

**Colitis ulcerosa
– wenn Steroide und 5-ASA nicht
mehr funktionieren:
Azathioprin
oder small molecules?**

Jörg C. Hoffmann,
Medizinische Klinik I,
St. Marienkrankenhaus
Ludwigshafen

1

Intressenskonflikte

- Aktienbesitz: Keine im Gesundheitswesen
- Firmenbeteiligung: Keine
- Forschungsförderung d. Industrie: Keine
- Beratertätigkeit: Amgen, Astra-Zeneca, BMS, Galapagos, Janssen, Lilly, Pfizer, Takeda
- Klinische Studien: Lilly, BMS, Roche
- Vortragstätigkeit: Dr. Falk-Pharma, Janssen, KN-CED, Takeda
- Übernachtungs- und Reisekosten: Keine




2

Übersicht

- **Mythen & Fakten über Azathioprin & small molecules**
- **Gibt es irgendeinen Grund, Azathioprin zu geben?**
- **Wirksamkeit: Azathioprin versus small molecules**
- **Sicherheit: Azathioprin versus small molecules**
- **Kosten: Azathioprin versus small molecules**
- **Quintessenz: Wann Aza, wann small molecules?**

3

Mythen über Azathioprin Antworten

- **Azathioprin ist Gift** 
- **Azathioprin bei zukünftigen Vätern:
Ganz gefährlich wegen gehäufter Mißbildungen** 
- **Azathioprin in der Schwangerschaft:
Da sollte man sofort abtreiben!** 

4

Outcome einer SS bei Vätern unter Aza



Table 2

Outcome of 115 pregnancies with paternal AZA/6-MP-exposure and of the control group.

	AZA/6-MP	Control
No. of pregnancies	$n = 115^a$	$n = 340^b$
Spontaneous abortion	9	24
ETOP	7	3 ^c
Stillbirth	0	1 ^d
Live born	100 ^a	319 ^b

^a Including 1 twin pregnancy.

^b Including 1 triplet and 5 twin pregnancies.

^c 2 ETOPs because of genetic disorders.

^d Premature placental detachment (week 27).

Hoeltzenbein et al, Reprod Tox 2012

5

Fakten über JAK-Inhibitoren Beispiel Tofacitinib



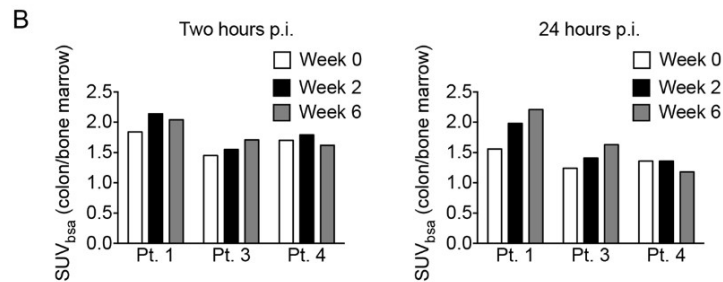
- **Tofacitinib ist Gift** ?
- **Tofacitinib bei zukünftigen Vätern:** Nein
Ganz gefährlich wegen gehäufter Mißbildungen
- **Tofacitinib in der Schwangerschaft:** ??
Da sollte man sofort abtreiben!

6

Mythen über Biologika

„Biologika sind heute die Präzisionswaffen des Rheumatologen, mit denen sich gezielt einzelne, aggressive Entzündungsbotsstoffe neutralisieren lassen.“

Kieler Nachrichten, 29.03.2017



Narrativ: Vedolizumab blockiert spezifisch die Einwanderung von akt. T Zellen in entzündeten Darm.

Zeissig et al, Gut 2019

7

Präzisionswaffen: Also sicher ...? Tbc-Reaktivierung unter IFX

The New England Journal of Medicine

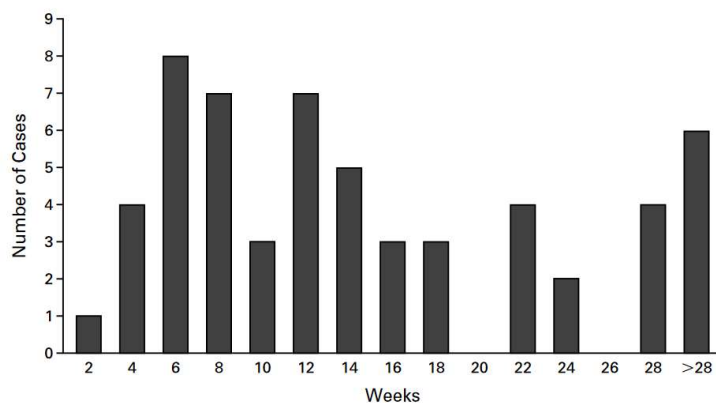


Figure 1. Time from the Initiation of Infliximab Therapy to the Diagnosis of Tuberculosis.
Data were available for 57 patients, most of whom had received monthly infusions of infliximab.

Keane et al, NEJM, 2001

8

Präzisionswaffen: Also sicher ...? JAK Inhibitoren: Sicherheitswarnung



St. Marien- und
St. Annastifts Krankenhaus
Wiesbaden am Rhein

An official website of the United States government [Here's how you know](#)

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION [Search](#) [Menu](#)

[Home](#) / [Safety](#) / [MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program](#) / [Medical Product Safety Information](#)
/ [Janus Kinase \(JAK\) Inhibitors: Drug Safety Communication - FDA Requires Warnings about Increased Risk of Serious Heart-related Events, Cancer, Blood Clots, and Death](#)

Janus Kinase (JAK) inhibitors: Drug Safety Communication - FDA Requires Warnings about Increased Risk of Serious Heart-related Events, Cancer, Blood Clots, and Death

[Subscribe to Email Updates](#) [Share](#) [Tweet](#) [In LinkedIn](#) [Email](#) [Print](#)

Medical Product Safety Information

[Drug Safety-related Labeling Changes](#)

[MedWatch Forms for FDA Safety Reporting](#)

AUDIENCE: Patient, Rheumatology, Gastroenterology, Cardiology, Neurology, Oncology, Pharmacy, Health Professional

ISSUE: The FDA is requiring revisions to the Boxed Warning, FDA's most prominent warning, for Xeljanz/Xeljanz XR (tofacitinib), Olumiant (baricitinib) and Rinvoq (upadacitinib) to include information about the risks of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death.

Based on the review of a large randomized safety clinical trial, the FDA has concluded there is an increased risk of serious heart-related events such as heart attack or stroke, cancer, blood clots, and death with the arthritis and ulcerative colitis medicines Xeljanz and Xeljanz XR. This trial compared Xeljanz with another type of medicine used to treat arthritis called tumor necrosis factor (TNF) blockers in patients with rheumatoid arthritis.

Content current as of:
09/01/2021

Regulated Product(s)
Drugs

FDA, 01/09/2021

9

Präzisionswaffen: Also sicher ...? JAK Inhibitoren: Sicherheitswarnung



St. Marien- und
St. Annastifts Krankenhaus
Wiesbaden am Rhein

Health Professionals should consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with Xeljanz/Xeljanz XR, Olumiant, or Rinvoq. This is particularly the case in patients who are current or past smokers, those with other cardiovascular risk factors, those who develop a malignancy, and those with a known malignancy other than a successfully treated nonmelanoma skin cancer. Reserve these medicines for patients who have had an inadequate response or intolerance to one or more TNF blockers. Counsel patients about the benefits and risks of these medicines and advise them to seek emergency medical attention if they experience signs and symptoms of a heart attack, stroke, or blood clot.

FDA, 01/09/2021

10

Übersicht

- Mythen & Fakten über Azathioprin & small molecules
- **Gibt es irgendeinen Grund, Azathioprin zu geben?**
- Wirksamkeit: Azathioprin versus small molecules
- Sicherheit: Azathioprin versus small molecules
- Kosten: Aza versus small molecules
- Quintessenz: Wann Aza, wann small molecules?

11

Wie sicher ist, was wir wissen? Beispiel Azathioprin und Lymphome ...

- 1953 Erste Veröffentlichung über **Mercaptopurin (Purinethol)**
- 1962 Erste Veröffentlichung über **Imuran: Azathioprin**
- 1969 Brooke im Lancet: Azathioprin für Morbus Crohn
- 1993 Ewe in Gastroenterol: RCT: Azathioprin gut bei M. Crohn
- 1994 Connell im Lancet (St. Marks): 755 Patienten: Aza kein Lymphomrisiko
- 2002 Oxford/Jewell (APT): Kein Lymphomrisiko unter Azathioprin
- 2009 Beaugerie im Lancet (GETAID): 4,5-fach erhöhtes Risiko
- 2015 Metaanalyse in CGH: 4,9-fach erhöhtest Risiko unter Aza

➔ Über 40 J dachte man es sei sicher!

12

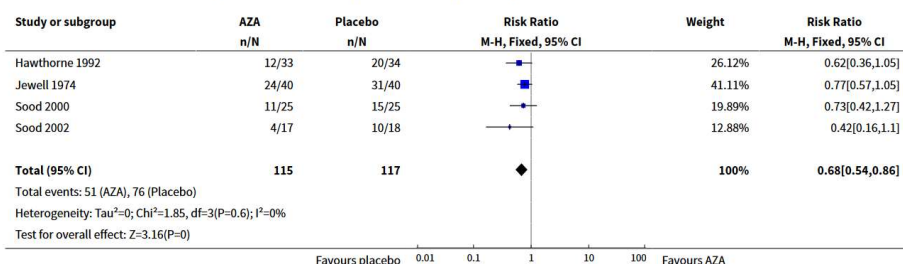
Übersicht

- Mythen & Fakten über Azathioprin & small molecules
- Gibt es irgendeinen Grund, Azathioprin zu geben?
- **Wirksamkeit: Azathioprin versus small molecules**
- Sicherheit: Azathioprin versus small molecules
- Kosten: Aza versus small molecules
- Quintessenz: Wann Aza, wann small molecules?

13

Altbewährtes für die C. ulcerosa: Azathioprin, (6MP)

Analysis 1.1. Comparison 1 Azathioprine versus placebo, Outcome 1 Failure to maintain remission.



Azathioprin !!!!

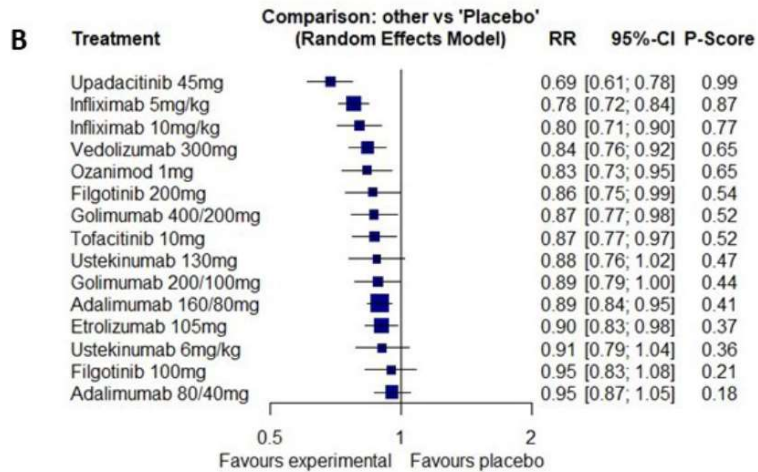
Timmer et al, Cochrane Rev 2016

14

SM und AK bei C. ulcerosa: JAK-Inhibitoren, Oza; TNF-naiv



St. Marien- und
St. Annastifts Krankenhaus
Wiesbaden am Rhein



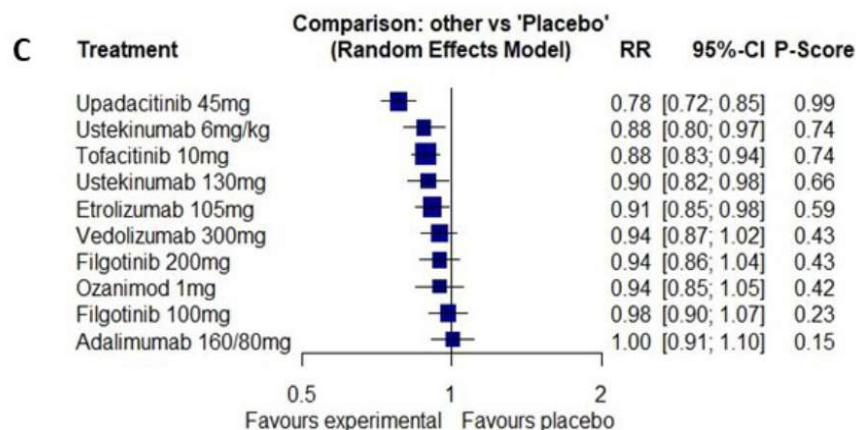
Burr et al, Gut in press

15

SM und AK bei C. ulcerosa: JAK-Inhibitoren, Oza; TNF-refraktär



St. Marien- und
St. Annastifts Krankenhaus
Wiesbaden am Rhein



Burr et al, Gut in press

16

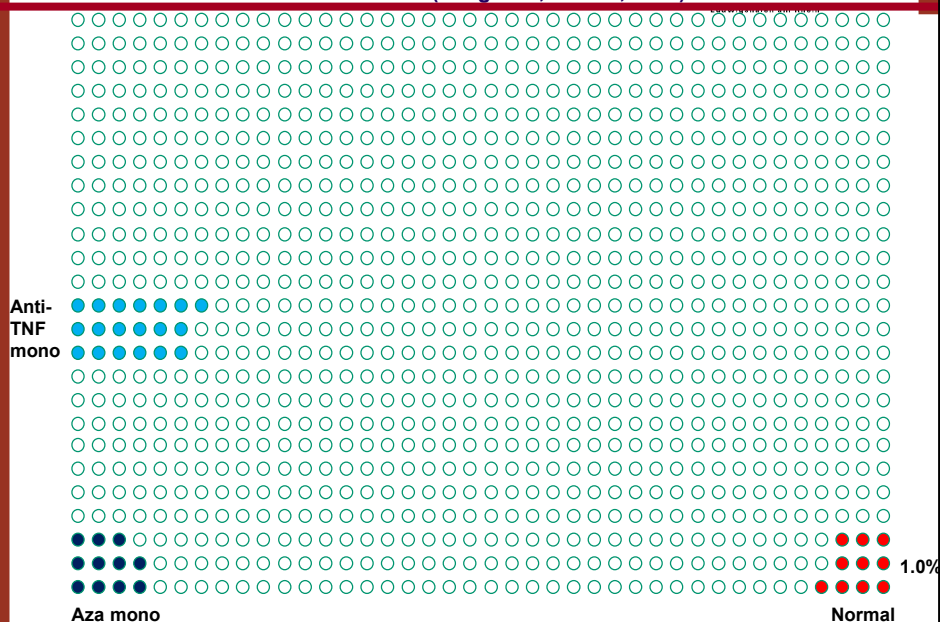
Übersicht

- Mythen & Fakten über Azathioprin & small molecules
- Gibt es irgendeinen Grund, Azathioprin zu geben?
- Wirksamkeit: Azathioprin versus small molecules
- **Sicherheit: Azathioprin versus small molecules**
- Kosten: Aza versus small molecules
- Quintessenz: Wann Aza, wann small molecules?

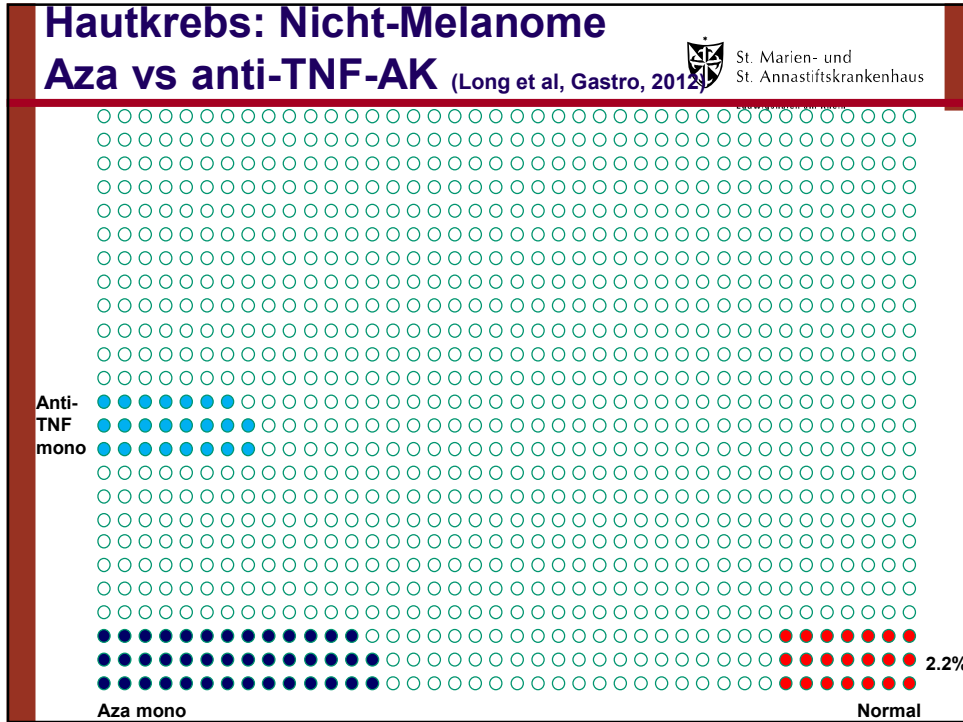
17

Hautkrebs: Melanome

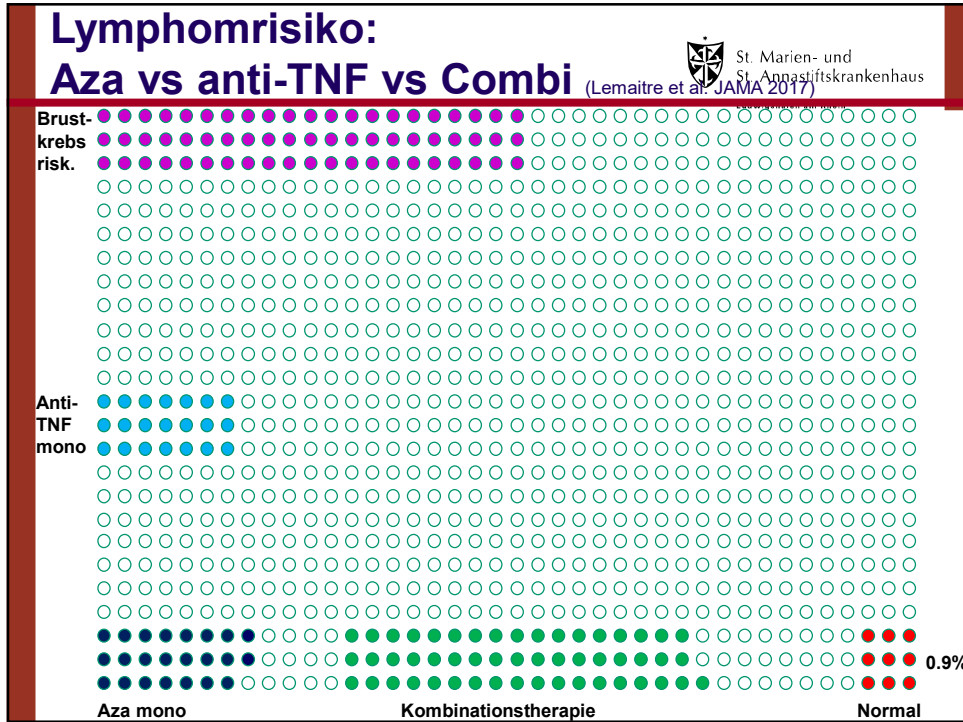
Aza vs anti-TNF-AK (Long et al, Gastro, 2012)



18



19



20

Lymphomrisiko: Aza vs anti-TNF vs Combi



Table 3. HRs Comparing the Risk of Lymphoma in Patients Exposed to Thiopurine Monotherapy, Anti-TNF Monotherapy, and Combination Therapy vs Unexposed Patients

Lymphoma Type	Exposed to Thiopurine Monotherapy vs Unexposed to Thiopurines or Anti-TNF Agents		Exposed to Anti-TNF Monotherapy vs Unexposed to Thiopurines or Anti-TNF Agents		Exposed to Combination Therapy vs Unexposed to Thiopurines or Anti-TNF Agents	
	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a
All Patients						
All lymphoma	2.06 (1.58-2.70)	2.60 (1.96-3.44)	1.57 (1.08-2.28)	2.41 (1.60-3.64)	3.60 (2.10-6.19)	6.11 (3.46-10.8)
Hodgkin lymphoma	2.78 (1.45-5.33)	2.83 (1.37-5.84)	2.21 (0.92-5.35)	2.23 (0.81-6.13)	11.4 (4.76-27.2)	12.1 (4.46-33.1)
Non-Hodgkin lymphoma	1.95 (1.45-2.62)	2.57 (1.90-3.49)	1.47 (0.97-2.22)	2.48 (1.58-3.89)	2.38 (1.17-4.84)	4.48 (2.15-9.34)
Patients With Incident IBD						
All lymphoma	1.58 (0.84-3.00)	2.35 (1.16-4.75)	0.98 (0.39-2.48)	1.49 (0.54-4.12)	3.14 (1.13-8.71)	5.90 (1.79-19.4)

Abbreviations: HR, hazard ratio; IBD, inflammatory bowel disease; TNF, tumor necrosis factor.

^a Multivariable Cox model adjusted for baseline characteristics including sex, age, affiliation to Complementary Universal Health Insurance, IBD diagnosis

and duration, exposure to methotrexate and aminosallylates, comorbidities and time-dependent covariates including exposure to corticosteroids, and IBD-related hospitalizations and surgical procedures.

Lemaitre et al. JAMA 2017

21

Lymphome: Tofacitinib vs anti-TNF



- RA: Tofacitinib 2 x 5 mg **0,07 (0,02-0,18)**
- RA: Tofacitinib 2 x 10 mg **0,11 (0,04-0,24)**
- RA: TNFi **0,02 (0,00-0,1)**

Mehr als x 5 !!!

22

Bronchialkarzinom: Tofacitinib vs anti-TNF

(IR n. Fachinfo Tofacitinib)



St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhaus
Ludwigshafen am Rhein

- | | |
|-----------------------------|------------------|
| • RA: Tofacitinib 2 x 5 mg | 0,23 (0,12-0,40) |
| • RA: Tofacitinib 2 x 10 mg | 0,32 (0,19-0,39) |
| • RA: TNFi | 0,13 (0,05-0,26) |

Mehr als x 2 !!!

23

Zoster: Tofa vs Upa versus Aza

(IR n. Fachinfo)



St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhaus
Ludwigshafen am Rhein

- | | |
|----------------|-----|
| • Tofacitinib | 1,6 |
| • Upadacitinib | 3,7 |
| • Azathioprin | 1,7 |
| • Kontrolle | 1,0 |

24

Warnungen

bei SM, Aza, MTX, TNFi-Therapie



St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhaus
Ludwigshafen am Rhein

Table 3 US Box Warnings for Biologic Agents [58]

Anti-TNF Agents (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol)	<ul style="list-style-type: none"> - Increased risk of serious infection that may lead to hospitalization or death including active tuberculosis or reactivation of latent tuberculosis - Increased risk of lymphoma and other malignancies
Jak-Inhibitors (Tofacitinib)	<ul style="list-style-type: none"> - Increased risk of serious infection that may lead to hospitalization or death including active tuberculosis or reactivation of latent tuberculosis - Increased risk of lymphoma and other malignancies - Rheumatoid arthritis patients (male predominant) thrombosis including pulmonary embolism, deep vein thrombosis and arterial thrombosis - Rheumatoid arthritis patients > 50 on 10mg twice daily dosing with at least one cardiovascular risk factor had higher all-cause mortality compared to patients receiving 5mg twice daily dosing or TNF therapy
Immunomodulator (Azathioprine, 6-Mercaptopurine)	<ul style="list-style-type: none"> - Increased risk of malignancy including lymphoma
Methotrexate	<ul style="list-style-type: none"> - Pregnancy/fetal toxicity - Bone marrow suppression - Renal impairment - Hepatotoxicity - Pneumonitis - Gastrointestinal toxicity - Malignancy including lymphoma - Opportunistic infection including <i>pneumocystis jirovecii</i> - Dermatologic toxicity, severe fatal skin reactions

Sattler et al. Curr Gastro Rep 2021

25

MACE:

Tofacitinib vs anti-TNF (IR n. Fachinfo Tofacitinib)



St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhaus
Ludwigshafen am Rhein

Tabelle 14: Inzidenzrate und Hazard Ratio für MACE und Myokardinfarkt

	Tofacitinib 5 mg zweimal täglich	Tofacitinib 10 mg zweimal täglich ^a	Alle Tofacitinib ^b	TNF-Inhibitor (TNFi)
MACE^c				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
Tödlicher MI^c				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
Nicht tödlicher MI^c				
IR (95 % KI) pro 100 PJ	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
HR (95 % KI) gegenüber TNFi	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Die Behandlungsgruppe mit Tofacitinib 10 mg zweimal täglich umfasst Daten von Patienten, die infolge einer Studienänderung von Tofacitinib 10 mg zweimal täglich auf Tofacitinib 5 mg zweimal täglich umgestellt wurden.

LAE 0,27 (0,12 – 0,52) 0,54 (0,32 – 0,87) 0,09 (0,02 – 0,26)

26

Vakzinierung unter IFX versus Azathioprin: HBV



St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhaus
Ludwigshafen am Rhein

Table 2 Factors associated with non-response to HBV vaccination

	% of nonresponders	Univariate analysis		Multivariate analysis		P
		OR	CI 95%	OR	CI 95%	
Age at vaccination	—	0.992	0.978–1.006	—	—	0.89
Male versus Female	38 versus 31	1.202	0.647–2.235	—	—	0.27
UC versus CD	38 versus 33	1.763	0.861–3.611	—	—	0.32
IBD duration	—	0.996	0.985–1.006	—	—	0.29
AZA†	45 versus 12	4.388	1.350–14.262	3.344	1.653–9.145	0.03
Anti-TNF‡	86 versus 18	27.293	5.812–58.143	17.642	8.514–33.937	< 0.001

Responders if anti-HB titers > 10 IU/L; Nonresponders if anti-HB titers < 10 IU/L.

†Versus no biologics or immunosuppressors.

‡Versus no anti-TNF.

AZA, azathioprine; CD, Crohn's disease; HBV, hepatitis B virus; IBD, inflammatory bowel disease; IFX, infliximab; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis.

 **HBV-Impferfolg unter Aza ist besser als Anti-TNF!**

Andrade et al, J Gastro Hepatol, 2015

27

Vakzinierung unter IFX versus Aza: Influenza



St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhaus
Ludwigshafen am Rhein

Immunogenicity of Quadrivalent Influenza Vaccine for Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Immunosuppressive Therapy

A/Switzerland/9715293/2013(NIB-88)(H3N2)

Azathioprine

Single group (N = 15)	11	54	31	4.95
Booster group (N = 7)	10	66	27	6.62
P	0.33	0.09	0.86	0.036

Anti TNF-roup (N

Single group (N = 11)	13	32	22	2.48
Booster group (N = 5)	7	23	15	3.17
P	0.30	0.51	0.39	0.44

AZA + Anti TNF-N = 5)93/

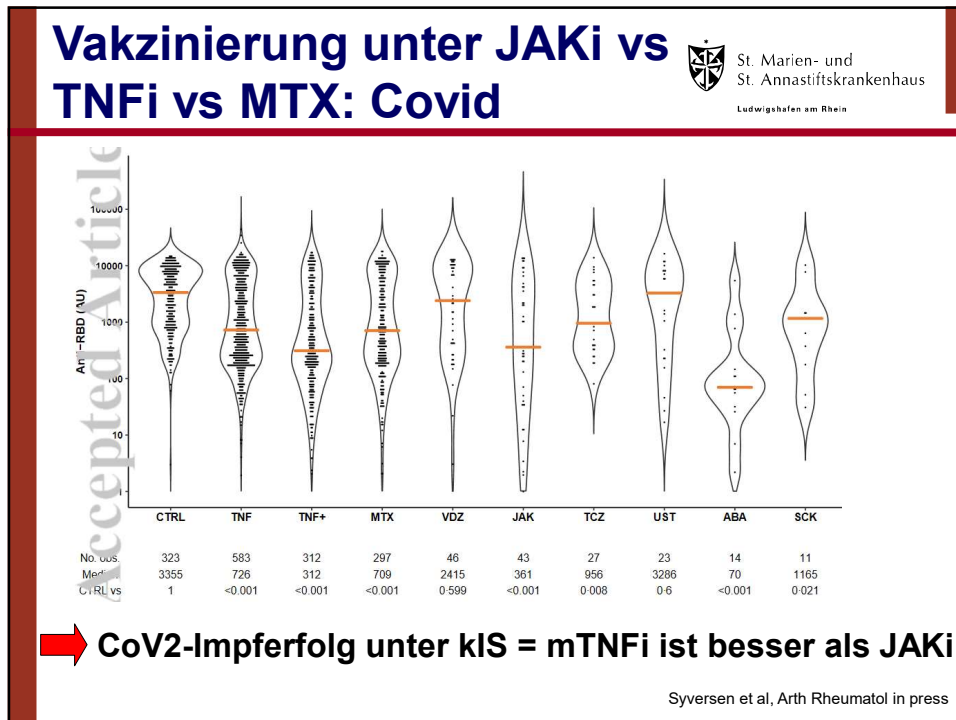
Single group (N = 11)	11	34	21	3.00
Booster group (N = 4)	10	59	30	5.94
P	1.00	0.09	0.12	0.04

„immunogenicity was low in patients receiving infliximab therapy“

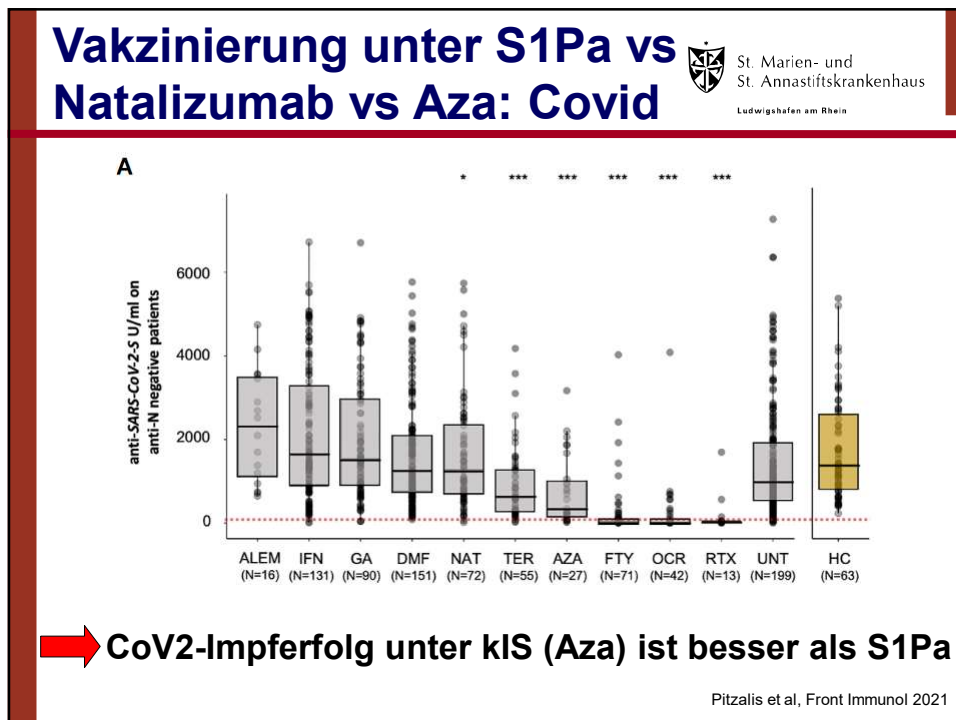
 **IFZ-Impferfolg unter Aza ist besser als Anti-TNF!**

Shirai et al, IBD 2018

28



29



30

Übersicht

- Mythen & Fakten über Azathioprin & small molecules
- Gibt es irgendeinen Grund, Azathioprin zu geben?
- Wirksamkeit: Azathioprin versus small molecules
- Sicherheit: Azathioprin versus small molecules
- **Kosten: Aza versus small molecules**
- Quintessenz: Wann Aza, wann small molecules?

31

Jahrestherapiekosten (€/a):

Tofa vs Upa vs Filgo vs Oza vs **Aza**

• Tofacitinib		24.915
• Upadacitinib	(30 mg)	29.894
• Filgotinib	(200 mg)	11.008
• Ozanimod	(0,92 mg)	23.502
• Azathioprin	(für 60 kg)	424

• Infliximab s.c.		17.862
• Vedolizumab s.c.		16.328

Medizinfuchs.de; abgerufen 30.04.2022

32

Übersicht

- Mythen & Fakten über Azathioprin & small molecules
- Gibt es irgendeinen Grund, Azathioprin zu geben?
- Wirksamkeit: Azathioprin versus small molecules
- Sicherheit: Azathioprin versus small molecules
- Kosten: Aza versus small molecules
- **Quintessenz: Wann Aza, wann small molecules?**

33

In der Praxis: Halbautomatisierte Abfrage, pMS-basiert

bereich: Übersicht

Zusatzinformationen: Labor: Kumulativbefund

Datum	Art	Code	Diagnosenbezeichnung
14.07.2020	Beh.	K50.1	Crohn-Krankheit, des Dickdarmes

Arztbrief [KG-INT] > Textbausteine
Formel von 'CED Erstvorstellung'

#Diagnose#: EM 19, ED 19, #Verlauf# Verlauf, #Befehl#
Z.n. Ileozökalesektion

Bisherige Therapie

Aktuell:

Epikrise
Frau [Name] stellte sich bei mir mit #CED Diagnose# erstmals vor. Aktuell hat sie #Zahl der Stuhlgänge# #Konsistenz der Stuhlgänge# Stuhlgänge pro Tag, nachts wurden #Stuhlgänge nachts?# Stuhlgänge abgesetzt. Darüber hinaus hat sie #Intensität der Schmerzen# abdominale Schmerzen, das Allgemeinbefinden war #AZ?#. Extraintestinale Manifestationen #Extraintestinale Manifestationen?#.

Als bisherige Therapien wurden (von bis Primärversagen) (von bis Sekundärversagen) gegeben.

An relevanten Vorerkrankungen zu nennen sind .

Aktuelle Medikation:

Bei der klinischen Untersuchung lag das Gewicht bei #Gewicht in kg# kg, die Größe bei #Größe in cm# cm.

Sowohl die Untersuchung der Lunge als auch des Herzens waren ohne pathologischen Befund. Das Abdomen zeigte #Druckschmerz?# und war #Resistenz?# Resistenzen. Sollte unter der jetzt begonnen Therapie keine deutliche Besserung eintreten, möchte ich Sie um eine kurzfristige Wiedervorstellung bitten, weil ggf. auch eine Clostridien-, CMV- oder sonstige Infektion bestehen könnte.

Ergänzend darf ich Sie bitten, den Impfstatus entsprechend dem mitgegebenen Merkblatt zu optimieren.

Eine Wiedervorstellung bei mir empfehle ich in Wochen oder früher bei Problemen.

Zusatzinfos

Rezeptiert wurde

Abfrage von 'CED Erstvorstellung'

Diagnose

Sie, selektierbare Einträge

Morbus Crohn

Vorschau von 'CED Erstvorstellung'

Morbus Crohn, EM 19, ED 19, Verlauf,
Z.n. Ileozökalesektion

Bisherige Therapie

Aktuell:

Hoffmann, unpubliziert

34

Risikostratifizierung CU (2)

St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhaus
Ludwigsplatz am Rhein

Tab. 14.2 Risikostratifizierung bezogen auf die Verlaufsprognose bei Colitis ulcerosa

Punkte	1	2	3	4
Alter bei Erst-diagnose	A3	31–40 Jahre (A2b)	16–30 Jahre (A2a)	A1
Befall	E1	E2	E3 Ohne Backwash Ileitis	E3 Mit Backwash Ileitis
Endoskopie	Erosion(en)	Oberflächliche Ulzerationen	<5 tiefe Ulzera	≥5 tiefe Ulzera
Initiale Therapie	Keine systemische Steroide	Systemische Ste- roide	Steroidrefraktär	Biologikarefraktär
BMI	19,1–30 kg/m ²	30,1–40 kg/m ² Oder 16–19 kg/m ²	>40,1 kg/m ²	<16 kg/m ²
Niedriges Risiko:	5–10			
Intermediäres Risiko:	11–15			
Hohes Risiko:	16–20			

Hoffmann, Springer Verlag, 2020

35

Gründe für Aza bei CU (3)

St. Marien- und
St. Annastiftskrankenhaus
Ludwigsplatz am Rhein

- Am längsten bekannt, neue Sicherheitsprobleme daher sehr unwahrscheinlich
- Sicher bei jungen Frauen
- Nach Cochrane Review evtl. effektiver als gedacht
- Bessere Impfantwort als JAKi oder S1Pa für CoV2
- Keine MACE, keine LAE
- Weniger P450-Interaktionen, keine Herz-KI, einfache Handhabung (kein EKG, keine Überwachung ...)
- Dreißig bis sechzig mal günstiger!

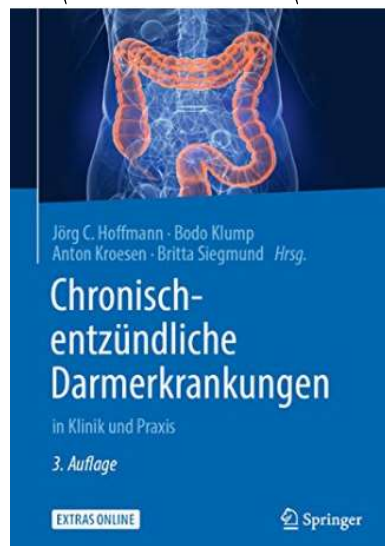
36

Beste Indikationen für Aza bei CU (4)

- Junge Frauen, die schwanger werden möchte
- Steroidschubtherapie kann überlappend gegeben werden
- Ausreichend Zeit bis zur vollen Wirksamkeit
- Pille, Thrombophilie, FA TVT/LAE, EA: Malignom (JAKi)
- Raucher/in (JAKi)
- Sonstiges kardiovaskuläres Risiko oder Herz-erkrankung in der Anamnese (S1Pa)
- (Spritzenphobie)

37

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit



joerg.hoffmann@st-mariekrankenhaus.de
Tel. 0621-55012232

38