelihood you would recommend an average patient in remission on combination therapy to stop combination therapy and take only one treatment for Crohn's disease?

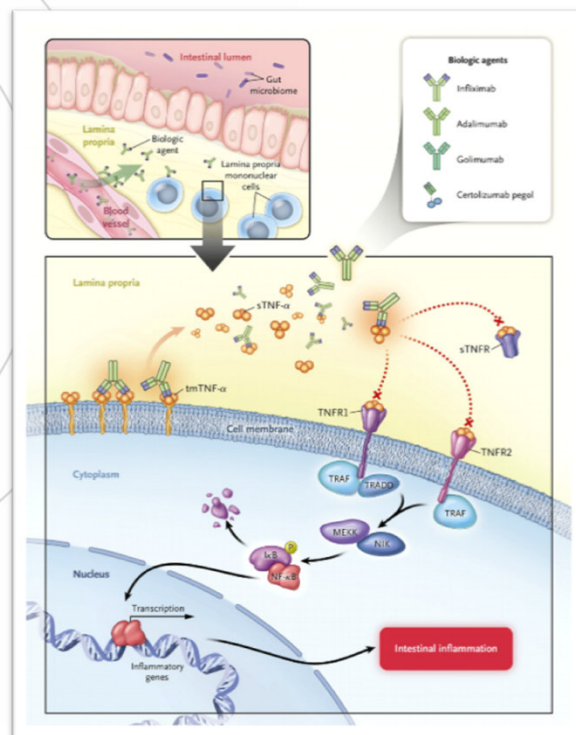


Wie hoch ist das Risiko für erneuten Schub nach Absetzen der Therapie ?

Wirkstoff	1 Jahr nach Absetzen	2 Jahre nach Absetzen	5 Jahre nach Absetzen
Azathioprin		30%	50-75%
Infliximab / Adalimumab	30%	>50%	
Vedolizumab	50%		
Ustekinumab	60 %		
Tofacitinib	80 %		

Erneute CED Schub bei 2 von 3 Patienten innerhalb 2 Jahren

Wirkt die Therapie noch bei Wiederbeginn?



Bildung von Antikörpern gegen den Antikörper (das Medikament)



- Allergische Reaktion bei erneutem Therapiebeginn
- Wirkverlust nach erneutem Therapiebeginn

Häufigeres Vorkommen: Anti- TNF α AK (Infliximab , Adalimumab, Golimumab)

Geringes Vorkommen: anti-Integrin AK: (Vedolizumab)
anti- IL 12/23 AK (Ustekinumab),

Bislang kein Vorkommen: JAK inhibitoren (Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib)
S1p- Rezeptor Modulator (Ozanimod)

Wirkt die Therapie noch bei Wiederbeginn?

Wirkstoff		Wirksamkeit nach Wiederbeginn	
Azathioprin		(meist + Kortison)	
Infliximab		80-90 %	
Vedolizumab		50-65 %	
Ustekinumab		40-65 %	
Tofacitinib		50-75 %	

Und was ist mit Patient 3 von 3 ?

Wirksamkeit nach Re-Start der Therapie bei 2 von 3 Patienten

Therapieoptionen 2024



Größere Auswahl → Ein einfacher Wechsel bei Wirkverlust ist möglich.

Therapieexit / -pause bei wem?

Der richtigen Patient zum richtigen Zeitpunkt

Risikofaktoren für einen frühen Relaps nach Therapiepause = NICHT der richtige Patient

M. CROHN

- Junges Alter bei Erstdiagnose
- Männliches Geschlecht
- Hochrisiko Krankheitsverlauf (Fisteln, Stenosen)
- Erhöhte Entzündungswerte (CRP, Leukozyten)
- Blutarmut
- Notwendigkeit mehrfacher Kortisiontherapien
- Kombinationstherapien (z.B. Azathioprin + IFX)
- Aktive Raucher

Colitis ulcerosa

- Erhöhte Entzündungswerte (CRP, Leukozyten)
- Männliches Geschlecht
- Extensive disease (Pancolitis)
- Mehrere Schübe unter Azathioprin

Therapieexit / Pause bei wem?

Der richtigen Patient zum richtigen Zeitpunkt

Der richtige Zeitpunkt

Langjährig anhaltende **stabile Remission**

- 3-5 Jahre Azathioprintherapie
- > 2 Jahre anti-TNF-alpha Therapie

Passende Lebenssituation (Auslandsaufenthalt, Schwangerschaft, Ausbildung, Reisen)

A. Sorgfältige Bestandsaufnahme VOR Therapie EXIT

Patienten-Befinden:

Stuhlfrequenz, Schmerzen, Blutungen, Gewichtsverlauf

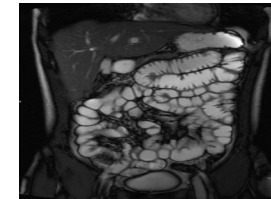
Labor:

CRP, weisse Blutkörperchen, Calprotectin im Stuhl
(ggf. Medikamenten- Talspiegel)



Bildgebung:

Sonographie, MRT Sellink



Endoskopie:

- mit Biopsien

optischer Schleimhautbefund
histologischer Schleimhautbefund



B. Evaluation eines Plan B VOR Therapie EXIT



C. Engmaschige Kontrollen nach Exit

Relaps am häufigsten im 1. Jahr

Klinische Kontrollen:

Laborkontrollen alle 3 Monate:

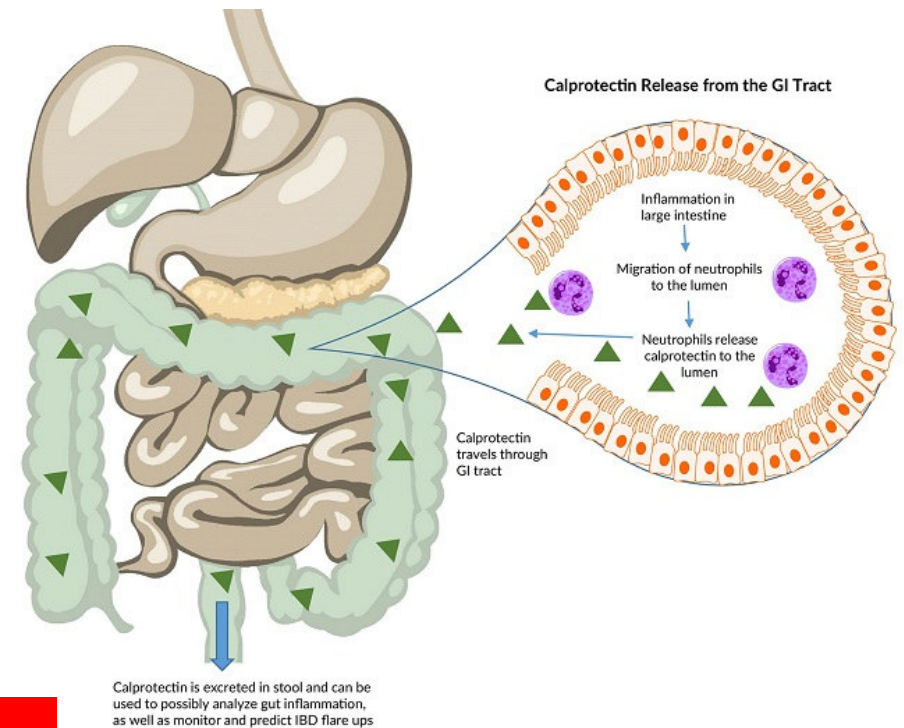
CRP

Calprotectin im Stuhl

Ggf. Sonographie / Endoskopie



zeitnahe Wiederbeginn einer Therapie



Zusammenfassung

CED Therapiedeskalation in langjähriger Remission ist möglich

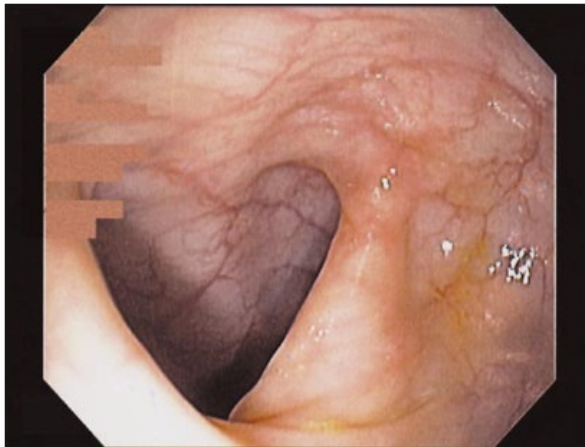
2 von 3 Patienten erleiden erneutem Schub innerhalb 2 Jahren, welcher meist gut „eingefangen“ werden kann

Richtigen Auswahl von Patient, Zeitpunkt und Medikament in einem gemeinsamen Entscheidungsprozess zwischen Patient & Arzt

sorgfältige Diagnostik **VOR** Medikamenten Deeskalation notwendig

engmaschigen Kontrolle **NACH** Medikamenten Deeskalation (Calprotectin) essentiell





- lichen

Dank für Ihr Interesse!