

Aus der Medizinischen Poliklinik Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor:  
Prof. Dr.med. D. Schlöndorff

Azathioprin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen:  
Erfahrungen im Einsatz bei Remissionsinduktion und Remissionserhaltung

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Jürgen Daczo  
aus Nürnberg  
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. C. Folwaczny

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. A. Wagner, Prof. Dr.med. E. Faist

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Helga Török

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2007

Teile dieser Arbeit wurden auf der 82. Jahrestagung der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen 2005 in Bamberg als Postervortrag vorgestellt und später auch publiziert (Glas J, Török HP, Daczo J, Folwaczny M, Folwaczny C. The leukocyte count predicts the efficacy of treatment with azathioprine in inflammatory bowel disease. *European Journal of Medical Research* 2005; **10**: 535-538).



**Azathioprin bei chronisch entzündlichen  
Darmerkrankungen: Erfahrungen im Einsatz bei  
Remissionsinduktion und Remissionserhaltung**

**Jürgen Daczo**

**2007**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.1. Historie...</b>	<b>6</b>
<b>1.2. Klinische Pharmakologie von Azathioprin</b>	
<b>1.2.1. Pharmakokinetik.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2.2. Wirkungsweise</b>	
<b>1.2.2.1. Hemmung der Purinbiosynthese.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.2.2. Hemmung spezifischer Gene.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.2.3. CD28-abhängige Rac1 Bindung.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.3. Neben-und Wechselwirkungen</b>	
<b>1.2.3.1. Allgemeines.....</b>	<b>18</b>
<b>1.2.3.2. Myelotoxizität.....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.3.3. Hepatotoxizität.....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.3.4. Kolonkarzinom.....</b>	<b>21</b>
<b>1.2.3.5. Lymphome.....</b>	<b>23</b>
<b>1.2.3.6. Schwangerschaft.....</b>	<b>25</b>
<b>1.2.3.7. Wechselwirkungen.....</b>	<b>26</b>
<b>1.3. Optimierung der Therapie mit Purinanaloga</b>	
<b>1.3.1. Messung der Thiopurinmethyltransferase.....</b>	<b>27</b>
<b>1.3.2. Aminosalicylate und TPMT.....</b>	<b>28</b>
<b>1.3.3. Überwachung der Thioguaninnukleotidspiegel.....</b>	<b>30</b>
<b>1.3.4. ITPA-Genotypisierung.....</b>	<b>32</b>

<b>1.4. Effizienz in der Therapie des Morbus Crohn</b>	
1.4.1. Morbus Crohn ohne Fisteln.....	33
1.4.2. Morbus Crohn mit Fisteln.....	37
1.4.3. Postoperative Rezidivprophylaxe.....	38
1.4.4. Optimale Therapiedauer und Dosis.....	39
1.4.5. Mucosal Healing.....	41
<b>1.5. Effizienz in der Therapie der Colitis ulcerosa.....</b>	<b>43</b>
<b>2. Zielsetzung.....</b>	<b>45</b>
<b>3. Methoden</b>	
3.1. Untersuchungskollektiv.....	46
3.2. Auswertungsbogen.....	47
3.3. Statistik und Computerunterstützung.....	48

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Morbus Crohn**

#### **4.1.1. Überblick über das Patientenkollektiv**

4.1.1.1. Geschlechtsverteilung.....	50
4.1.1.2. Klassifikation des Morbus Crohn.....	51
4.1.1.3. Symptomatik und extraintestinale Manifestationen.....	53

#### **4.1.2. Erfahrungen mit der Azathioprintherapie bei Morbus Crohn**

4.1.2.1. Remissionsinduktion.....	55
4.1.2.2. Remissionserhaltung.....	56
4.1.2.3. Laborparameter mit Bedeutung für eine Remission.....	57
4.1.2.4. Steroideinsparung.....	58
4.1.2.5. Nebenwirkungen.....	59

### **4.2. Colitis ulcerosa**

#### **4.2.1. Überblick über das Patientenkollektiv**

4.2.1.1. Geschlechtsverteilung und Alter bei Erstdiagnose.....	60
4.2.1.2. Befall der Darmabschnitte.....	61
4.2.1.3. Symptomatik und extraintestinale Manifestationen.....	62

#### **4.2.2. Erfahrungen mit der Azathioprintherapie bei Colitis ulcerosa**

4.2.2.1. Remissionsinduktion.....	64
4.2.2.2. Remissionserhaltung.....	65
4.2.2.3. Laborparameter mit Bedeutung für eine Remission.....	66
4.2.2.4. Steroideinsparung.....	67
4.2.2.5. Nebenwirkungen.....	68



**5. Diskussion**

**5.1. Remissionsinduktion.....69**

**5.2. Remissionserhaltung.....71**

**5.3. Laborparameter mit Bedeutung für eine Remission.....72**

**5.4. Steroideinsparung.....73**

**6. Zusammenfassung.....74**

**7. Literaturverzeichnis.....75**

**8. Anhang**

**8.1. Daten der Patienten mit Morbus Crohn in Remission.....86**

**8.2. Daten der Patienten mit Morbus Crohn nicht in Remission.....90**

**8.3. Daten der Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission.....94**

**8.4. Daten der Patienten mit Colitis ulcerosa nicht in Remission.....98**

**9. Abkürzungsverzeichnis.....102**

**10. Danksagung.....103**

**11. Lebenslauf.....104**

## 1. Historie

Azathioprin wurde von George Hitchings und Gertrude Elion entdeckt und weiterentwickelt. Der Pharmakologe George Hitchings (1905–1998) war von 1942-1975 für die Wellcome Foundation und Smith Kline & French Laboratories in New York tätig gewesen. Hitchings erkannte, dass Bakterien, Tumoren und verschiedene Parasiten zur Reproduktion einen hohen Bedarf an Nucleinsäuren haben. Sein Forscherteam untersuchte deshalb vor allem Nucleinsäuren. Zu dieser Zeit war noch sehr wenig über Nucleinsäuren bekannt. Man wusste nur, dass sie ein Teil der DNA waren und es sollte noch Jahre dauern bis ihre genaue Funktion erforscht werden sollte. Hitchings teilte jedem seiner Assistenten eine Gruppe von Nucleinsäuren zu.

Gertrude Elion (1918-1999) bekam die Aufgabe die Purine zu untersuchen. Gertrude Elion war die Tochter eines Zahnarztes, machte 1941 an der New York University ihren Master in Chemie und war in Hitchings 75 köpfigen Laborteam die einzige Frau. Elion untersuchte hunderte von Purinen und versuchte herauszufinden wie sie funktionieren. Innerhalb von 2 Jahren machte sie mehrere Veröffentlichungen in denen sie ihre Ergebnisse präsentierte. Der Durchbruch gelang ihr 1950 mit einem chemisch hergestellten Purin welches die Vermehrung von Leukämiezellen störte. Das Mittel wurde erfolgreich an Tieren und später auch an Menschen getestet. Die Patienten konnten zunächst in Remission gebracht werden, starben aber am Ende trotzdem alle an einem Rezidiv.

Aufgrund dieser Erfahrungen richtete sich ihre Aufmerksamkeit nun auf die Chemotherapie von Tumorerkrankungen. Elion veränderte die Struktur des von ihr entdeckten Moleküls in einem kleinen Detail und beobachtete einen sofortigen Stopp des Tumorwachstums bei Mäusen. Dieses Mittel wurde 6-MP genannt und kam unter anderem bei kindlichen Formen der Leukämie in der Klinik zum Einsatz.

In der Zwischenzeit untersuchte ein britisches Forscherteam in London die Wirkung von 6-MP auf das Immunsystem. Elion und Hitchings stellten diesem Forscherteam eine weiterentwickelte Form des 6-MP zur Verfügung. Es handelte sich dabei um Azathioprin (Imuran).

Es zeigte sich eine gute Wirksamkeit für Organtransplantationen bei Hunden. Anfang der 60er Jahre wurde Azathioprin in die Transplantationsmedizin eingeführt und ermöglichte erstmals routinemäßige Nieren – (R.Calne) und Herz – (C.Barnard) Transplantationen. In der Gastroenterologie wurde Azathioprin erstmals zur Therapie der autoimmunen Hepatitis

von MacKay (1964) und von Corley (1966) zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen erwähnt.

„Für ihre wegweisenden Entdeckungen wichtiger biochemischer Prinzipien der Arzneimitteltherapie“ bekamen Elion, Hitchings und Sir James Black of London 1988 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

## 1.2. Klinische Pharmakologie von Azathioprin

### 1.2.1. Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe von Azathioprin wird es rasch und fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Ca. 12% werden im Stuhl ausgeschieden. Bei der Penetration von Azathioprin in die Zellen entsteht in einem nichtenzymatischen Prozess 6-MP. Azathioprin leitet sich durch Anfügen eines Fünfrings mit zwei Stickstoffatomen (Imidazolrest) von seinem Abbauprodukt 6-MP ab (Abbildungen 1 und 2).



Abbildung 1. Strukturformel Azathioprin



6-Mercaptopurin

Abbildung 2. Strukturformel 6-MP

Obwohl 6-MP sich von Azathioprin ableitet gibt es pharmakologische Unterschiede zwischen den beiden Stoffen. So ist zum Beispiel die Bioverfügbarkeit von Azathioprin höher als bei 6-MP (1,2). Ca. 88% des zugeführten Azathioprins werden in MP umgewandelt. Dies spielt bei der Dosierung von 6-MP eine wichtige Rolle. Meist wird 6-MP mit 1-1,5 mg/kg/Tag niedriger dosiert als Azathioprin (2-2,5 mg/kg/Tag). 6-MP (oder in 6-MP umgewandeltes Azathioprin) unterliegt einer komplexen Biotransformation auf dem Weg zu seinen aktiven und inaktiven Metaboliten. Es zeigt sich ein ausgeprägter „first pass effect“ durch die Xanthinoxidase in der Dünndarmschleimhaut und in der Leber. Über die Xanthinoxidase wird 6-MP zu Thioharnsäure metabolisiert. Ein Mangel an diesem Enzym ist selten, wichtiger ist die medikamentös bedingte Hemmung durch Allopurinol, die eine Dosisreduktion von Azathioprin erforderlich macht. 6-MP dient aber auch der TPMT als Substrat. Durch die TPMT wird 6-MP zu seinem inaktiven Metaboliten 6-Methyl-Mercaptopurin umgewandelt.

Die TPMT kommt in der Dünndarmmucosa, der Leber und in den Erythrozyten vor und stellt zusammen mit der Xanthinoxidase einen limitierenden Faktor für die systemische Bioverfügbarkeit von Purinanaloga dar (Abbildung 3).

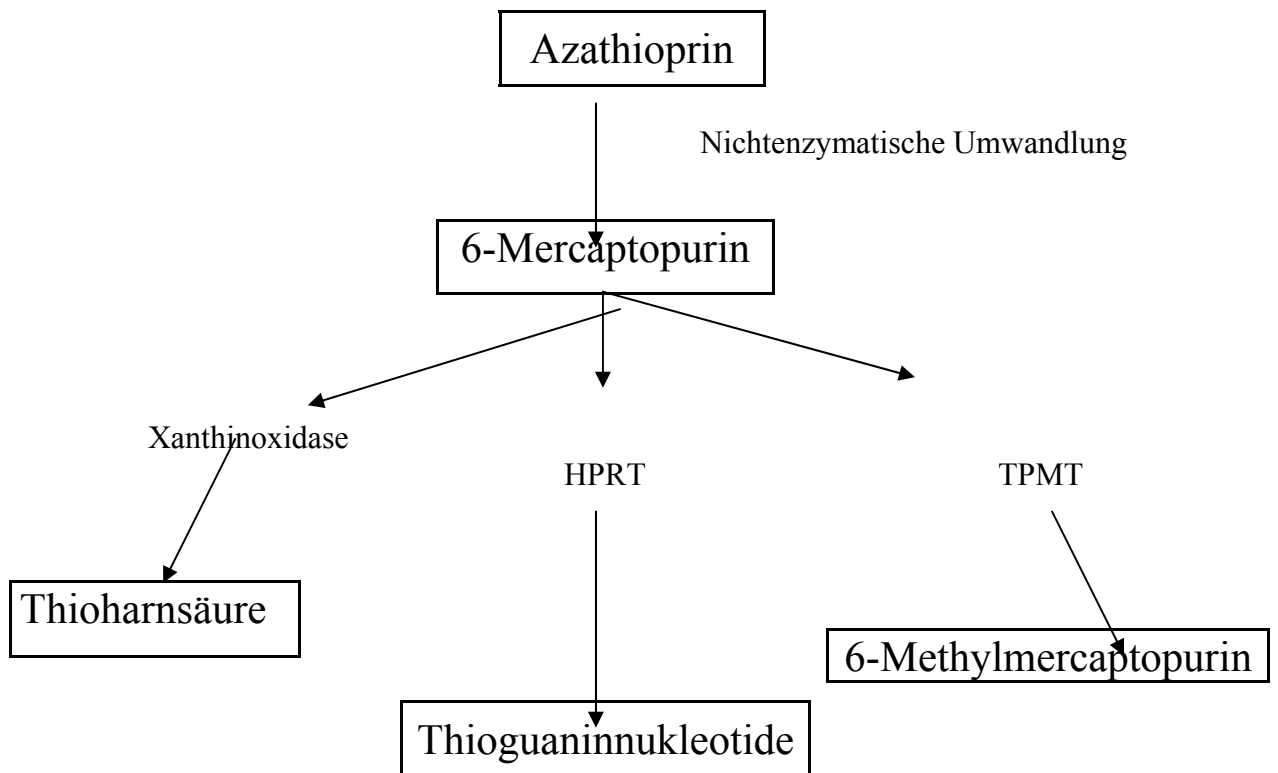


Abbildung 3. Abbauwege von Azathioprin

Das ausschlaggebende Enzym in der Transformation von 6-MP in seine aktiven Metaboliten ist die HPRT. Durch dieses Enzym entstehen die aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurinribonucleotid und 6-Thioguaninribonucleotid (Thioguaninnukleotide).

## 1.2.2. Wirkungsweise

### 1.2.2.1. Hemmung der Purinbiosynthese

Mercaptopurin ist ein schwefelanalogenes Adenin. Es wird intrazellulär in 6-Thioinosinsäure umgewandelt. Dadurch kommt es zur Hemmung der Glutamin-PRPP-Amidotransferase, das Enzym, das den ersten Schritt der Purinbiosynthese katalysiert. Dieses Enzym und elf weitere Enzyme katalysieren eine Kaskade von Reaktionen, die zur Bildung von Adenosin-5-monophosphat und Guanosin-5-monophosphat aus D-Ribose-5-phosphat führen (Tabelle 1 und Abbildung 4).

<i>Schritt</i>	<i>Enzym</i>	<i>Gen</i>	<i>Chromosom</i>
1	Glutamin-PRPP-Amidotransferase	GPAT	4
2	GAR-Synthetase	GART	21
3	GAR-Transformylase	GART	21
4	FGAM-Synthetase	FGAMS	14
5	AIR-Synthetase	GART	21
6	AIR-Carboxylase	AIRC	4
7	SAICAR-Synthetase	AIRC	4
8	Adenylsuccinatlyase	ASL	22
9	AICAR-Transformylase	IMPS	2
10	IMP-Cyclohydrolase	IMPS	2
11	Adenylosuccinat-Synthetase	ADSS	1
12	Adenylosuccinatlyase	ASL	22

*GAR* 5'-Phosphoribosyl-glycinamid; *FGAM* 5'-Phosphoribosyl-N-formylglycinamidin; *AICAR* 5'-Phosphoribosyl-4-carboxamid-5-aminoimidazol.

Tabelle 1. Gene und Enzyme der Purinnucleotid-Synthese



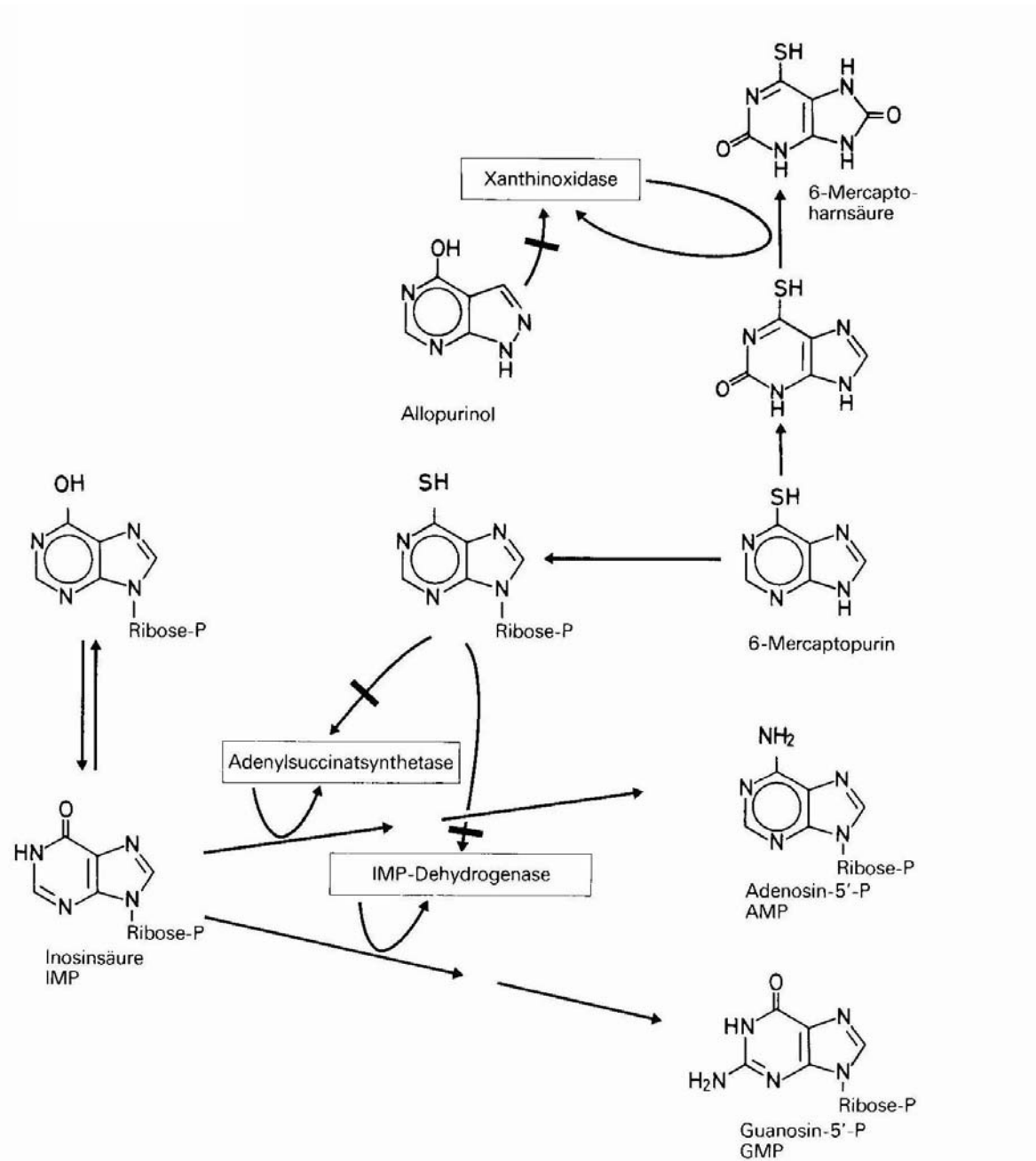


Abbildung 4. Struktur und Wirkung von Antimetaboliten: Purin-Analoge

Zugleich ist die PRPP-Amidotransferase das wichtigste die Purinbiosynthese regulierende Enzym. Die PRPP-Amidotransferase, die die Glutamin-abhängige Bildung von 5-Phosphoribosylamin katalysiert kommt in einer dimeren, inaktiven und einer monomeren, aktiven Form vor. Alle Purinnucleotide als Endprodukte der Biosynthesekette verschieben das Gleichgewicht beider Formen der Amidotransferase zugunsten der dimeren, also inaktiven Form.

Dieser Mechanismus gewährleistet eine sehr genaue Anpassung der Biosynthese von Purinen an die Bedürfnisse des Organismus, ist aber zugleich die pathobiochemische Grundlage einiger schwerer Störungen des Purinstoffwechsels (Abbildung 5).

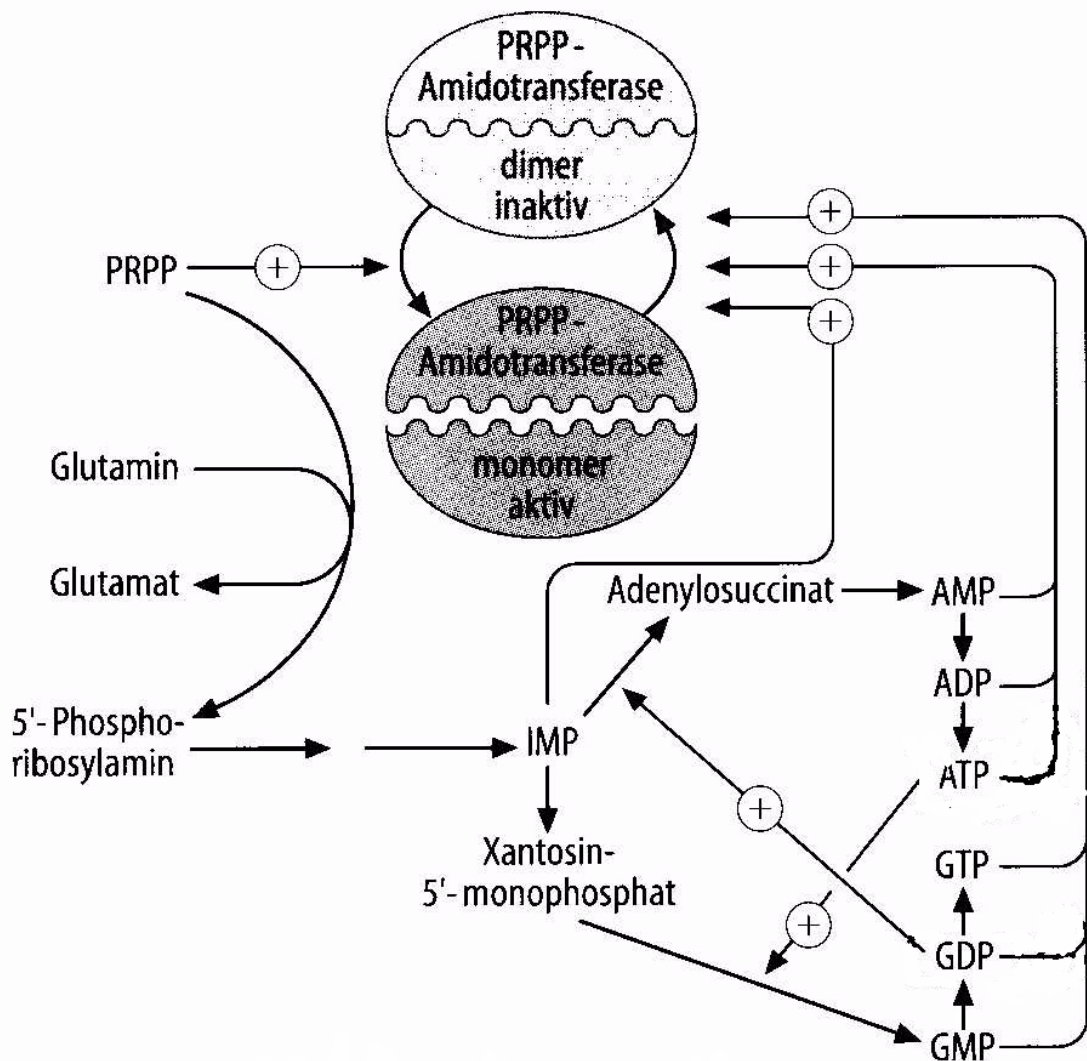


Abbildung 5. Regulation der Purinbiosynthese

Aufgrund der Strukturähnlichkeit mit der Inosinsäure hemmt die 6-Thioinosinsäure aber auch die Adenylosuccinat-Synthetase und die IMP-Dehydrogenase. Diese beiden Enzyme katalysieren die Reaktion von Inosin-monophosphat zu Adenosin-5-monophosphat und Guanosin-5-monophosphat. Eine Hemmung der Purinnucleotidbiosynthese ist wohl somit einer der entscheidenden Wirkmechanismen von Azathioprin.

### **1.2.2.2. Hemmung spezifischer Gene**

Der genaue Mechanismus der zytotoxischen und immunsuppressiven Effekte von Purinanaloga ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Neuere Studien haben aber gezeigt, dass Azathioprin selektiv die Expression spezifischer Gene in aktivierten Lymphozyten inhibieren kann (3). Zu diesen identifizierten Genen gehören alpha-4-Integrin, TNFRSF7 und TRAIL. TRAIL (auch bekannt als Apo-2 Ligand) ist ein Zytokin und gehört der TNF-Familie an. Es ist ein Membranprotein, welches insbesondere zytotoxische T-Lymphozyten und natürliche Killer-Zellen auf ihrer Zelloberfläche exprimieren. Durch dieses Membranprotein kann ein Apoptosesignal von außen an andere Zellen herangetragen werden. Ihre Rezeptoren in Zielzellen sind der TNF-Rezeptor 1 und Fas. Diese beiden Rezeptoren besitzen auf der plasmatischen Seite eine homologe Domäne von ca. 80 Aminosäuren, die als Todesdomäne bezeichnet wird. Bei Besetzung der Rezeptoren durch ihre Liganden binden zytoplasmatische Proteine wie FADD an die Todesdomänen mit entsprechenden eigenen und aktivierten Caspasen. Caspasen sind Proteinasen, die Intermediärfilamente und viele weitere Proteine abbauen. Es ist aber auch möglich, dass TRAIL ein Signal in die Zelle weiterleitet auf welcher es exprimiert ist (4). Durch einen Liganden (DR4), der auf anderen Zellen exprimiert wird kommt es bei Lymphozyten zu einer Proliferation und zu einer Sekretion von Interferon-gamma. Durch Thioguaninnukleotide könnte eine solche immunologische Überreaktion eingeschränkt werden.

Ein anderes Gen das bei einer Aktivierung von Lymphozyten in seiner Expression hochreguliert wird ist TNFRSF7 (CD27). Genau wie TRAIL gehört es der TNF-Familie an. TNFRSF7 kann nach Aktivierung durch einen Liganden (CD70) das Signal zur Aktivierung von T-Lymphozyten verstärken (5). Da die Wirkung von Azathioprin auf einer herabgesetzten TNFRSF7 Expression beruht könnte somit die vermehrte Aktivierung von T-Lymphozyten verhindert werden.

Alpha4-Integrin ist ein Teil eines heterodimeren Glykoproteins welches in Plasmamembranen von Zellen zu finden ist und als Rezeptor für Komponenten der extrazellulären Matrix dient. Es wird häufig bei aktivierten Lympho- bzw. Monozyten gefunden (6). Alpha4-Integrin kann an entsprechende Liganden an Endothelzellen binden und es kommt dadurch zu einer Migration der aktivierten Zellen aus dem Gefäßsystem an den Ort einer Entzündungsreaktion (7). Eine reduzierte Expression von alpha4-Integrin durch Azathioprin könnte somit die Migration von T-Lymphozyten und Monozyten aus dem Blut an den Ort der Entzündung inhibieren.

### **1.2.2.3. CD28-abhängige Rac1 Bindung**

Die B- und T-Lymphozyten reifen in den primären lymphatischen Organen (Thymus, Knochenmark) zu immunkompetenten Zellen heran und besiedeln die peripheren lymphatischen Gewebe als zunächst noch naive, unerfahrene Zellen. Dort können sie mit dem Antigen in Kontakt kommen, für das sie spezifische Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen. Als Folge der Antigenerkennung werden sie aktiviert, proliferieren und bilden Klone von Zellen die alle Rezeptoren derselben Spezifität besitzen. Letzteres gilt streng genommen nur für die T-Zellen, da sich bei den B- Zellen die Rezeptoren innerhalb eines Klons durch somatische Hypermutation noch verändern können. Erste Voraussetzung für die Aktivierung ist also ein ausreichender Kontakt mit einer APC. Die Affinität der TCR für die Komplexe aus Antigenpeptiden und MHC-Molekülen ist vergleichsweise gering. Deshalb werden Adhäsionsmoleküle benötigt, die den Kontakt zwischen T-Lymphozyt und APC herstellen. Ein solches Molekül ist zum Beispiel Integrin LFA-1. Nach der „Zwei-Signal-Hypothese“ benötigen naive T-Lymphozyten für die Aktivierung neben dem TCR-Signal noch ein zweites Signal, das im allgemeinen durch die Bindung des CD28-Moleküls an die B7-Moleküle CD80 und CD86 auf den APC zustande kommt. CD28 ist aber nicht nur zur initialen Aktivierung von T-Zellen wichtig, sondern auch während einer persistierenden immunologischen Reaktion (8,9). Die Expression von CD80 und CD86 ist charakteristisch für die sog. „professionellen“ APC wie etwa die dendritischen Zellen.

Da die unkontrollierte Proliferation von Lymphozyten das Risiko für eine chronische Entzündung deutlich erhöht überwacht das Immunsystem die Elimination von aktivierten Lymphozyten auf eine effiziente Art und Weise. Dieser Prozess wird als Apoptose bezeichnet (10,11) und hat für das darmassoziierte lymphatische Gewebe eine besondere Bedeutung. Man geht davon aus, dass eine Resistenz der Lymphozyten in der Lamina propria gegenüber Apoptose zu chronischen Entzündungen des Magen-Darm-Trakts führt (12). Tiede et al. (13) beschreiben in einer Arbeit, dass Azathioprin und seine Metaboliten in der Induktion von Apoptose bei T-Lymphozyten (besonders bei CD45RO Gedächtniszellen) eine wichtige Rolle spielen. Wenn man davon ausgeht, dass die CD45RO T-Lymphozyten die entscheidenden Effektorzellen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind könnte die Wirkung von Azathioprin bei diesen Erkrankungen auf einer Induktion von Apoptose bei T-Zellen beruhen.

Diese Hypothese wird gestützt durch die Tatsache, dass bei erfolgreich mit Azathioprin therapierten Patienten die Zahl von apoptotischen T-Zellen im Blut und in der Lamina propria erhöht ist. Dieser Mechanismus würde also die Effektivität von Azathioprin sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa erklären obwohl beide Erkrankungen eine unterschiedliche Pathogenese zu haben scheinen und ein abweichendes T-Zell Zytokinmuster aufweisen (12,14,15).

Die Induktion von Apoptose bei T-Zellen unter Azathioprin ist eindeutig abhängig von einer CD28 Costimulation (13). CD28 kann eine TCR induzierte Apoptose von naiven T-Zellen durch Bcl-Gen Aktivierung verhindern. Bcl-Gen ist ein Überlebensfaktor für Zellen, der Apoptose verhindert (9,16). Thioguaninnukleotide können somit die Bcl-Gen-Expression regulieren. Dies geschieht aber nicht durch eine Hemmung der Genexpression auf Proteinebene, sondern durch direkte Bindung von 6-Thio-GTP an Rac1. Rac1 ist eine GTPase, die eine wichtige Rolle im sogenannten MEK/NF-kappaB Signalweg spielt (17-19). Es ist bereits bekannt, dass über diesen Signalweg die Bcl-Gen-Expression unter CD28 Stimulation reguliert wird und am Ende der Signalkette Apoptose eingeleitet wird. Darüber hinaus spielen Rac-Proteine eine Hauptrolle in der Entwicklung, der Differenzierung und der Proliferation von T-Zellen (20). Es gibt Mutationen des Rac-Gens, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen können (21).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Bindung von 6-Thio-GTP an Rac1 einen völlig neuen molekularen Wirkmechanismus darstellt. Möglicherweise ist dies ein Ansatzpunkt für den Einsatz von 6-Thio-GTP-Derivaten mit noch höherer Affinität zu Rac1.

### **1.2.3. Neben-und Wechselwirkungen**

#### **1.2.3.1. Allgemeines**

Es bestehen potentielle Gefahren beim Gebrauch von Azathioprin. Nebenwirkungen unter Azathioprintherapie können dosisunabhängig (allergisch) oder dosisabhängig auftreten. 5%-11% der Patienten entwickeln allergische Reaktionen unabhängig von der Dosis. Diese äußern sich typischerweise als Niedergeschlagenheit, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Exanthem, epigastrischer Schmerz oder als akute Pankreatitis. Die akute Pankreatitis tritt meist zwei Wochen nach Behandlungsbeginn auf, geht nach Absetzen schnell zurück, tritt jedoch bei Reexposition auch mit minimaler Dosis erneut auf. Ein Teil der Patienten, die allergisch auf Azathioprin reagiert haben, können mit 6-MP weitertherapiert werden. Die Theorie ist, dass der Imidazolrest von Azathioprin die allergische Reaktion auslöst (22). Eine Reexposition mit 6-MP sollte nicht bei einer Pankreatitis erfolgen.

Eine Alternative zu Azathioprin/6-MP ist zum Beispiel Methotrexat. Vereinzelt liegen auch Berichte über den Gebrauch von Thioguaninen vor. Neuere Untersuchungen haben aber gezeigt, dass Thioguanine eine signifikante Lebertoxizität aufweisen und für den Gebrauch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen deshalb nicht geeignet erscheinen (23).

### **1.2.3.2. Myelotoxizität**

Die häufigste dosisabhängige Nebenwirkung ist die Myelosuppression, die meist als Leukopenie in Erscheinung tritt. Die Häufigkeit einer Leukopenie wird in der Literatur mit 2,2%-15% angegeben (24-26). Diese grosse Spannweite beruht auf einer unterschiedlichen Definition von Leukopenie ( $<2000/\mu\text{l}$  vs.  $<4000/\mu\text{l}$ ). Obwohl die meisten Leukopenien auf eine Dosisreduktion oder eine Therapiepause ansprechen ist in solchen Fällen besondere Vorsicht geboten. Bei weniger als 1000 Neutrophilen/ $\mu\text{l}$  ist die Gefahr durch infektiöse Komplikationen stark erhöht. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind unverzichtbar. Die Patienten sollten instruiert werden, sich sofort zu melden bei einer Infektion oder anderen Zeichen einer Knochenmarksuppression.

Connell et al. (26) untersuchten in ihrer Arbeit die Myelosuppression durch Azathioprin bei 739 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. 28 Patienten (3,8%) entwickelten eine Leukopenie ( $<3000/\mu\text{l}$ ) und 9 der 28 Patienten hatten weniger als 2000 Leukozyten/ $\mu\text{l}$ . Zwei dieser Patienten starben an einer Sepsis.

Present et al. (24) berichtete, dass 7,4% der Patienten eine Komplikation durch Infektion erlitten. Er schloss auf ein wohl nur leicht erhöhtes Risiko für bakterielle, virale oder Pilzinfektionen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Man geht davon aus, dass das Risiko für eine Infektion bei Patienten mit mehrfacher Immunsuppression am größten ist. Steroide sind in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung. Thrombopenien können isoliert oder in Verbindung mit Leukopenien auftreten. Regelmäßig wird auch ein erhöhtes MCV unter Azathioprin beobachtet (27-29).



### **1.2.3.3. Hepatotoxizität**

Obwohl der exakte Mechanismus unklar ist, können Purinanaloga wie Azathioprin die Leber schädigen. Bei vielen Patienten ist in solchen Fällen ein Anstieg der Transaminasen zu beobachten (25).

Neuere Studien haben gezeigt, dass diese milde Form der Leberzellschädigung dosisabhängig ist und biochemisch erklärt werden könnte (30,31). Durch eine verstärkte TPMT-Aktivität erhöhen sich die 6-MMP welche wiederum mit einer Erhöhung der Transaminasen in Verbindung stehen. Die Akkumulation von 6-MMP könnte also eine wichtige Rolle in der Pathogenese der von 6-MP induzierten Leberzellschädigung spielen. Da die TPMT nicht nur in den Erythrozyten, sondern auch in der Leber vorhanden ist, ist es durchaus vorstellbar, dass beim „First Pass Effect“ höhere Konzentrationen von 6-MMP anfallen und die Hepatozyten dadurch geschädigt werden. Eine Untersuchung an Rattenhepatozyten zeigte, dass die Leberzellen mit einer Nekrose, aufgrund einer Schädigung der Mitochondrien, auf 6-Mercaptopurin reagieren können (32).

Es wurden auch Fälle beobachtet, bei denen sich eine noduläre Hyperplasie entwickelte. Dies war vor allem bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Leukämie unter Thioguaninbehandlung der Fall (23,33). Kürzlich wurde das Auftreten einer nodulären Hyperplasie auch bei Behandlung mit Azathioprin beobachtet (34).

Die meisten Patienten sprechen auf eine Dosisreduktion an so, dass eine Beendigung der Therapie nur selten notwendig ist. In einigen Fällen haben sich die Transaminasen auch ohne Änderung der Dosis wieder normalisiert. Die Langzeitkonsequenzen für Patienten bei denen sich die Werte der Transaminasen nicht verbessern bleiben im Augenblick noch unklar. Zusammenfassend kann man sagen, dass die genauen Mechanismen der Schädigung der Hepatozyten durch Azathioprin noch nicht endgültig geklärt sind.

#### **1.2.3.4. Kolonkarzinom**

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko an einem kolorektalen Tumor zu erkranken unabhängig von der medikamentösen Therapie (35-37). Das Risiko korreliert mit der Krankheitsdauer und dem Befallsmuster. Es gibt aber Unterschiede zwischen der Colitis ulcerosa und dem Morbus Crohn.

Das Risiko, an einem Kolitiskarzinom zu erkranken, wird unterschiedlich angegeben. Es betrifft hauptsächlich Patienten mit einem totalen oder subtotalen Befall des Kolons. Patienten mit einer Pancolitis haben das grösste Risiko an einem Kolitiskarzinom zu erkranken. Die von amerikanischen Autoren stammenden Zahlen, dass das Risiko an einem Kolitiskarzinom zu erkranken 5%-10% 20 Jahre nach Diagnosestellung bzw. 12%-20% 30 Jahre nach Erstdiagnose betrage, trifft für Mitteleuropa nicht zu. Es dürfte in unseren Breiten bei etwa 6% liegen.

Bei einem Morbus Crohn mit Mitbeteiligung des Kolons ist das Risiko für die Entwicklung eines Kolonkarzinoms wahrscheinlich ähnlich hoch wie bei der Colitis ulcerosa (38-41). Dabei soll die Inzidenz eines kolorektalen Karzinoms innerhalb der ersten 10 Krankheitsjahre bei 0,8%, innerhalb von 20 Jahren bei 3% liegen. Das relative Risiko ist ausserdem grösser bei Patienten, die jünger als 30 Jahre bei Erstdiagnose waren im Vergleich zu Patienten die älter als 30 Jahre bei Diagnosestellung waren.

Fraser et al. (42) untersuchten 2204 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. 626 wurden mit Azathioprin behandelt (271 Patienten mit Morbus Crohn und 355 Patienten mit Colitis ulcerosa). Sie kamen zu dem Schluss, dass eine Behandlung mit Azathioprin nicht zu einem signifikant erhöhten Risiko für die Entstehung eines Kolonkarzinoms führt. Dies war sowohl bei der Colitis ulcerosa als auch beim Morbus Crohn der Fall. Diese Daten entsprechen den Ergebnissen von zwei ähnlich durchgeführten Studien (43,44).

Ein Forscherteam der Universität in Horishima beschreibt den Fall einer 56 jährigen Frau, mit p53 Gen Mutation, die mehrere Jahre nach einer Nierentransplantation Brustkrebs, ein Meningeom und ein Kolonkarzinom entwickelte. Sie wurde in dieser Zeit mit einer Kombinationstherapie verschiedener Immunsuppressiva behandelt, darunter auch Azathioprin. Sie schlossen deshalb auf einen möglichen Zusammenhang der Tumorerkrankungen und der medikamentösen Therapie (45). Wahrscheinlich ist dies aber nur ein Einzelfall.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Risiko einen kolorektalen Tumor zu entwickeln bei Patienten mit CED's per se erhöht ist. Azathioprin scheint bei diesem Prozess das Risiko nicht signifikant zu erhöhen. Es gibt zur Zeit keine handfesten Hinweise die belegen können, dass Azathioprin die Entstehung dieser Tumorerkrankung fördert.

### **1.2.3.5. Lymphome**

Das Auftreten von Lymphomen im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wurde das erste mal 1928 von J. Arnold Barges beschrieben. Seitdem wurde in mehreren Publikationen der Verdacht geäußert, dass ein Zusammenhang zwischen Lymphomen und entzündlichen Darmerkrankungen bestehen könnte (46,47). Bisher konnte dieser Verdacht aber nicht endgültig bestätigt werden. Die Mehrzahl der Lymphome des Gastrointestinaltrakts entstehen an den Stellen der aktiven Entzündung (48). Deshalb sollte bei der Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung differentialdiagnostisch auch immer an ein Lymphom gedacht werden. Beide Erkrankungen können ähnliche Symptome verursachen und auch in der Bildgebung sind Verwechslungen möglich.

Mehrere Studien haben versucht einen signifikanten Zusammenhang zwischen CED's und Lymphomen aufzuzeigen (49-52). Darf man diesen Studien glauben schenken, so besteht für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kein erhöhtes Risiko an einem Lymphom zu erkranken.

In zwei anderen Studien (53,54) konnte jedoch gezeigt werden, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Immunsuppression, sei es krankheitsbedingt wie z.B. bei AIDS oder medikamentös bedingt wie nach Organtransplantationen, und einem erhöhten Auftreten von Lymphomen gibt. Darüber hinaus besteht ein höheres Risiko für Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Azathioprintherapie ein Lymphom zu entwickeln (55,56). Folglich stellt sich natürlich die Frage, ob das Lymphomrisiko bei Patienten, die mit Azathioprin/6-MP behandelt worden sind erhöht ist oder nicht.

Mehrere Studien konnten diesbezüglich ausgewertet werden (24,42,44,49,56-60). Die Autoren kamen zu teils sehr widersprüchlichen Ergebnissen. Aus diesem Grund führte Kandiel et al. (61) eine Metaanalyse mit den Daten von Connell et al. (59), Kinlen et al. (56), Farrell et al. (58), Lewis et al. (49) und Korelitz et al. (44) durch. Die Odds ratio für alle diese Studien zusammen betrug 4,18 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 2,07-7,51. Das heißt, dass das Risiko an einem Lymphom zu erkranken bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen unter Azathioprintherapie vier fach erhöht war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Unklar bleibt jedoch ob die erhöhte Inzidenz von Lymphomen bei Patienten unter Azathioprintherapie auf einer Nebenwirkung des Immunmodulators oder auf einem schwereren Krankheitsverlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung selbst beruht.

Tabelle 2 fasst die wichtigsten Daten dieser Arbeiten kurz zusammen.

Referenz	Standort	Erkrankung	Therapie	Patientenzahl	Lymphomzahl
Kinlen (56)	Scotland/Hospital	IBD	Aza./6-MP	321	1
Present (24)	NYC/Hospital	UC	Aza.	120	1
		CD		276	0
Connell (59)	England/Hospital	UC	Aza.	282	0
		CD		450	0
Bouhnik (57)	France/Hospital	CD	Aza./6-MP	157	1
Korelitz (44)	NYC/Hospital	UC	6-MP	170	0
		CD		380	2
Farrell (58)	Ireland/Hospital	IBD	Aza./6-MP/CSA/MTX	238	4 NHL
Lewis (49)	UK/Population	UC	Aza./6-MP	628	1
		CD		837	0
Glazier (60)	New Jersey/Clinician	UC	6-MP	125	0
		CD		160	1
Fraser (42)	Oxford/Hospital	UC	Aza.	355	3
		CD		271	0
Kandiel (61)	Meta-analysis	IBD	Aza./6-MP	3306	11
Tabelle 2. Lymphome bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen					

Trotz der möglichen Gefahr für Patienten unter Azathioprintherapie ein Lymphom zu entwickeln steht der endgültige Beweis für diesen Zusammenhang noch aus. Das leicht erhöhte Risiko ist kein Grund bei gegebener Indikation auf eine Behandlung zu verzichten. Azathioprin ist ein durchaus wirksames Mittel in der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen welches die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Patienten bei einem Ansprechen deutlich steigern kann.

### **1.2.3.6. Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Gabe von Purinanaloga während der Schwangerschaft ist auch ein kontrovers diskutiertes Thema. Trotz des theoretischen teratogenen Potentials wurde bei Schwangerschaften von Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bisher weder für Azathioprin (62) noch für 6-MP (24) von Fehlbildungen berichtet, eine Erfahrung, die sich mit den Beobachtungen in der Transplantationsmedizin deckt. Eine teratogene Wirkung von Azathioprin ist im Tierversuch zwar nachgewiesen worden (63), konnte aber beim Menschen nie gesichert werden.

Veränderungen am Immunsystem bei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Azathioprin behandelt worden sind konnten auch nicht bestätigt werden. Dabei wurden IgA, IgG, IgM und Lymphozyten untersucht. Es ergab sich keine Signifikanz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (64,65). Die Exposition hat somit keine Bedeutung für das sich entwickelnde Immunsystem.

Eine bereits etablierte und aufgrund der Schwere des Krankheitsverlaufs indizierte Therapie mit Azathioprin sollte deshalb bei einer auftretenden Schwangerschaft nicht abgebrochen, insbesondere im ersten Trimenon aber auch nicht ohne klare Indikation neu eingeleitet werden.

Während der Stillzeit ist Azathioprin allerdings kontraindiziert, da signifikante Mengen des Medikaments in der Muttermilch gefunden werden können. Die Folgen dieser zusätzlichen Belastung für den Säugling sind zur Zeit noch nicht genau geklärt (66).

### **1.2.3.7. Wechselwirkungen**

Bei Kombination von Azathioprin mit anderen Medikamenten kann es zu Wechselwirkungen kommen. Diese müssen dem Arzt bekannt sein, um die bestmögliche Therapie gewährleisten zu können. Durch Allopurinol kommt es zu einer Hemmung des Azathioprinabbaus, da es die Xanthinoxidase hemmt. Diese beiden Medikamente sollten daher nicht kombiniert werden. Darüber hinaus wird durch Azathioprin die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin/Marcumar verstärkt. Natürlich ist bei einer Kombinationstherapie mit anderen Zytostatika darauf zu achten, dass die myelosuppressive Wirkung von Azathioprin verstärkt wird. Azathioprin kann eine neuromuskuläre Blockade bedingt durch depolarisierende Substanzen wie Succinylcholin potenzieren und eine Blockade, bedingt durch nicht depolarisierende Substanzen wie Tubocurarin reduzieren. Verschiedene Interaktionen zwischen Azathioprin und Cimetidin, Penicillamin und Furosemid wurden diskutiert, aber Art und klinische Bedeutung sind nicht ausreichend untersucht.

### **1.3. Optimierung der Therapie mit Purinanaloga**

#### **1.3.1. Messung der Thiopurinmethyltransferase**

Wie unter Punkt 1.2.1. beschrieben, stellt die TPMT durch Abbau von 6-MP zu 6-MMP einen limitierenden Faktor für die systemische Bioverfügbarkeit von Purinanaloga dar. Patienten mit einer unter der Norm liegenden TPMT-Aktivität (<10 U/ml) können stark erhöhte Konzentrationen von Thioguaninnukleotiden (z.B. 6-TGN) aufweisen. Ein homozygoter Mangel an TPMT mit fehlender oder erniedrigter Enzymaktivität kommt bei 0,3% der kaukasischen Rasse vor, ein heterozygoter Mangel mit mittleren Enzymaktivitäten bei etwa 11%. Dieses inverse Verhältnis zwischen TPMT und 6-TGN hat wichtige Auswirkungen auf die Effizienz und die Toxizität von Thiopurinen. Eine erniedrigte TPMT-Aktivität kann zu einer schweren Myelosuppression führen, auch dann wenn die Therapie nur mit niedrigen Dosierungen durchgeführt wird (67,68).

Der Zusammenhang zwischen TPMT-Aktivität und Myelosuppression bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnte zum ersten Mal in der Studie von Colombel et al. (69) gezeigt werden. Die Autoren berichteten, dass 27% der Patienten mit CED's unter Azathioprintherapie eine Leukopenie/Thrombozytopenie entwickelten, die ihrer Meinung nach auf nicht normale TPMT-Werte zurückzuführen war. 73% der Patienten entwickelten eine Myelosuppression obwohl sie keine TPMT Genmutation trugen. Man kam zu dem Schluss, dass nur ein kleiner Teil der Fälle von Myelosuppression auf eine erniedrigte TPMT-Aktivität zurückzuführen war. Zu einem ähnlichen Ergebnis ist man gekommen als man den Zusammenhang von TPMT-Aktivität und einer Myelosuppression bei Hunden untersucht hat. Es gab keinen eindeutigen Beweis für eine Abhängigkeit dieser Parameter (70).

Statistisch gesehen kann 1 von 300 Patienten wegen erniedrigter Enzymaktivität lebensbedrohliche Komplikationen entwickeln. Durch eine Messung der TPMT-Aktivität vor Therapiebeginn mit Azathioprin könnten Patienten entdeckt werden, die gefährdet sind eine Leukopenie zu entwickeln und die Therapie könnte mit modifizierter Dosis oder einem anderen Medikament eingeleitet werden (71,72).

In den Leitlinien der DGVS ist nachzulesen, dass eine routinemässige Bestimmung der TPMT-Enzymaktivität wegen der Seltenheit nicht gerechtfertigt ist.



### **1.3.2. Aminosalicylate und TPMT**

Azathioprin und seine aktiven Metaboliten sind weit verbreitete immunsuppressive Medikamente. Sie werden immer häufiger bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt und sind in vielen Fällen bei Remissionsinduktion und Remissionserhaltung das Medikament der ersten Wahl. Um bei allen Patienten eine optimale medikamentöse Therapie gewährleisten zu können muss oft eine Kombinationstherapie mit mehreren Medikamenten angesetzt werden.

Bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ist eine Kombination von Azathioprin mit Aminosalicylaten nicht selten. Folglich ist es nicht verwunderlich, dass Fälle beschrieben worden sind, in denen es zwischen diesen beiden Substanzgruppen zu einer Wechselwirkung gekommen ist. Zur Diskussion steht, ob Aminosalicylate die TPMT-Aktivität hemmen können und somit z.B. die Myelosuppression durch Azathioprin verstärken oder nicht. Bis heute haben sich erst sehr wenige Studien mit dieser Frage auseinandergesetzt. Zwei davon (73,74) kamen zu dem Schluss, dass die TPMT-Aktivität nicht signifikant unter Aminosalicylattherapie erniedrigt wurde.

Die am häufigsten eingesetzten Aminosalicylate in der Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind Sulfasalazin und 5-ASA. Sulfasalazin wird heute wegen der häufigen durch den Sulfonamidanteil bedingten Nebenwirkungen (Herzrasen, Kopfschmerzen, Anämie und Hepatitiden) kaum noch eingesetzt. Sulfasalazin besteht aus einem 5-ASA Molekül welches an ein Sulfapyridin Molekül gebunden ist. Die Verbindung ist dadurch geschützt und kann im Magen bzw. Dünndarm nicht absorbiert werden. Kolonbakterien zersetzen die Verbindung dann. Das freiwerdende Sulfapyridin wird resorbiert, das 5-ASA verbleibt im Kolon und kann wirksam werden (75). Eine verbleibende Indikation für Sulfasalazin besteht vor allem noch bei einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa mit Begleitarthralgien. Es ist jedoch mit einer langen Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt zu rechnen.

Xin et al. (76) beschreiben in einer kürzlich durchgeführten Studie den Einfluss von Sulfasalazin, 5-ASA und seinem aktiven Metaboliten N-Ac-5-ASA auf die TPMT sowohl bei Patienten unter Azathioprintherapie als auch bei solchen ohne immunsuppressive Therapie. Es zeigte sich, dass bei üblichen Plasmakonzentrationen von den 3 untersuchten Aminosalicylaten nur Sulfasalazin ein potentieller TPMT-Inhibitor war (9-17 $\mu$ m). 5-ASA und N-Ac-5-ASA zeigten erst bei zu hohen in vitro Plasmaspiegeln eine Wirkung (129-236 $\mu$ m und 58-74 $\mu$ m). Solche Konzentrationen werden in vivo meist nicht erreicht.

Das inhibitorische Potential der getesteten Aminosalicylate war unter Azathioprintherapie ähnlich wie ohne Therapie. Man kann also sagen, dass wahrscheinlich nur Sulfasalazin in vivo die TPMT-Aktivität signifikant beeinflussen kann.

### **1.3.3. Überwachung der Thioguaninnukleotidspiegel**

Die Wichtigkeit der Überwachung von Thioguaninnukleotidspiegeln wurde zum ersten mal an einer Gruppe von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie beschrieben (77,78). Auch die ersten Studien zu diesem Thema wurden an pädiatrischen Patienten durchgeführt und zeigten, dass erhöhte 6-TGN mit einem Ansprechen der Therapie korrelieren (30,79). Patienten mit einem therapeutischen Ansprechen hatten signifikant höhere 6-TGN Level ( $\bar{x}$  312 pmol/8x10<sup>8</sup> Erythrozyten) als Patienten die nicht angesprochen haben ( $\bar{x}$  199 pmol/8x10<sup>8</sup> Erythrozyten).

Weitere Analysen zeigten unterschiedliche Ergebnisse (30,31,79-84). Tabelle 3 fasst diese Daten kurz zusammen.

<b>Referenz</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Art der Patienten</b>	<b>Korrelation zwischen 6-TGN-Spiegeln und Krankheitsaktivität</b>
Dubinsky (30)	93	Kinder	JA
Dubinsky (31)	51	Erwachsene	JA
Cuffari (79)	25	Kinder	JA
Cuffari (80)	82	Erwachsene	JA
Gupta (81)	101	Kinder	NEIN
Mardini (82)	44	Erwachsene	JA
Lowry (83)	170	Erwachsene	NEIN
Belaiche (84)	28	Erwachsene	NEIN

Tabelle 3.  
Studien zur Überwachung von 6-MP Metabolitenspiegeln

Diese Diskrepanz der Daten macht es nicht unbedingt leichter eine Empfehlung pro oder kontra der Messung von Thioguaninnukleotidspiegeln auszusprechen. Neueste Untersuchungen (85) haben gezeigt, dass keine signifikante Korrelation zwischen 6-Thioguaninnukleotidspiegeln und einer Remission besteht. Ähnlich wie die Bestimmung der TPMT-Aktivität ist die Bestimmung der Thioguaninnukleotidspiegel kein anerkanntes Standardverfahren.

Es bleibt somit dem behandelnden Arzt überlassen die für den Patienten beste Entscheidung zu treffen. Die Spiegelmessung kann nützliche Hinweise geben bezüglich Noncompliance, Unterdosierung und Refraktärität zum Beispiel wegen erhöhter TPMT Enzymaktivität. Die Messung der 6-Thioguaninnucleotid-Spiegel ist allerdings aufwendig und teuer. Von Bedeutung ist auch, dass es Wochen bis Jahre dauern kann, bis ein „Steady State“ der Konzentration der 6-TGN erreicht wird. Dies mag eine Erklärung für den verzögerten Wirkungseintritt von Azathioprin darstellen.

### **1.3.4. ITPA-Genotypisierung**

Die Myelotoxizität (siehe Punkt 1.2.3.2.) welche zu einer lebensbedrohlichen Situation werden kann ist eine der gefährlichsten Komplikationen bei der Therapie mit Purinanaloga. Sie steht in Zusammenhang mit der Anhäufung von zytotoxischen Metaboliten von Azathioprin/6-MP. Ein Enzym welches mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Myelosuppression in Verbindung gebracht wird ist die TPMT. Wie unter Punkt 1.3.1 beschrieben ist aber nur ein kleiner Teil der Fälle von Myelosuppression auf eine erniedrigte TPMT-Aktivität zurückzuführen.

Ein anderes Enzym das eine Rolle spielen könnte ist die ITPase. Ein Mangel oder ein Defekt dieses Enzyms führt zu einer verstärkten Akkumulation von Inosin-triphosphaten in Erythrozyten. Die Struktur des ITPA-Gens ist seit einiger Zeit bekannt (86). Es besteht aus acht Exons, die für das Enzym kodieren. Ausserdem wurden fünf Polymorphismen beschrieben. Drei davon sind inaktiv (138GMA,561GMA,708GMA) und zwei werden mit einem ITPase-Mangel assoziiert (94CMA,IVS2+21AMC). Homozygotie für die 94CMA-Mutation ist gleichbedeutend mit einem totalen Fehlen der ITPase-Aktivität wobei Heterozygotie für diesen Polymorphismus mit einer verminderten Aktivität vereinbar ist (22,5% der „normalen Aktivität“). Die ITPase-Aktivität homozygoter mit IVS2+21AMC-Mutation beträgt ca. 60% im Vergleich zum Durchschnitt bei gesunden Genträgern.

Eine kürzlich durchgeführte Studie an 62 Patienten berichtete über eine signifikante Assoziation zwischen ITPA 94CMA Polymorphismen und durch Azathioprin ausgelöste Nebenwirkungen wie grippe-ähnliche Symptome oder Pankreatitis (87). Es zeigte sich aber kein Korrelat zum Auftreten von Neutropenie.

Allorge et al . (88) wiederum untersuchten 41 Patienten mit Morbus Crohn. Alle Patienten bekamen unter Azathioprin/6-MP-Therapie entweder eine Leukopenie (<3000 Leukozyten/ $\mu$ l), eine Thrombozytopenie (<100000 Thrombozyten/ $\mu$ l) oder beides. 33 Patienten mussten die Dosis um 50% reduzieren und 8 Patienten waren gezwungen die Therapie ganz einzustellen. Es wurde eine Genotypisierung für den 94CMA und den IVS2+21AMC Polymorphismus durchgeführt und die Verteilung dieser ITPA Genotypen auf das Kollektiv dokumentiert. Als Vergleichsgruppe diente eine Population von 100 gesunden Kaukasiern. Die Häufigkeiten der Genmutationen in der untersuchten Gruppe entsprachen denen der Kontrollgruppe.

Da es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Genotypen zwischen den beiden Gruppen gab ging man davon aus, dass wohl keine Assoziation zwischen ITPase-Mangel und einer Myelosuppression besteht. Andere Nebenwirkungen, wie Grippe-ähnliche Symptome oder Pankreatitis wurden nicht mituntersucht.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die ITPA-Genotypisierung wahrscheinlich nicht geeignet ist Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Myelosuppression vor Azathioprintherapie zu finden. Weitere Untersuchungen sind noch nötig um herausfinden zu können welche Gene für die Hämatotoxizität von Thiopurinen verantwortlich sind.

## **1.4. Effizienz in der Therapie des Morbus Crohn**

### **1.4.1. Morbus Crohn ohne Fisteln**

Azathioprin ist seit vielen Jahren in der Therapie des Morbus Crohn etabliert. Azathioprin kommt sowohl bei der Remissionsinduktion des akuten Schubs und des chronisch aktiven Verlaufs, als auch bei der Remissionserhaltung zum Einsatz. Von Present et al. (89) stammt die erste Studie, die eindrucksvoll zeigen konnte wie wirksam 6-MP in der Induktion einer Remission ist. Bei einer Dosierung von 1.5 mg/kg Körpergewicht pro Tag erreichten 72% der Patienten eine Remission respektive 14% in der Placebogruppe. Aber nicht alle kontrollierten Studien kamen zu so positiven Ergebnissen.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der letzten Jahre.

<b>Referenz</b>	<b>Zahl der Patienten</b>	<b>Induktion einer Remission durch das Medikament (%)</b>	<b>Induktion einer Remission durch Placebo (%)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Medikament und Dosis (mg/kg/Tag)</b>	<b>Therapie-dauer (Monat)</b>
Present (89)	72	72	14	<0,01	6-MP 1,5	12
Rhodes(90)	16	0	0	Nicht signifikant	Aza. 4,0x10Tage;dann 2,0	2
Willoughby (91)	12	100	17	<0,01	Aza. 4,0x10Tage;dann 2,0	6
Summers (92)	136	36	26	Nicht signifikant	Aza. 2,5	4
Candy (93)	63	73	63	Nicht signifikant	Aza. 2,5	3
Ewe (94)	42	76	38	0,03	Aza. 2,5	4
Klein (95)	26	46	46	Nicht signifikant	Aza. 3,0	4
Tabelle 4. Remissionsinduktion Morbus Crohn						

Als Folge dieser widersprüchlichen Datenlage wurde von Sandborn et al. (96) eine Cochrane Analyse veröffentlicht, die 2003 zum letzten mal aktualisiert wurde. In diese Studie wurden insgesamt 425 Patienten eingeschleust. 209 erhielten Azathioprin oder 6-MP und 216 Placebo. Die Ansprechrate für Azathioprin und 6-MP zusammen wird mit 54% (CI 47%-61%) angegeben im Vergleich zu 33% (CI 27%-40%) bei Placebo. Ausserdem geht aus dieser Studie hervor, dass die Ansprechrate für Azathioprin signifikant ansteigt, wenn die Therapie für mindestens 17 Wochen durchgeführt wird. Ähnliche Erfahrungen haben Pearson et al. (97) in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 1995 gemacht.

Was die Resultate dieser klinischen Studien so schwierig zu interpretieren macht sind die uneinheitlichen Studiendesigns bezüglich der Definition von Remission, dem Einsatz von Glukokortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva wie Infliximab. Vor allem die Ergebnisse der Studien mit kurzer Therapiedauer müssen kritisch hinterfragt werden. Ist die Remission durch Azathioprin oder durch ein anderes schneller wirksames Medikament hervorgerufen worden (z.B. Glukokortikosteroide)? Es ist bekannt, dass die Wirkung von Azathioprin oft erst nach Wochen oder sogar nach Monaten eintritt.

Unbestritten jedoch ist der Steroideinsparungseffekt unter Azathioprintherapie. Mehrere Studien (98-100) konnten hinsichtlich dieses Therapieeffekts ausgewertet werden. Azathioprin bzw. sein Metabolit 6-MP scheinen hier Goldstandard in der Therapie zu sein. Zwei Drittel der behandelten Patienten sind in der Lage, unter dieser Therapie die Steroiddosis unter die tägliche Dosis von 10 mg Prednisolonäquivalent zu senken.



In der Remissionserhaltung scheint Azathioprin auch das Medikament der Wahl zu sein. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die wichtigsten kontrollierten Studien zur Remissionserhaltung in den vergangenen Jahren.

Referenz	Zahl der Patienten	Erhalt einer Remission durch das Medikament (%)	Erhalt einer Remission durch Placebo (%)	p-Wert	Medikament und Dosis (mg/kg/Tag)	Dauer der Therapie (Monate)
Willoughby (91)	12	80	40	<0,01	Aza. 2,0	6
Summers Part 1 (92)	39	84	75	Nicht signifikant	Aza. 2,5	9
Summers Part 2 (92)	155	69	64	Nicht signifikant	Aza. 1,0	12
Candy (93)	45	56	10	0,001	Aza. 2,5	12
Markowitz (101)	55	85	54	<0,01	6-MP 1,5	12
Rosenberg (102)	20	70	40	<0,05	Aza. 2,0	6
O'Donoghue (103)	50	57	30	<0,05	Aza. 2,0	12

Tabelle 5. Remissionserhaltung Morbus Crohn

Metaanalysen sind ebenfalls durchgeführt worden. Laut der Metaanalyse von Pearson et al. (97) können unter Azathioprintherapie 67% der Patienten mit Morbus Crohn dauerhaft in Remission gehalten werden im Gegensatz zu 53% bei Placebo. Der Erhalt einer Remission durch Azathioprin in 67% der Fälle konnte auch in der Cochrane Analyse von Sandborn et al. (96) gezeigt werden. Zusammenfassend kann man also sagen, dass unter einer entsprechenden Therapie ungefähr zwei Drittel der Patienten dauerhaft in Remission bleiben.

### **1.4.2. Morbus Crohn mit Fisteln**

Bei Fistelkomplikation ist Azathioprin in der Dosierung von 2,5 mg/kg Körpergewicht Medikament der Wahl. Die Rolle von Azathioprin in der Behandlung des Morbus Crohn mit Fisteln wurde in einigen kontrollierten Studien evaluiert (89,90,95).

Die Cochraneanalyse von Sandborn et al. (96) berichtete über eine Ansprechrate von 55% im Vergleich zu 29% bei einer Therapie mit Placebo. Die Odds ratio betrug dabei 4,58 bei einem 99% Konfidenzintervall von 0,49-42,82.

Ob unter Azathioprintherapie Fisteln geheilt werden können oder nicht ist aber trotz dieser Ergebnisse nicht abschliessend geklärt. Ein dauerhafter Verschluss von Fisteln durch Azathioprin ist fraglich. Diese Unsicherheiten ergeben sich aus der geringen Patientenzahl und einem Konfidenzintervall das sich 1 nähert. Eine neuere retrospektive Studie von Lecomte et al. (104) kam zu dem Schluss, dass nur ein Drittel der untersuchten Patienten mit perianalen Komplikationen (Fisteln, Fissuren und Strikturen) bei Morbus Crohn durch eine Therapie mit Azathioprin profitieren.

### **1.4.3. Postoperative Rezidivprophylaxe**

Eine postoperative Remission ist stabiler als eine Remission die medikamentös erreicht wurde. Es konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass der mittlere Zeitraum bis zum Rezidiv ohne spezifische Therapie nach Resektion erkrankter Darmabschnitte deutlich länger ist als bei medikamentös erreichter Remission. Der Mehrheit der Patienten geht es nach einer Operation sehr gut. 72% sind nach 5 Jahren noch in Remission. Nach 10 Jahren sind es noch 64% (105).

Silverstein et al. gehen in ihrer Modellanalyse von Krankheitsverlauf und Krankheitskosten anhand der Daten aus ihrer Patientenkohorte in Olmsted County in Minnesota davon aus, dass eine nichtchirurgisch induzierte Remission im Median 120 Tage, eine postoperative hingegen 766 Tage anhält (106).

Korelitz et al. (107) randomisierten 131 Patienten mit Morbus Crohn die nach Ileumteilresektion bzw. nach Ileozökalresektion mit 6-MP (50 mg/kg/Tag), Mesalazine (3 g/Tag) oder Placebo behandelt wurden. Die Rückfallquoten nach zwei Jahren betragen 50%, 59% und 69%. 6-MP war somit signifikant wirksamer als Mesalazin oder Placebo ( $p=0,05$ ). Kritikpunkte dieser Studie bleiben die niedrige Dosierung von 6-MP und die Tatsache, dass die Dosierung nicht körperrgewichtbezogen erfolgte (normalerweise 1,0-1,5 mg/kg/Tag). Nichts desto trotz zeigt diese Studie, dass 6-MP in der postoperativen Rezidivprophylaxe wirksam sein kann. Die NNT, also die Anzahl von Patienten, die statistisch gesehen behandelt werden muss, damit ein Patient profitiert, betrug etwa fünf.

Die Frage die sich im Augenblick stellt, ist welche Patienten postoperativ mit Azathioprin/6-MP behandelt werden sollen und wann der optimale Zeitpunkt für einen Therapiebeginn ist. Eine Möglichkeit ist, dass alle Patienten 6 Monate nach einer Operation mittels Bildgebung (MRT-Sellink oder Doppelballonendoskopie) untersucht werden. So können makroskopische Rückfälle frühzeitig erkannt und behandelt werden. Patienten mit makroskopisch sichtbaren Läsionen wären somit Kandidaten für eine immunsuppressive Therapie. Diese Variante ist allerdings nicht Goldstandard und vor allem bei asymptomatischen Patienten oft schwer zu rechtfertigen.

Eine andere Möglichkeit ist eine Behandlung entsprechend den gegebenen Risikofaktoren bei den jeweiligen Patienten. Solche wären z.B. Rauchen, ausgedehnte Darmresektionen, perianale Fisteln oder ileokolische Anastomosen. Es ist wahrscheinlich, dass diese Patienten ein höheres Risiko haben einen Rückfall zu erleiden. Somit würden sie auch am meisten von einer immunsuppressiven Therapie profitieren.

#### **1.4.4. Optimale Therapiedauer und Dosis**

Eine zur Zeit nicht eindeutig zu beantwortende Frage stellt die optimale Behandlungsdauer mit Purinanaloga dar. Eine Studie von Bouhnik et al. (57) suggeriert, dass nach 4–5 Jahren eine weiterführende Therapie mit Azathioprin/6-MP keinen Benefit mehr für den Patienten mit sich bringt. Ferner zeigte sich aber auch ein Trend zur Reaktivierung der Krankheit mit einer Schubzunahme nach Absetzen von Azathioprin. Dieser Trend konnte durch Herrlinger et al. bestätigt werden (108). Die Wahrscheinlichkeit, einen Rückfall zu erleiden, sinkt mit zunehmender Therapiedauer und scheint auch nach mehr als vier Jahren Azathioprin noch signifikant niedriger als ohne Therapie zu sein.

Diesbezüglich konnte eine prospektive randomisierte Studie mit 83 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ausgewertet werden. Untersucht wurden Patienten, die seit 3,5 Jahren in Remission unter Azathioprin waren. Diese wurden nach diesem Zeitraum mit Placebo und Azathioprin weitertherapiert. 21,3% der Patienten der Placebogruppe bekamen ein Rezidiv. Bei Patienten, die für weitere 18 Monate mit Azathioprin therapiert wurden betrug die Rezidivrate 7,9% ( $p=0,0195$ ). Derzeit wird die Therapie für einen Mindestzeitraum von 3 - 5 Jahren empfohlen (109).

Das Molekulargewicht von Azathioprin beträgt 55% von dem von Mercaptopurin und 88% von Azathioprin werden in MP umgewandelt (110). Wenn man von Azathioprin zu 6-MP wechselt muss man dies berücksichtigen und die Dosis mit Hilfe des Konversionsfaktors 2,07 neu berechnen. Routinemässig wird Azathioprin fast immer in einer Dosis von 2,0-2,5 mg/kg/Tag gegeben. Ausnahmen von dieser Regel sind Patienten mit erniedrigter TPMT-Aktivität, bekannter Unverträglichkeit oder die sog. „low dose responder“, die auch schon auf niedrigere Dosierungen Ansprechen.

Für 6-MP beträgt die übliche Standarddosis 1,0-1,5 mg/kg/Tag. Obwohl in früheren klinischen Studien der Trend eher in Richtung der niedrigeren Dosierung ging zeigte Pearson et al. (97) in einer Metaanalyse einen Trend in die umgekehrte Richtung. Auch Rayner et al. (111) beschreiben, dass eine Steigerung der Azathioprinosis bis zu 2,5 mg/kg/Tag bei Patienten, die vorher auf 2,0 mg/kg/Tag nicht angesprochen haben mit einem Benefit für den Patienten einhergehen kann.

Prinzipiell kann man versuchen bei Nichtansprechen die Dosis bis zu 3-4 mg/kg/Tag zu steigern. Die „maximale Dosis“ unterscheidet sich intraindividuell und hört dort auf, wo Leukopenie oder ein Anstieg der GPT/GOT beginnt. Regelmässige Blutbildkontrollen müssen in solchen Fällen unbedingt durchgeführt werden.

Es gibt auch noch Uneinigkeiten darüber, ob man zu Beginn der Therapie mit einer niedrigen Dosierung beginnt und diese dann langsam steigert oder ob gleich die volle gewichtsbezogene Dosis zum Einsatz kommen soll.

Möglichkeit Nummer eins hat den Vorteil, dass unter niedriger Dosierung beobachtet werden kann ob und wie der Patient auf das Medikament reagiert. Dosisunabhängige Nebenwirkungen wie z.B. eine Pankreatitis können so aber nicht minimiert werden und dosisabhängige Nebenwirkungen wie Hepatitis oder Leukopenie werden nur hinausgezögert. Ausserdem wird der verlangsamte Wirkungseintritt von Purinanaloga durch diese Taktik nochmals verzögert. In den meisten Fällen wird deshalb von Anfang an die volle gewichtsbezogene Dosis verabreicht.

### **1.4.5. Mucosal Healing**

Die Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und endoskopischen Befunden beim Morbus Crohn wird diskutiert. Als dieser mögliche Zusammenhang in das Blickfeld des Interesses rückte wurden erste Studien bei Patienten mit Morbus Crohn in klinischer Remission unter Steroidtherapie durchgeführt (112,113). Dabei konnte gezeigt werden, dass nur 29% der Untersuchten eine endoskopische Heilung der Läsionen erreichten. Endoskopisch kennzeichnend sind sog. Schiessscheibenläsionen neben ausgestanzt erscheinenden Ulcera in einer weitgehend normalen Schleimhaut. Typisch für einen Morbus Crohn sind ausserdem segmentärer Befall, eine disproportionierte transmurale Entzündung mit Granulombildung sowie die Neigung zu Fissur-, Fistel- und Strikturbildung.

Azathioprin und seinem Metaboliten 6-MP wird eine wichtige Rolle in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen zugeschrieben. D'Haens et al. (114) starteten eine unkontrollierte Studie mit 20 Patienten, die entweder einen Morbus Crohn des Dickdarms oder eine Ileocolitis hatten. Induktiv wurde eine Therapie mit Glukokortikoidsteroiden eingeleitet welche dann durch Azathioprin ergänzt wurde. Die Therapie wurde mit Methylprednisolon (32 mg/Tag) begonnen. Nach 12-24 Wochen wurde das Methylprednisolon ganz ausgeschlichen. Simultan wurde Azathioprin in einer Dosis von 50 mg/Tag angesetzt. Nach zwei Wochen wurde diese Dosis dann auf 100 mg/Tag gesteigert. Weitere 4-6 Wochen später wurde dann die übliche Dosis von 2,0-2,5 mg/kg/Tag gegeben. Eine komplette endoskopische Heilung wurde bei 14 von 20 Patienten (70%) beobachtet. 2 von 20 Patienten (10%) wurden fast komplett geheilt und 3 Patienten (15%) hatte eine teilweise Heilung. Nur bei einem Patienten sprach die Therapie überhaupt nicht an. Das Verschwinden endoskopisch sichtbarer Läsionen wie z.B. Ulcera wurde von einer histologischen Veränderung der betreffenden Darmabschnitte begleitet. Diese Veränderungen äusserten sich vor allem in einer Abnahme der entzündlichen Infiltrate. Die histologischen Befunde waren allerdings nicht so eindeutig wie die endoskopischen. Nur in 6 der 14 Fälle mit kompletter endoskopischer Heilung konnte man auch histologisch von einem Normalbefund sprechen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie kann man sagen, dass ein Teil der Patienten sowohl makroskopisch als auch histologisch unter Azathioprintherapie in Remission kommen konnten. Zu kritisieren ist allerdings, dass nur 20 Patienten in die Studie eingeschleust wurden und dass es keine Kontrollgruppe gab.

Neueste Arbeiten haben sich mit der Frage beschäftigt welchen Effekt Azathioprin und seine Metaboliten auf Reparationsvorgänge im Darmepithel haben (115). In vitro wurden dabei mehrere Zelllinien von humanem Darmepithel (human Caco-2, T-84 und HT-29 Zellen) bzw. von Rattendarmepithel (IEC-6 Zellen) mit Azathioprin, 6-MP oder 6-TG inkubiert. Untersucht wurden dabei die Parameter Zellmigration, Zellproliferation, Zellzyklus und Apoptose. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Azathioprin und seine Metaboliten keinen signifikanten Einfluss auf die Zellmigration haben. Es konnte jedoch ein deutlicher Effekt auf das Zellwachstum festgestellt werden. Dieser Effekt basiert auf unterschiedlichen Mechanismen. Zum einen kommt es zu einer Hemmung des Zellzyklus der HT-29 Zellen in der G2-Phase. Zum anderen wird bei den IEC-6 Zellen Apoptose induziert und die Proliferation der Darmepithelzellen wird dosisabhängig inhibiert.

Ein anderer interessanter Aspekt in diesem Zusammenhang ist der Einfluss von Azathioprin auf die Operationshäufigkeit. Mit diesem Thema beschäftigte sich eine Studie von Cosnes et al. (116). Obwohl Immunsuppressiva immer öfter in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eingesetzt werden konnte in den letzten 25 Jahren kein Rückgang der Indikationen zur chirurgischen Intervention beobachtet werden. Strikturen, Fisteln, Abszesse und Perforationen sind die häufigsten Indikationen für eine Operation. Angenommen Azathioprin führt zu einem „Mucosal Healing“, dann müsste eigentlich die Zahl der Operationen in den letzten Jahren bei Patienten mit Morbus Crohn rückläufig sein. Dies ist aber nicht so. Es ist also davon auszugehen, dass eine Therapie mit Azathioprin in vielen Fällen zu spät oder vielleicht überhaupt gar nicht eingeleitet wird.

## **1.5. Effizienz in der Therapie der Colitis ulcerosa**

Bisher liegen nur wenige kontrollierte Studien für den Einsatz von Azathioprin bei der Colitis ulcerosa vor. Die erste plazebokontrollierte Studie für Azathioprin aus dem Jahr 1974 (117) bei 80 Patienten mit Colitis ulcerosa konnte nach einem Monat keinen Effekt im akuten Schub zeigen. Eine weitere Studie mit 20 Patienten (118) ergab einen vergleichbaren Effekt von Azathioprin und Sulfasalazin. Somit ist Azathioprin bei akuter Colitis ulcerosa üblicherweise nicht indiziert, da es erst nach mehreren Monaten wirkt.

Eine Ausnahme bildet die fulminante Colitis ulcerosa, die auf Glukokortikosteroide nicht anspricht. Hier kann zunächst ein Therapieversuch mit Cyclosporin i.v. gestartet werden (119). Dabei ist darauf zu achten, dass die verabreichte Dosis Cyclosporin 2 mg/kg/Tag möglichst nicht überschreitet. Höhere Dosen gehen mit keinem zusätzlichen Benefit für den Patienten einher und erhöhen die Gefahr für Nebenwirkungen. Auf diese Weise können initial bis zu 80% der Patienten in Remission gebracht werden (120). Die Therapie mit Cyclosporin sollte allerdings nicht über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Sie dient vielmehr als Übergangslösung. Langfristig sollte immer eine Therapie mit Azathioprin angestrebt werden. Die Behandlung mit Azathioprin oder 6-MP kann bereits im akuten Schub begonnen und dann als Erhaltungstherapie fortgesetzt werden, so dass Cyclosporin nach etwa drei bis sechs Monaten ausgeschlichen werden kann.

Den Akutstudien stehen kontrollierte Studien bei chronisch aktivem Verlauf gegenüber. In der kontrollierten Doppelblindstudie bei steroidabhängigen Patienten mit Colitis ulcerosa von Rosenberg et al. (121) aus den siebziger Jahren wurde gezeigt, dass Azathioprin (n=16) in einer Dosis von 1,5 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo (n=14) keine Verbesserung der Symptomatik oder des endoskopischen Befundes brachte. Als positiver Nebeneffekt war eine Steroideinsparung zu beobachten.

Kirk et al. (122) führten in den achtziger Jahren eine randomisierte kontrollierte Studie durch in der sie wiederum die Wirkung von Azathioprin (n=24) bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa der von Placebo (n=20) gegenüberstellten. Azathioprin wurde dabei in der heute üblichen Dosis von 2,0-2,5 mg/kg/Tag verabreicht. Die Krankheitsaktivität zeigte in den beiden Gruppen nach drei bzw. sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede. Aber auch hier war ein steroideinsparender Effekt (Enddosis nach sechs Monaten 2,3 mg im Vergleich zu 13,6 mg Prednisolon) zu beobachten.



Die Studie von Hawthorne et al. (123) hatte ein anderes Design. Sie wurde 1992 durchgeführt und untersuchte bei 79 Patienten unter Azathioprin in Remission die Rückfallquote bei Azathioprintzug. Alle Patienten hatten das Medikament für mindestens sechs Monate eingenommen und befanden sich seit mindestens zwei Monaten in Remission oder in geringer Krankheitsaktivität. Die Autoren konnten eine mit 59% wesentlich höhere Rückfallquote in der Placebogruppe im Vergleich zur Gruppe, die Azathioprin weiter einnahm (36%) beobachten. Sie postulierten, dass eine Remissionsbehandlung mindestens für zwei Jahre durchgeführt werden sollte.

Unklar ist weshalb in den letzten ca. 20 Jahren kaum neue Untersuchungen zur immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin bei Patienten mit steroidabhängiger Colitis ulcerosa durchgeführt worden sind. Vielleicht haben die schlechten Ergebnisse der Studien von Rosenberg et al. und Kirk et al. aus den siebziger bzw. achtziger Jahren die folgenden Forschungsgruppen etwas entmutigt. Auf jeden Fall ist dieses Thema heute aber wieder aktueller denn je.

Mate-Jimenez et al. (124) konnten zeigen, dass 6-MP bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa in einer Dosis von 1,5 mg/kg/Tag bei Remissionsinduktion und Remissionserhalt signifikant besser wirkte als 5-ASA oder Methotrexat. 78,6% der Patienten unter 6-MP-Therapie kamen in Remission im Vergleich zu nur 25% bei 5-ASA.

Die aktuellste Untersuchung von Ardizzone et al. (125) schliesst 72 Patienten mit aktiver und steroidabhängiger Colitis ulcerosa ein. Die Patienten erhielten entweder Azathioprin (2 mg/kg/Tag) oder 5-ASA (3,2 g/Tag) über einen Zeitraum von 6 Monaten. Klinische und endoskopische Remission mit Absetzen der Glukokortikosteroidtherapie wurde unter Azathioprintherapie in 58% der Fälle beobachtet. In der 5-ASA Gruppe waren es lediglich 21% der behandelten Patienten.

## **2. Zielsetzung**

Bei vielen Erkrankungen (Autoimmune Hepatitis, Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus Erythematoses, Autoimmune hämolytische Anämie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa ....) ist Azathioprin in der Therapie etabliert. Diese Erfahrungen haben zum erfolgreichen Einsatz auch in der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen geführt. Dieser Beitrag soll über die Erfahrungen informieren, die an dem Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Standort Innenstadt gemacht worden sind. Darüber hinaus soll die Arbeit einen Überblick über das Patientenkollektiv geben, dass in den letzten Jahren an der Klinik mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa behandelt worden ist.

Es gibt bereits einige Arbeiten, die eine Wirksamkeit von Azathioprin in der Remissionsinduktion bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschreiben. Die Datenlage ist dabei zum Teil sehr widersprüchlich. In vielen Fällen kann unter Azathioprintherapie eine Remission eintreten. Bei einigen Patienten kann mit Azathioprin aber keine Remission erreicht werden. Ausserdem existieren bisher keine zuverlässigen Laborparameter, anhand welcher der remissionsinduzierende Effekt von Purinanaloga bei Morbus Crohn festgemacht werden kann. Noch unsicherer stellt sich die Situation bei der Colitis ulcerosa dar. Vor dem Hintergrund der bisherigen Datenlage untersucht diese Arbeit wie wirksam Azathioprin bezüglich der Remissionsinduktion in unserem getesteten Patientenkollektiv war und ob es Laborparameter gibt, die eine Remission vorhersagen könnten.

Die Wirkung von Azathioprin hinsichtlich der Remissionserhaltung sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa ist bereits oft beschrieben worden. Auch hier ist die Datenlage nicht eindeutig, jedoch ist eine remissionserhaltende Wirkung von Azathioprin sehr wahrscheinlich. Es soll also gezeigt werden welche Wirkung Azathioprin bezüglich der Remissionserhaltung in unserer Untersuchungsgruppe hat.

Ziel der Behandlung muss neben der Induktion einer Remission auch eine Reduktion der Glukokortikosteroiddosis sein. Ein überwiegender Teil der Autoren ist der Meinung, dass im Laufe der Therapie mit Azathioprin die Steroiddosis gesenkt werden kann. Es soll geklärt werden ob unter Azathioprintherapie Steroide eingespart werden können oder nicht.

### **3. Methoden**

#### **3.1. Untersuchungskollektiv**

Die für die Studie nötigen Daten stammen von Patienten, die im klinikeigenen EDV-System unter den ICD 9-Nummern für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa geführt waren und sich im Zeitraum zwischen 1981 und 2002 in ambulanter oder stationärer Behandlung des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München Standort Innenstadt befunden haben.

103 Patienten mit M. Crohn und 120 Patienten mit Colitis ulcerosa wurden in die retrospektive Erhebung eingeschlossen. Patienten mit einer nicht klassifizierbaren Colitis wurden nicht gewertet. Die Krankheitsverläufe waren nicht einheitlich. Manche Patienten hatten einen leichten bis mittelgradigen Krankheitsverlauf während bei anderen ein schwerer Verlauf zu beobachten war. Die Therapie war dementsprechend auch nicht einheitlich. Patienten mit Morbus Crohn wurden hauptsächlich mit Glukokortikosteroiden und Azathioprin behandelt, während bei Colitis ulcerosa oft Aminosalicylate, Glukokortikosteroide und Azathioprin zum Einsatz kamen.

45 der 103 Patienten mit Morbus Crohn und 41 der 120 Patienten mit Colitis ulcerosa wurden mit Azathioprin behandelt. Die benötigten Daten bezüglich Remissionsinduktion, Remissionserhaltung, Steroideinsparung, Symptomatik, Befallsmuster, extraintestinale Manifestationen und Verteilung auf die Geschlechter ergaben sich durch Einblick in die insgesamt 232 Patientenakten, welche sich hauptsächlich im klinikeigenen Archiv und auf den Stationen befanden. Wichtig waren dabei Arztbriefe, Laborberichte und Untersuchungsbefunde. Ein Teil der Informationen (z.B. Gewicht) wurde bei den Patienten direkt telefonisch erfragt. Alle erhobenen Daten wurden auf einem selbstentworfenen Auswertungsbogen dokumentiert und streng vertraulich behandelt.

### **3.2. Auswertungsbogen**

Zunächst wurde im Internet und in der medizinischen Bibliothek nach themenrelevanter Literatur gesucht. Nach sorgfältiger Studie der Artikel und nach Absprache mit dem Studienleiter wurde ein Auswertungsbogen mit allen für die Studie relevanten Parametern erstellt (Anhang Abbildung 1). Im ersten Schritt wurden dabei Name, Alter, Geburtsdatum, Gewicht (Gewicht der Patienten mit Colitis ulcerosa wurde nicht mitbestimmt) und Geschlecht erfasst. Im nächsten Schritt wurde das Befallsmuster erfasst. Beim Morbus Crohn erfolgte eine Einteilung des Befalls nach der Vienna Klassifikation (126) in Terminales Ileum (L1), Colon (L2), Ileocolon (L3), oberer Gastrointestinaltrakt (L4). Bei der Colitis ulcerosa wurde nach Totalbefall des Colons, Backwashileitis, linksseitigem und distalem Befall eingeteilt.

Weiterhin wurden der Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Symptome (Diarrhö, Gewichtsverlust, Blut im Stuhl, Bauchschmerzen, Anämie, Fieber) die extraintestinalen Manifestationen (Arthritis, Pyoderma gangränosum, Erythema nodosum, Episkleritis/Uveitis, Ankylosierende Spondylitis, Primär sklerosierende Cholangitis) und wichtige Begleiterkrankungen dokumentiert.

Im Zusammenhang mit der Azathioprintherapie wurden berücksichtigt: Indikation zur Azathioprintherapie, Dauer der Therapie, Dosis bei Remissionseintritt, Gewicht, Dosis zur Remissionserhaltung, Nebenwirkungen, vorzeitiger Therapieabbruch, Kombination mit 5-ASA, TPMT-Aktivität, Rezidiv unter Azathioprintherapie, Dauer bis zum Rezidiv, Verlauf der extraintestinalen Manifestationen, Fistelleiden und MCV vor bzw. nach Therapie. Der Eisenstatus bzw. ein möglicher Zusammenhang mit dem MCV-Wert wurde dabei nicht berücksichtigt. Ein anderer Punkt, der bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte ist die postoperative Rezidivprophylaxe bei Patienten mit Morbus Crohn.

Remission wurde streng als „kein Bedarf an Steroiden für mindestens drei Monate“ definiert. 5-ASA Präparate wurden in einigen Fällen aber weiter gegeben. Weiterhin wurden die Zahlen für Leukozyten, Neutrophile und Lymphozyten nach Eintritt einer Remission bestimmt. Laborparameter von Patienten, die nach mehreren Monaten Therapie keine Remission erreichen konnten wurden auch dokumentiert und dienten in der anschließenden statistischen Auswertung als Vergleichsgruppe.

Ein besonderes Augenmerk wurde auch auf die Begleitmedikation mit Steroiden gerichtet. Dabei wurden Steroiddosis vor und 6 Monate nach Azathioprintherapie, Knochendichtemessungen und Osteopenieprophylaxe miterfasst. Alle relevanten Daten der Studie wurden im Anhang unter den Punkten 8.4., 8.5., 8.6. und 8.7. zusammengefasst.

### **3.3. Statistik und Computerunterstützung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa getrennt. Beim Morbus Crohn wurde zunächst die Ansprechrate berechnet. Die Ansprechrate wurde in Prozent angegeben und errechnete sich aus dem Quotienten der Anzahl der Patienten in Remission und der Gesamtzahl der mit Azathioprin therapierten Patienten. Parallel dazu wurde die verwendete Dosis (mg/kg/Tag) unter Berücksichtigung des Körpergewichts bestimmt. Es folgte ein Vergleich der Dosis zwischen Patienten in Remission und solchen die nicht in Remission waren. Die Therapiedauer wurde ebenfalls dokumentiert.

Zur Überprüfung der Remissionserhaltung diente die Bestimmung des Quotienten aus der Anzahl der Patienten mit einem Rezidiv und der Anzahl der Patienten in Remission.

Im nächsten Schritt wurde getestet, ob es Laborparameter mit Bedeutung für eine Remission gibt. Dazu wurden die Leukozytenzahl, die neutrophilen Granulozyten, die Lymphozyten und das MCV untersucht. Das Testverfahren der Wahl war der T-Test bei unverbundenen Stichproben. Zunächst wurde getestet, ob eine Normalverteilung vorliegt oder nicht. Diese war für alle Parameter bis auf die Leukozyten gegeben. Da bei den Leukozyten somit eine der Voraussetzungen für den T-Test nicht gegeben war kam hier der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Alle anderen Parameter konnten mit Hilfe des T-Tests bei unverbundenen Stichproben ermittelt werden. Das  $\delta$ -MCV welches die Veränderung des MCV-Wertes zwischen Therapiebeginn mit Azathioprin und dem Eintritt einer Remission oder auch nicht beschreibt wurde aus den jeweiligen Mittelwerten errechnet.

Mit dem T-Test bei verbundenen Stichproben wurde ein Vergleich der Steroiddosierung vor und 6 Monate nach Azathioprintherapie durchgeführt. Alternativ wurde noch der Wilcoxon-Test angewandt. Die Ergebnisse beider Tests zeigten einen Trend in die selbe Richtung.

Analog zur Vorgehensweise beim Morbus Crohn erfolgte die Datenauswertung bei der Colitis ulcerosa. Auch hier war bei der Auswertung der Leukozytenzahl keine Normalverteilung gegeben und es musste auf den Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen werden. Der einzige Unterschied im Vergleich zur Auswertung beim Morbus Crohn lag darin, dass das Gewicht der Patienten mit Colitis ulcerosa nicht dokumentiert wurde und somit die exakte Azathioprinosis (mg/kg/Tag) nicht bestimmt werden konnte.

Folgende Programme wurden für diese Arbeit verwendet: Microsoft Windows XP, Microsoft Excel, Microsoft Word, SPSS für Windows und Microsoft Power Point.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Morbus Crohn**

#### **4.1.1. Überblick über das Patientenkollektiv**

##### **4.1.1.1. Geschlechtsverteilung**

Insgesamt sind 103 Patienten mit Morbus Crohn in die Studie eingeschlossen worden. Davon waren 69 weiblich und 34 männlich.

### **4.1.1.2. Klassifikation des Morbus Crohn**

Nach der Vienna-Klassifikation fanden sich im Untersuchungskollektiv 81 Patienten die bei Diagnosestellung jünger als 40 Jahre waren. 22 Patienten waren 40 Jahre oder älter. Bei der Untersuchung des Befalls der Darmabschnitte fanden sich 17 Patienten mit L1-Befallstyp, 29 mit L2-Typ und 35 mit L3-Typ. Dem L4-Typ waren 12 Patienten zuzuordnen (Diagramm 1).

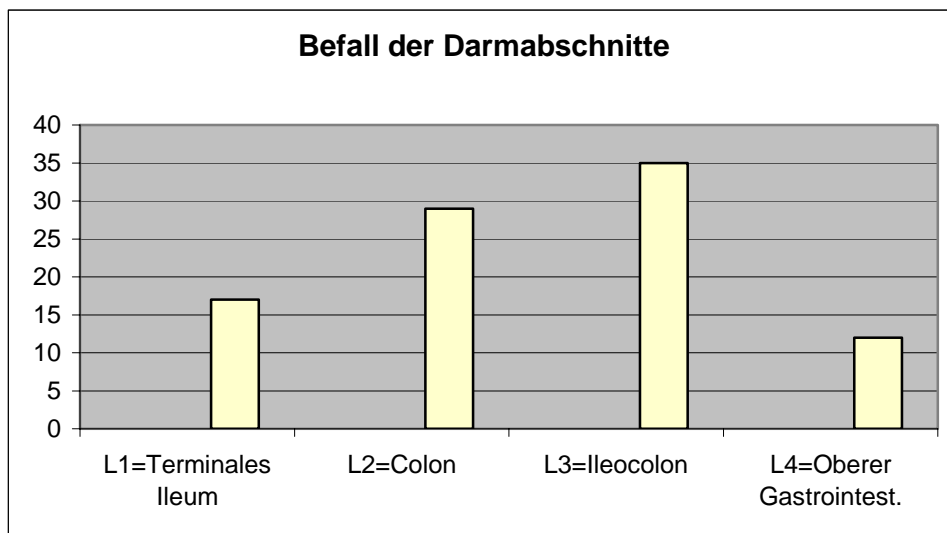


Diagramm 1. Klassifikation Morbus Crohn (Absolute Zahlen)



Der Krankheitstyp B1 fand sich in 15 Fällen. 30 Patienten hatten den B2-Typ und 36 wurden als B3 eingestuft (Diagramm 2).

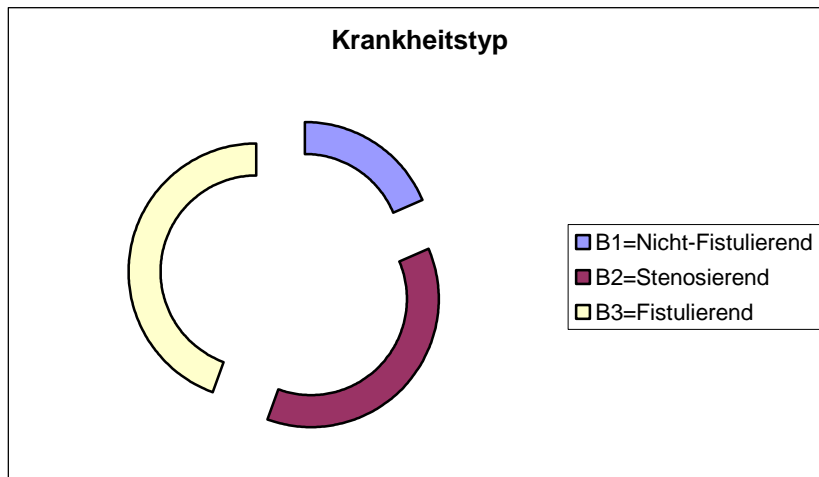


Diagramm 2. Krankheitstypen Morbus Crohn

### 4.1.1.3. Symptomatik und extraintestinale Manifestationen

Die Leitsymptome waren Diarrhö, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Blut im Stuhl, Anämie und Fieber. Diagramm 3 gibt einen Überblick.

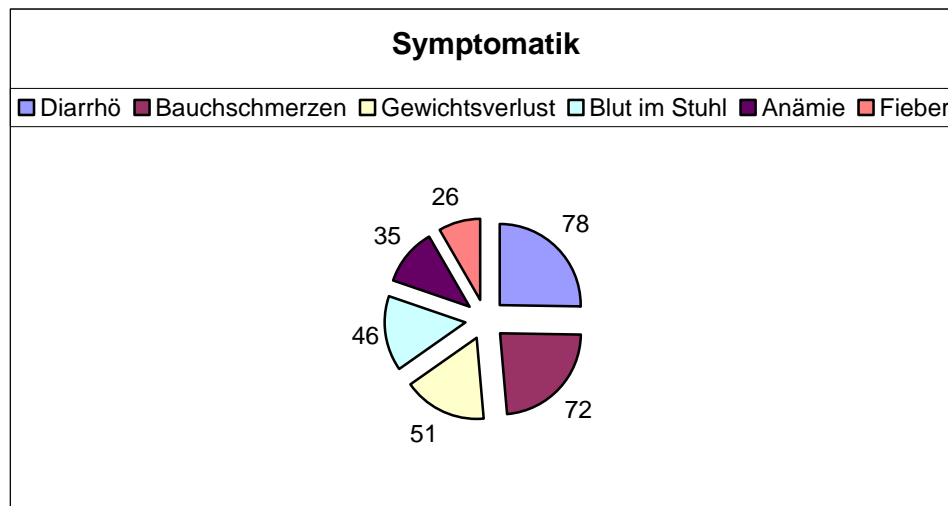


Diagramm 3. Symptomatik Morbus Crohn (Absolute Zahlen)

Viele dieser Symptome wurden von extraintestinalen Manifestationen begleitet. Die häufigsten extraintestinalen Manifestationen waren die Arthritis bzw. Arthralgien. Insgesamt 33 der 103 untersuchten Patienten entwickelten diese Symptome. Bei 11 Patienten wurde ein Erythema nodosum diagnostiziert.

Die anderen Manifestationen waren weniger häufig und sind als absolute Zahlen in Diagramm 4 zusammengefasst.

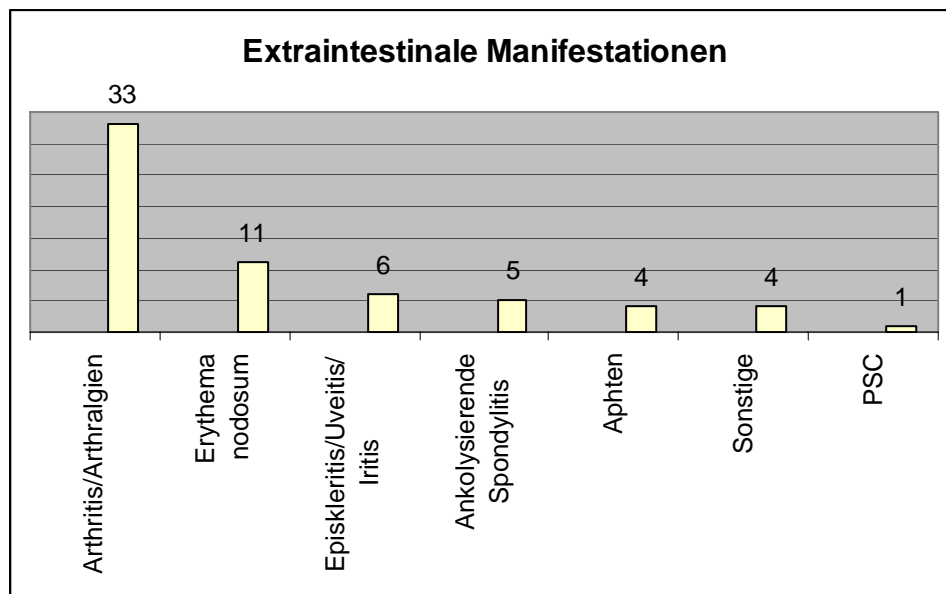


Diagramm 4. Extraintestinale Manifestationen Morbus Crohn (Absolute Zahlen)

## **4.1.2. Erfahrungen mit der Azathioprintherapie bei Morbus Crohn**

### **4.1.2.1. Remissionsinduktion**

45 der 103 Patienten wurden mit Azathioprin behandelt. 14 der 45 Patienten erreichten unter Azathioprintherapie eine Remission („kein Bedarf an Steroiden für mindestens drei Monate“). Mit Azathioprin konnte in dieser Arbeit bei 31% der Patienten eine Remission erreicht werden. Die durchschnittliche Dosis zur Remissionsinduktion bei Patienten in Remission betrug 1,6 mg/kg/Tag. Bei Patienten, die nicht in Remission waren errechnete sich eine durchschnittliche Dosis von 1,7 mg/kg/Tag. Die durchschnittliche Therapiedauer mit Azathioprin betrug für Patienten in Remission 20 Monate.

#### **4.1.2.2. Remissionserhaltung**

Bei 45 von 103 Patienten mit Morbus Crohn wurde die Indikation zur immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin gestellt. 14 Patienten gelangten in Remission und konnten hinsichtlich der Remissionserhaltung beobachtet werden. 5 der 14 Patienten bekamen unter Azathioprintherapie ein Rezidiv (Symptome siehe Punkt 4.1.1.3.), d.h. dass 64% der Patienten mit Azathioprin dauerhaft in Remission gehalten werden konnten. Die durchschnittliche Dosis zur Remissionserhaltung lag bei 1,4 mg/kg/Tag. Die Dauer bis zum Rezidiv betrug ca. 10 Monate.

### **4.1.2.3. Laborparameter mit Bedeutung für eine Remission**

Bei dieser Untersuchung wurden die Laborwerte nach Eintritt einer Remission ermittelt und mit denen von Patienten ohne Remission verglichen. Im T-Test bei unverbundenen Stichproben zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für Leukozyten ( $p=0,004$ ) und Lymphozyten ( $p=0,005$ ). Beide Parameter waren für Patienten in Remission deutlich unterschiedlich im Vergleich zu Patienten, die nicht in Remission gelangten. Der Mittelwert der Leukozytenzahl/ $\mu\text{l}$  betrug für Patienten in Remission 5350 und für die Anderen 8918. Die Lymphozyten als Prozentanteil an der Leukozytenzahl waren 16,6% für die Remissionsgruppe und 9,6% in der anderen Gruppe. Für die neutrophilen Granulozyten betrug der Mittelwert bei Patienten in Remission 73% im Vergleich zu 81% für Patienten, die nicht in Remission gelangen konnten. Daraus errechnete sich ein nicht signifikanter p-Wert von 0,007. Für Patienten in Remission betrug die mittlere Standardabweichung des MCV 92,17 (fl)  $\pm$  6,12 im Gegensatz zu 90,69 (fl)  $\pm$  6,30 bei Patienten ohne Eintritt einer Remission. Obwohl in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,221$ ) zwischen dem MCV und dem Eintritt einer Remission gezeigt werden konnte (ohne Berücksichtigung des Eisenstatus) wurde die Therapie mit Azathioprin von einer Erhöhung des MCV begleitet. Bei Patienten in Remission kam es zu einer Erhöhung von initial 88,25 (fl)  $\pm$  5,18 zu 92,17 (fl)  $\pm$  6,12. Bei Patienten ohne Eintritt einer Remission konnte eine Veränderung des MCV von 83,74 (fl)  $\pm$  7,41 zu 90,69 (fl)  $\pm$  6,30 beobachtet werden. Das  $\delta$ -MCV war somit in der Gruppe ohne Eintritt einer Remission grösser als in der Remissionsgruppe (6,95 (fl)  $\pm$  1,11 vs. 3,92 (fl)  $\pm$  0,94).

#### **4.1.2.4. Steroideinsparung**

Die Mittelwerte der Steroiddosierung betragen 25 mg/Tag zum Zeitpunkt 0 (Beginn der Azathioprintherapie) und 9,4 mg/Tag nach 6 Monaten Therapie. Der p-Wert betrug 0,004. Er war somit signifikant und zeigte, dass Steroide eingespart werden konnten.

#### **4.1.2.5. Nebenwirkungen**

Diagramm 5 gibt einen Überblick über die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter Azathioprintherapie. Wegen einer akut aufgetretenen Pankreatitis mussten 5 Patienten die Therapie vorzeitig abbrechen. 5 weitere Patienten erlitten eine Leukopenie. Zwei Patienten berichteten über Übelkeit und Erbrechen. Bei einem Patienten wurde eine schwere Infektion diagnostiziert.

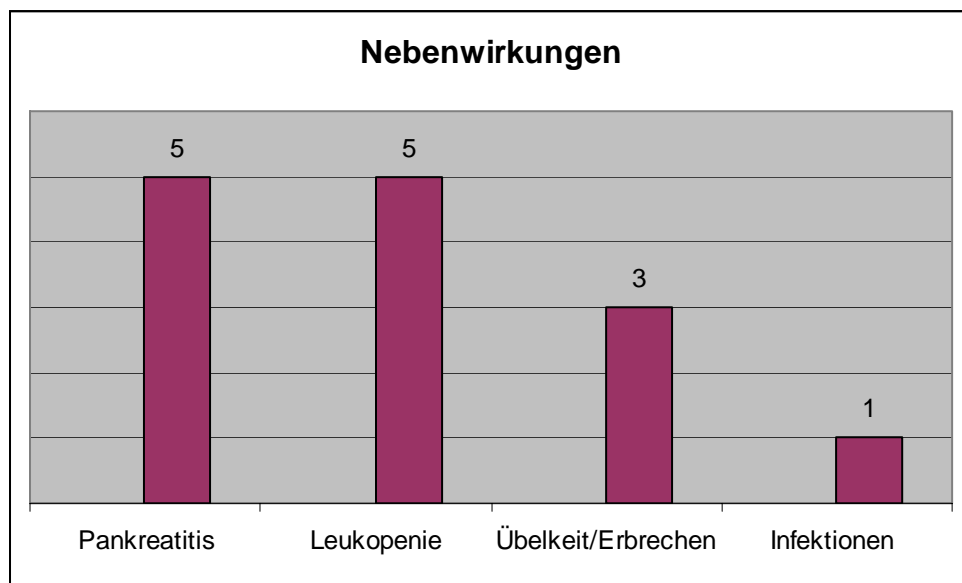


Diagramm 5. Nebenwirkungen Azathioprintherapie (Absolute Zahlen)



## **4.2. Colitis ulcerosa**

### **4.2.1. Überblick über das Patientenkollektiv**

#### **4.2.1.1. Geschlechtsverteilung und Alter bei Erstdiagnose**

Bei dieser Untersuchungsgruppe zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis von jeweils 60 Frauen und Männern. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug für die Frauen 27 Jahre. Bei den Männern waren es 35 Jahre.

#### **4.2.1.2. Befall der Darmabschnitte**

Der Befall der einzelnen Darmabschnitte ist im Diagramm 6 zusammengefasst. Am häufigsten war eine Pancolitis (53 Fälle). Linksseitiger und distaler Befall waren mit 22 bzw. 29 Fällen vertreten. Eine Backwashileitis kam 6 mal vor.

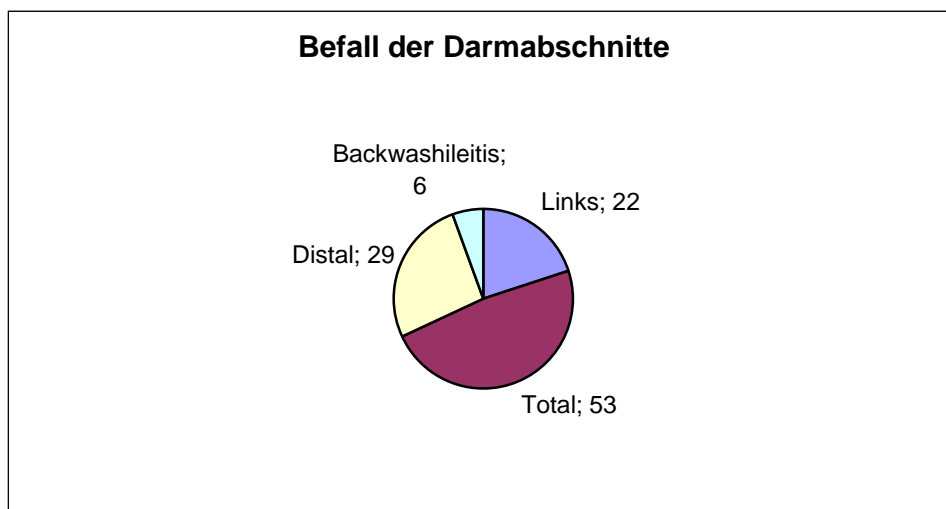


Diagramm 6. Befall der Darmabschnitte bei Colitis Ulcerosa (Absolute Zahlen)

### 4.2.1.3. Symptomatik und extraintestinale Manifestationen

Diarrhö, Blut im Stuhl, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Anämie und Fieber fanden sich bei mehreren Patienten (Diagramm 7).

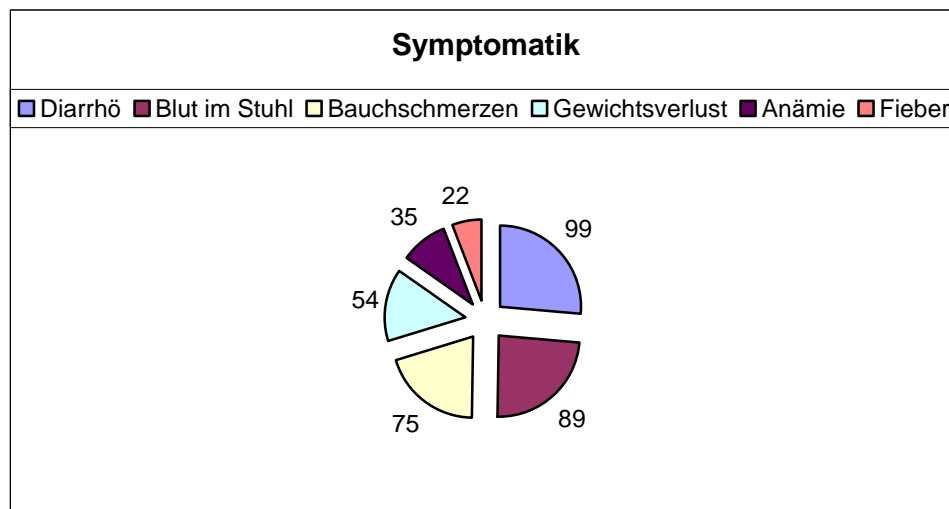


Diagramm 7. Symptomatik bei Colitis Ulcerosa (Absolute Zahlen)

Viele Patienten wurden darüber hinaus durch eine Reihe extraintestinaler Manifestationen auffällig (Diagramm 8). Am häufigsten waren Arthritis/Arthralgien gefolgt von Pyoderma gangränosum, Erythema nodosum, Episkleritis/Iritis/Uveitis, Ankylosierende Spondylitis, PSC und andere nicht näher definierte extraintestinale Manifestationen.

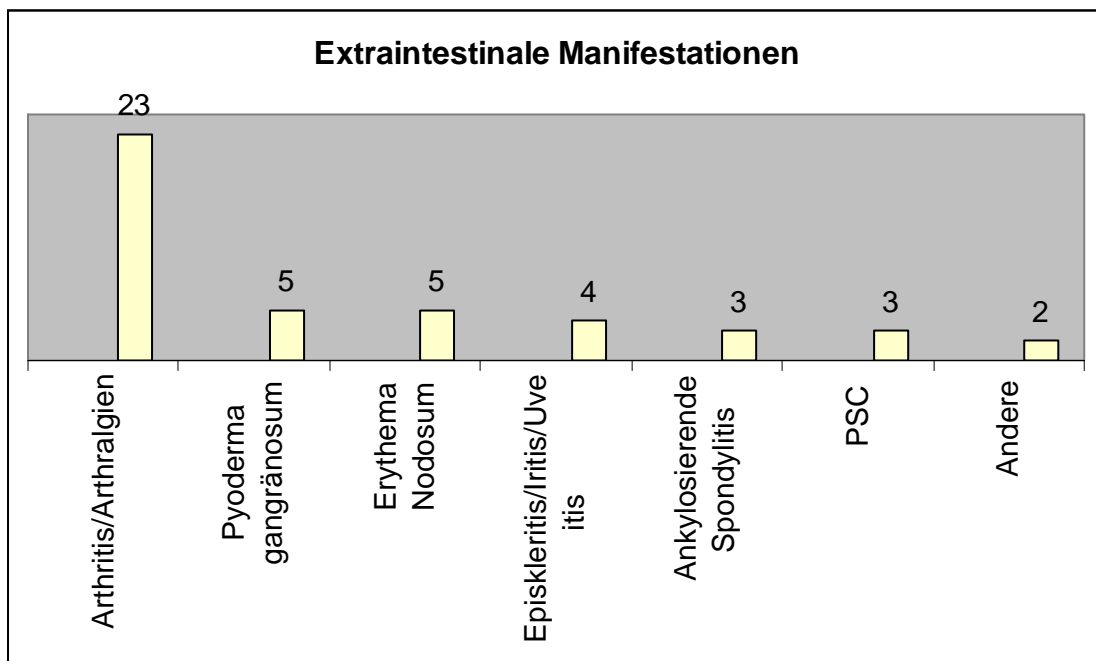


Diagramm 8. Extraintestinale Manifestationen Colitis Ulcerosa (Absolute Zahlen)

## **4.2.2. Erfahrungen mit der Azathioprintherapie bei Colitis ulcerosa**

### **4.2.2.1. Remissionsinduktion**

41 der insgesamt 120 Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin. 12 davon mussten die Therapie wegen der unter Punkt 4.2.2.5. genannten Nebenwirkungen vorzeitig abbrechen. Aus der Untersuchung ergab sich, dass mit Azathioprin in 33% der Fälle eine Remissionsinduktion hervorgerufen werden konnte. Das bedeutet, dass 13 von 39 Patienten unter Azathioprin in Remission gelangten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Remission streng als „kein Bedarf an Glukokortikosteroiden für mindestens drei Monate“ definiert wurde. Die durchschnittliche Therapiedauer mit Azathioprin betrug für Patienten in Remission 37 Monate.

#### **4.2.2.2. Remissionserhaltung**

13 der 39 behandelten Patienten kamen bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 37 Monaten in Remission. Insgesamt 5 Patienten (38%) erlitten unter Azathioprintherapie ein Rezidiv (Symptome siehe Punkt 4.2.1.3.). Folglich konnten 62% dauerhaft in Remission bleiben. Die Dauer bis zum Rezidiv betrug im Schnitt 22 Monate.

### **4.2.2.3. Laborparameter mit Bedeutung für eine Remission**

Die Auswertung erfolgte analog zu Punkt 4.1.2.2. Die Werte für Leukozyten ( $p=0,003$ ) und Lymphozyten ( $p=0,001$ ) waren signifikant. Der Mittelwert der Leukozytenzahl/ $\mu\text{l}$  betrug für Patienten in Remission 6045. Für die nicht in Remission befindlichen Patienten lag der Mittelwert bei 8767/ $\mu\text{l}$ . In der Remissionsgruppe lag der Lymphozytenanteil bei 20% im Gegensatz zu 12% in der anderen Gruppe. Ausserdem errechnete sich für die Neutrophilenzahl ein signifikanter p-Wert von 0,004. Waren die Patienten in Remission lag die durchschnittliche Neutrophilenzahl bei 69% im Vergleich zu 79% bei denen, die nicht in Remission waren. Die mittlere Standardabweichung für das MCV unter Azathioprintherapie betrug 92,17 (fl)  $\pm$  7,61 für Patienten in Remission bzw. 94,17 (fl)  $\pm$  8,53 für die Patienten ohne Eintritt einer Remission. Es konnte keine Korrelation zwischen dem MCV-Wert und einer Remission aufgezeigt werden. Der p-Wert betrug 0,543 und war somit nicht signifikant (ohne Berücksichtigung des Eisenstatus). Bei Patienten mit Eintritt einer Remission wurde die Therapie von einer Erhöhung des MCV von initial 87,10 (fl)  $\pm$  6,42 zu 92,17 (fl)  $\pm$  7,61 begleitet. In der anderen Gruppe kam es zu einer Erhöhung des MCV von 87,90 (fl)  $\pm$  5,09 zu 94,17 (fl)  $\pm$  8,53. Die Werte für das  $\delta$ -MCV waren 6,27 (fl)  $\pm$  3,45 und 5,07 (fl)  $\pm$  1,19 und somit bei Patienten ohne Eintritt einer Remission am grössten.

#### **4.2.2.4. Steroideinsparung**

Zu Beginn der Azathioprintherapie lag die Steroiddosis bei 23 mg/Tag. Nach 6 Monaten Therapie zeigten sich Werte um 8 mg/Tag ( $p=0,000\dots$ ). Die Steroiddosis konnte somit im Verlauf der Behandlung signifikant reduziert werden.



#### 4.2.2.5. Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Azathioprintherapie beobachtet (Diagramm 9).

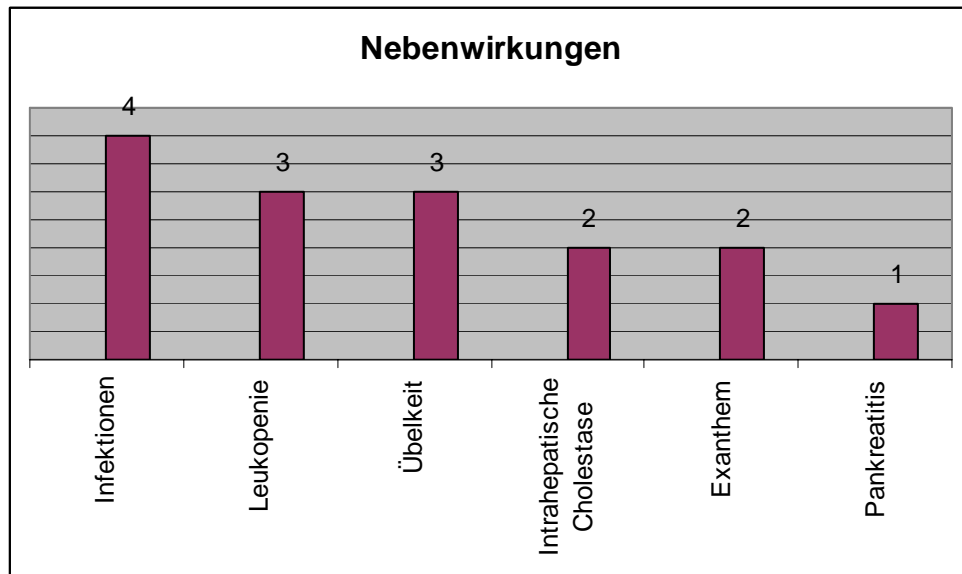


Diagramm 9. Nebenwirkungen unter Azathioprintherapie (Absolute Zahlen)

## **5. Diskussion**

### **5.1. Remissionsinduktion**

Die derzeit verfügbaren Untersuchungen vertreten überwiegend den Standpunkt, dass Azathioprin sowohl bei M.Crohn als auch bei Colitis ulcerosa ein erfolgversprechendes Medikament zur Induktion einer Remission darstellt. Diese Ansicht wird vor allem beim Morbus Crohn durch verschiedene Arbeiten gestützt (89,91-95). Allerdings ist die Datenlage nicht eindeutig. Manche Autoren sprechen von einer Effizienz der Therapie in 100% der Fälle (91), andere beschreiben eine Effizienz von 36% (92). Grosse Metaanalysen errechneten ein Mittel von 54% (96). Diese Spannweite kann eigentlich nur durch die unterschiedlichen Studiendesigns erklärt werden. Dabei spielen die Verabreichung von Glukokortikosteroiden, die applizierte Azathioprinosis, die Grösse des Untersuchungskollektivs, die Therapiedauer und die Definition des Begriffs Remission eine grosse Rolle. In dieser Untersuchung wurden insgesamt 103 Patienten mit Morbus Crohn und 120 Patienten mit Colitis ulcerosa analysiert. 45 der 103 Patienten mit Morbus Crohn und 41 der 120 Patienten mit Colitis ulcerosa wurden mit Azathioprin behandelt. Remission wurde streng als „kein Bedarf an Glukokortikosteroiden für mindestens 3 Monate definiert. Bei den Patienten mit Morbus Crohn wurde die applizierte Dosis unter Berücksichtigung des Körpergewichts exakt bestimmt.

In dieser Arbeit betrug die Ansprechrage auf eine Therapie mit Azathioprin bei Patienten mit Morbus Crohn 31%. Dieser Wert liegt knapp unterhalb der zuvor schon angesprochenen 36% aus der Arbeit von Summers et al. (92). Ein möglicher Grund für das schlechte Abschneiden könnte die Definition der Remission als Steroidfreiheit für mindestens 3 Monate sein. Dieses sehr strenge Kriterium einer Remission wurde auch schon von Fraser et al. (127) verwendet. Ein Vorteil dieser Definition könnte sein, dass Veränderungen des weissen Blutbildes unter Azathioprintherapie so besser beurteilt und der immunsuppressive Effekt von Purinanaloga ohne Glukokortikosteroide besser eingeschätzt werden kann.

Ein anderer Erklärungsversuch für das unterdurchschnittliche Abschneiden von Azathioprin in dieser Untersuchung ist die zu niedrige Dosierung. Wie Punkt 4.1.2.1. zu entnehmen ist, betrug die durchschnittlich verabreichte Dosis ca. 1,6 mg/kg/Tag. Dies liegt unter der empfohlenen Dosis von 2,0-2,5 mg/kg/Tag.

Da die erhobenen Daten von Patienten sind, die an einer Universitätsklinik behandelt wurden, ist ferner davon auszugehen, dass die Krankheitsverläufe dieser Patienten tendenziell eher als schwer einzustufen sind und die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie somit eingeschränkt sind.

Bei der Colitis ulcerosa gibt es in der Literatur zum Thema Remissionsinduktion deutlich weniger Daten als beim Morbus Crohn. Eine Studie von Jewell et al. (117) konnte nach einem Monat keine signifikante Wirkung im Vergleich zu Placebo zeigen. Die Ansprechrate in dieser Arbeit betrug 31%. Die Erklärungsversuche für das mässige Abschneiden bei der Colitis ulcerosa entsprechen wahrscheinlich denen beim Morbus Crohn. Da bei den Patienten mit Colitis ulcerosa das Körpergewicht bei der Datenerhebung nicht berücksichtigt wurde konnte die exakt verabreichte Dosis nicht bestimmt werden. Es ist aber davon auszugehen, dass die Dosierung ähnlich wie bei den Patienten mit Morbus Crohn zu niedrig gewählt worden ist (siehe auch Punkt 1.4.4.).

## **5.2. Remissionserhaltung**

Anhand von mehreren kontrollierten Studien konnte beim Morbus Crohn eine Effektivität von Azathioprin in der Remissionserhaltung bei Patienten in initialer Remission nachgewiesen werden (91-93,101-103). Obwohl auch hier die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten nicht alle übereinstimmen kann man klar erkennen, dass Azathioprin in der Remissionserhaltung einen positiven Effekt hat. Bei ca. 70% der Patienten mit Morbus Crohn ist in den ersten beiden Jahren nach dem Eintritt einer Remission eine Remissionserhaltung mit Azathioprin möglich.

Wie schon unter Punkt 1.4.4. beschrieben wurde scheint die Ansprechrage in der Therapie mit Purinanaloga mit der Höhe der Dosis zu korrelieren. Zur Remissionserhaltung wird Azathioprin meist in einer Dosis von 1,5-2,0 mg/kg/Tag gegeben. Somit wird in diesem Fall etwas niedriger dosiert, als bei der Remissionsinduktion. Diese Angaben sind allerdings unverbindlich. Es bleibt also dem behandelnden Arzt überlassen für jeden Patienten die richtige Dosis zu finden.

Die Frage nach der optimalen Gesamtdauer der Therapie zur Remissionserhaltung wurde bereits bei Punkt 1.4.4. ausführlich besprochen. In dieser Studie konnten 64% der Patienten mit Morbus Crohn mit einer Dosis von durchschnittlich 1,4 mg/kg/Tag dauerhaft in Remission gehalten werden. Das entspricht den Ergebnissen der anderen Autoren.

Eine mögliche remissionserhaltende Wirkung von Azathioprin bei postoperativen Patienten mit Morbus Crohn wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Bei der Colitis ulcerosa wird die Effizienz von Azathioprin in der Remissionserhaltung mit ca. 60% angegeben (122,123). In dieser Studie konnten 62% der Patienten dauerhaft in Remission gehalten werden. Bezüglich der empfohlenen Therapiedauer bei der Colitis ulcerosa gilt das Gleiche wie für den Morbus Crohn. Die genaue Dosis zur Remissionserhaltung bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde nicht ermittelt.

### **5.3. Laborparameter mit Bedeutung für eine Remission**

Eine Vielzahl von Parametern werden routinemässig bei allen stationären und ambulanten Patienten kontrolliert. Dazu gehören die Werte für Leukozyten, Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und MCV. Nur wenige Arbeiten haben sich mit der Frage auseinandergesetzt ob man anhand dieser Parameter eine Remission unter Azathioprin voraussagen kann oder nicht. Eine dieser Arbeiten (127) beschreibt, dass es Faktoren mit einer Signifikanz für eine Remission gibt. Dazu gehören eine erniedrigte Leukozytenzahl und ein erhöhtes MCV. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten signifikante Werte für Leukozyten und Lymphozyten, nicht aber für das MCV (Punkte 4.1.2.2 und 4.2.2.2). Das  $\delta$ -MCV war sowohl bei Patienten mit Morbus Crohn als auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa in der Gruppe am höchsten die nicht in Remission gelangte. Folglich scheint sich eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin durchaus auf das MCV auszuwirken, allerdings korreliert diese Veränderung nicht mit dem Eintritt einer Remission. Das MCV wurde ohne Berücksichtigung des Eisenstatus dokumentiert und ausgewertet. Ein möglicher Einfluss des Eisenstatus auf das MCV konnte somit nicht überprüft werden. Vielleicht ist auch das ein Grund dafür, dass das MCV bei Patienten in Remission nicht signifikant erhöht war im Vergleich zu den Patienten die nicht in Remission waren.

Es stellt sich natürlich die Frage welchen praktischen Nutzen eine im unteren Normbereich liegende Leukozytenzahl haben könnte. Endgültig lässt sich diese Frage nicht beantworten, da es hierzu in der Literatur kaum Daten gibt. Aber vielleicht wäre der Versuch einer Optimierung des Therapieerfolges von Azathioprin durch Bestimmung der Leukozytenzahl sinnvoll. Dabei sollten die Patienten auf eine Leukozytenzahl im unteren Normbereich eingestellt werden. Ein genauer Wert kann anhand der augenblicklichen Studienlage nicht genannt werden. Optimal wären wahrscheinlich 3000-5000 Leukozyten/ $\mu$ l.

Wenn man sich vorstellt, dass unter Glukokortikosteroidtherapie die Anzahl der neutrophilen Leukozyten im Blut durch vermehrte Ausschüttung sowie verminderten Abbau zunimmt, erscheint die Definition einer Remission als kein Bedarf an Steroiden für mindestens 3 Monate durchaus sinnvoll. So kann die Wirkung von Azathioprin auf das entzündliche Geschehen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen möglicherweise besser beurteilt werden.

## **5.4. Steroideinsparung**

Ein wichtiger Therapieeffekt von Azathioprin in der Behandlung von Morbus Crohn neben der Induktion einer klinischen Remission ist auch eine Reduktion der Glukokortikosteroiddosis. Dies ist wichtig, weil die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Wirkungen von Glukokortikoiden im wesentlichen mit der Dauer der Therapie und der Dosis korreliert.

Die wichtigsten unter einer langdauernden pharmakodynamischen Glukokortikoidtherapie auftretenden unerwünschten Wirkungen sind: Iatrogenes Cushing-Syndrom (Vollmondgesicht, Ödeme, Hypertonie, Gewichtszunahme, Stiernacken, Striae, Hypernatriämie), erhöhtes Infektionsrisiko, Störungen der Wundheilung, Atrophie des subkutanen Gewebes, Ulcera duodeni/ventriculi, Myopathie, Osteoporose, Psychische Störungen (Nervosität, Schlaflosigkeit, Inappetenz, Antriebsstörungen, depressive Psychosen, Schizophrenie), Kataraktbildung, Glaukom, Wachstumshemmung bei Jugendlichen und Thromboseneigung. Ferner kann auch ein Kortikoid-Entzugs-Syndrom auftreten, mit Fieber, Arthralgien, Myalgien und allgemeinem Krankheitsgefühl.

Deshalb sollten Glukokortikosteroide nach längerer Therapie auch immer langsam ausgeschlichen werden. Wie unter Punkt 1.4.1. bereits besprochen wurde konnte in mehreren Studien der Steroideinsparungseffekt unter Azathioprintherapie gezeigt werden (98-100). Die vorliegende Studie zeigte sowohl bei Morbus Crohn als auch bei Colitis ulcerosa einen signifikanten steroideinsparenden Effekt unter Azathioprintherapie (Punkte 4.1.2.4. und 4.2.2.4.).

Diese Betrachtung unterstreicht den Nutzen einer Therapie mit Azathioprin, da die bekannten Nebenwirkungen einer hochdosierten und langzeitigen Steroidtherapie vermindert werden können.

## **6. Zusammenfassung**

103 Patienten mit Morbus Crohn und 120 Patienten mit Colitis ulcerosa wurden in die retrospektive Erhebung eingeschlossen. Es wurden folgende Parameter erfasst:

Verteilung der Erkrankung auf die Geschlechter, Befallsmuster, Symptomatik und extraintestinale Manifestationen, Zahl der Patienten die unter Purinanaloga in Remission gelangten, Dauer der Remission und der Behandlung mit Purinanaloga, Zahl der Rezidive unter Therapie Nebenwirkungen der Therapie und Comedikation (Glukokortikosteroide und 5-ASA).

Bei Patienten mit Morbus Crohn konnte in 31% der Fälle eine Remissionsinduktion mit Azathioprin erreicht werden. Die selbe Ansprechrate zeigte sich auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Diese niedrige Ansprechrate ist wahrscheinlich auf die in der vorliegenden Arbeit zu niedrige Dosierung von Azathioprin (1,6 mg/kg/Tag) bzw. auf die sehr strenge Definition von Remission zurückzuführen (kein Bedarf an Steroiden für mindestens 3 Monate wobei 5-ASA gelegentlich genommen wurde).

Verschiedene Studien (96,97,123,124) konnten einen guten Effekt von Azathioprin in der Remissionserhaltung sowohl bei Morbus Crohn, als auch bei Colitis ulcerosa zeigen. Die Patienten mit Morbus Crohn konnten in dieser Studie zu 64% dauerhaft in Remission gehalten werden. Bei Colitis ulcerosa waren es 62%. Die Therapiedauer wird für einen Mindestzeitraum von 3-5 Jahren empfohlen.

Die Wertigkeit einer im unteren Normbereich liegenden Leukozytenzahl wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Patienten mit Morbus Crohn, die unter Purinanaloga in Remission gelangten, wiesen im Vergleich zu Patienten, die nicht in Remission gelangten, signifikant niedrigere Leukozyten/ $\mu$ l auf. Der p-Wert betrug 0,004 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1272 bis 5863 (siehe Punkt 4.1.2.2.). Eine erniedrigte Leukozytenzahl/ $\mu$ l wurde auch bei Patienten mit Colitis ulcerosa gefunden (siehe Punkt 4.2.2.2.). Möglicherweise stellt die Beobachtung der Leukozytenzahl ein praktikables Verfahren zur optimalen Dosierung von Purinanaloga dar. Die Dosis sollte soweit erhöht werden, bis ein Wert für Leukozyten im unteren Normbereich erreicht ist. Eine Leukopenie ist dabei nicht anzustreben.

Es gilt als gesichert, dass unter Azathioprintherapie Glukokortikosteroide eingespart werden können. Die Steroiddosis konnte in dieser Arbeit bei Morbus Crohn und bei Colitis ulcerosa unter Azathioprintherapie signifikant gesenkt werden ( $p=0,004$  respektive 0,000...).

## **7. Literaturverzeichnis**

1. Van Os EC, Zins BJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Lipsky JJ. Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration. *Gut* 1996; **39**: 63-68.
2. Ding TL, Benet LZ. Comparative bioavailability and pharmacokinetic study of azathioprine and 6-mercaptopurine in the rhesus monkey. *Drug Metab Dispos* 1979; **7**: 373-377.
3. Carlton W. Thomas, Gennet M. Myhre, Renee Tschumper, Raghavakaimal Sreekumar, Diane Jelinek, David J. McKean, James J. Lipsky, William J, Sandborn and Laurence J. Egan. Selective Inhibition of Inflammatory Gene Expression in Activated T Lymphocytes: A Mechanism of Immune Suppression by Thiopurines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005; **312**: 537-545.
4. Chou AH, Tsai HF, Lin LL, Hsieh SL, Hsu PI and Hsu PN. Enhanced proliferation and increased IFN-gamma production in T cells by signal transduced through TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Immunol* 2001; **167**: 1347-1352.
5. Yamamoto H, Kishimoto T and Minamoto S. NF-kappaB activation in CD27 signaling: involvement of TNF receptor-associated factors in its signaling and identification of functional region of CD27. *J Immunol* 1998; **161**: 4753-4759.
6. Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003; **348**: 68-72.
7. Berlin C, Bargatze RF, Campell JJ, von Andrian UH, Szabo MC, Hasslen SR, Nelson RD, Berg EL, Erlandsen SL and Butcher EC. Alpha4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell* 1995; **80**: 413-422.
8. Noel PJ, Boise LH, Green JM, Thompson CB. CD28 co-stimulation prevents cell death during primary T cell activation. *J Immunol.* 1996; **157**: 636-647.
9. Mueller DL, Seiffert S, Fang W, Behrens TW. Differential regulation of bcl-2 and bcl-x by CD3, CD28 and the IL-2 receptor in cloned CD4+ helper T cells. A model for the long-term survival of memory cells. *J. Immunol.* 1996; **156**: 1764-1771.



10. Scaffidi C, Kirchhoff S, Krammer PH, Peter ME. Apoptosis signaling in lymphocytes. *Curr. Opin. Immunol.* 1999; **11**: 277-285.
11. Lenardo M et al. Mature T lymphocyte apoptosis-immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. *Annu. Rev. Immunol.* 1999; **17**: 221-253.
12. Neurath MF et al. Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol.* 2001; **22**: 21-26.
13. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, Lehr HA, Wirtz S, Becker C, Atreya R et al. CD28-dependant Rac1 activation is a molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Investig* 2003; **111**: 1133-1145.
14. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Interleukin-2 and interferon-gamma secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology* 1993; **78**: 127-131.
15. Plevy SE et al. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J. Immunol.* 1997; **159**: 6276-6282.
16. Boise LH, Noel PJ, Thompson CB. CD28 and apoptosis. *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 620-625.
17. Marinari B et al. Vav cooperates with CD28 to induce NF-kappaB activation via a pathway involving Rac1 and mitogen-activated kinase kinase. *Eur. J. Immunol.* 2002; **32**: 447-456.
18. Gomez M, Tybulewicz V, Cantrell DA. Control of pre T cell proliferation and differentiation by the GTPase Rac1. *Nat. Immunol.* 2000; **1**: 348-352.
19. Joneson T, Bar-Sagi D. Suppression of Ras-induced apoptosis by the Rac GTPase. *Mol. Cell. Biol.* 1999; **19**: 5892-5901.
20. Li B et al. Role of the guanosine triphosphate Rac2 in T helper 1 cell differentiation. *Science.* 2000; **288**: 2219-2222.
21. Williams DA et al. Dominant negative mutation of the hematopoietic-specific Rho GTPase, Rac2, is associated with a human phagocyte immunodeficiency. *Blood.* 2000; **96**: 1646-1654.
22. McGovern DP, Travis SP, Duley J, Shobowale-Bakre M, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology* 2002; **122**: 838-889.

23. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, Martin P, Vierling JM, Geller SA, Targan SR, Poordad FF. 6-thioguanine (6-TG) can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease (IBD) patients. *Gastroenterology* 2003; **125**: 298-303.
24. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz B. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; **111**: 641-649.
25. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-MP in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; **115**: 813-821.
26. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993; **34**: 1081-1085.
27. Mc Grath BP, Ibels LS, Raik E, Hargrave MJ. Erythroid toxicity of azathioprine. Macrocytosis and selective marrow hypoplasia. *Quarterly Journal of Medicine* 1974; **173**: 57-63.
28. Wickramasinghe SN, Dodsworth H, Rault RM, et al. Observations on the incidence and cause of macrocytosis in patients on azathioprine therapy following renal transplantation. *Transplantation* 1974; **18**: 443- 446.
29. Colombel JF, Loftus EJ, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab for Crohn's disease in clinical practice: the Mayo Clinical experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; **126**: 19-31.
30. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Theoret Y, Seidman EG. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-MP therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; **118**: 705-713.
31. Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasiliauskas EA. Preliminary evidence suggests that 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; **122**: 904-915.
32. Tapner MJ, Jones BE, Wu WM, Farrell GC. Toxicity of low-dose azathioprine and 6-mercaptopurine in rat hepatocytes. Roles of xanthine oxidase and mitochondrial injury. *J Hepatol* 2004; **40**: 454-463.

33. Stork LC, Broxson EH, Sather H, Gaynon P, Matloub YH, Yanosfsky R, Sorrell A, Wells L, Masterson M, Hutchinson RJ, Blake M, Sokol RJ. Oral 6-thioguanine causes late onset splenomegaly and portal hypertension in a subset of children with acute lymphoblastic leukemia. *Gastroenterology* 2002; **122A**: T833.
34. Daniel F, Cadranel JF, Seksik P, Marteau P. Azathioprin induced nodular regenerative hyperplasia in IBD patients. *Am. J. Gastroenterology* 2004; in press.
35. Rosenqvist H, Ohrling H, Lagercrantz R, Edling N. Ulcerative colitis and carcinoma coli. *Lancet* 1950; **1**: 906.
36. Edwards FC, Truelove SC. Course and prognosis of ulcerative colitis. Carcinoma of colon. *Gut* 1964; **5**: 15.
37. Macdougall IP. The cancer risk in ulcerative colitis. *Lancet* 1964; **19**: 655.
38. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM et al. Crohn's disease and cancer. *N. Engl. J. Med.* 1973; **289**: 1099.
39. Softley A, Clamp SE, Watkinson G et al. The natural history of inflammatory bowel disease: Has there been a change in the last 20 years? *Scand. J. Gastroenterology Suppl.* 1988; **144**: 20.
40. Richards ME, Rickert RR, Nance FC. Crohn's disease-associated carcinoma: A poorly recognized complication of inflammatory bowel disease. *Ann. Surg.* 1989; **209**: 764.
41. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami Ho. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; **336**: 357.
42. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002; **16**: 1225-1232.
43. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; **343**: 1249-1252.
44. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-MP. *Am. J. Gastroenterology* 1999; **94**: 3248-3253.

45. Kitayama T, Marubayashi S, Hyamizu K, Tashiro H, Ohdan H, Ikeda S, Okimoto T, Okajima M, Kataoka T, Sugino K, Asahara T, Fukuda Y, Dohi K. Allochronic overlapping malignancies after renal transplantation in a patient with p53 Gene mutation: report of a case. *Surg Today* 2004; **34** : 473-476.
46. Perosio PM, Brooks JJ, Saul SH and Haller DG. Primary intestinal lymphoma in Crohn's disease: minute tumor with fatal outcome. *Am. J. Gastroenterology* 1992; **87**: 894-898.
47. Shepherd NA, Hall PA, Williams GT et al. Primary malignant lymphoma of the large intestine complicating chronic inflammatory bowel disease. *Histopathology* 1989; **15**: 325-337.
48. Kelly MD, Stuart M, Tschuchnigg M, Turner J, Tydd T. Primary intestinal Hodgkin's disease complicating ileal Crohn's disease. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1997; **67**: 485-489.
49. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001; **121**: 1080-1087.
50. Loftus EV, Tremaine WJ, Hebermann TM et al. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterology* 1998; **95**: 2308-2312.
51. Persson PG, Karlen P, Bernell O et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994; **107**: 1675-1679.
52. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; **91**: 854-862.
53. Kinlen LJ. Immunologic factors, including AIDS. In: Schottenfeld D, Fraumeni D, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996: 532-545.
54. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; **342**: 1514-1516.
55. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, et al. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1988; **47**: 988-992.
56. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am. J. Med.* 1985; **78**: 44-49.

57. Bouhnik Y, Lemann M and Mary JY et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-MP. *Lancet* 1996; **347**: 215-219.
58. Farrell RJ, Ang Y and Kileen P et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut* 2000; **47**: 514-519.
59. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK and Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; **343**: 1249-1252.
60. Glazier KD, Palance AL, Griffel LH, Das KM. The 10-year-single-center experience with 6-MP in the treatment of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterology* 2005; **39**: 21-26.
61. Kandiel AE, Fraser AJ, Korelitz BI, Brensinger CM and Lewis JD. Azathioprine and 6-MP use for inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of lymphoma. *Gut* 2005; **54**: 1121-1125.
62. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; **97**: 443-446.
63. Scott JR. Fetal growth retardation associated with immunosuppressive drugs. *Obstet Gynecol* 1977; **128**: 668-676.
64. Cimaz R, Meregalli E, Biggioggero M, Borghi O, Tincani A, Motta M, Airo P, Meroni PL. Alterations in the immune system of children from mothers treated with immunosuppressive agents during pregnancy. *Toxicol Lett* 2004; **149**: 155-162.
65. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, Present DH. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 656-661.
66. Committee on drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; **93**: 137-150.
67. Lennard L, Gibson BE, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1993; **69**: 577-579.
68. Lennard L, Rees CA, Lilleyman JS, Maddocks JL. Childhood leukemia: a relationship between intracellular 6-MP metabolites and neutropenia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983; **16**: 358-363.

69. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1025-1030.
70. Rodriguez DB, Mackin A, Easley R, Boyle CR, Hou W, Langston C, Walsh AM, Province MA, McLead HL. Relationship between red blood cell thiopurine methyltransferase activity and myelotoxicity in dogs receiving azathioprine. *J Vet Intern Med* 2004; **18**: 339-345.
71. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, Collie-Duguid ES, Reid DM. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann. Intern. Med.* 1998; **129**: 716-718.
72. Sebbag L, Boucher P, Davelu P, Boissonnat P, Champsaur G, Ninet J, Dureau G, Obadia JF, Vallon JJ, Delaye J. Thiopurine S-Methyltransferase gene polymorphism is predictive of azathioprine-induced myelosuppression in heart transplant recipients. *Transplantation* 2000; **69**: 1524-1527.
73. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine or balsalazide. *Gut* 2001; **49**: 656-64.
74. Dewit O, van Heuverzwyn R, Desager JP, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: an in vivo study in patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002; **16**: 79-85.
75. Chang-Tai Xu, Shu-Yong Meng, Bo-Rong Pan. Drug therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; **10**: 2311-2317.
76. Xin H, Fischer C, Schwab M & Klotz U. Effects of aminosalicylates on thiopurine S-methyltransferase activity: an ex vivo study in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; **21**: 1105-1109.
77. Lennard L, Lilleyman JS. Variable 6-mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1989; **7**: 1816-1823.
78. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: purine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; **46**: 149-154.

79. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman EG. 6-MP metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996; **39**: 401-406.
80. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *GUT* 2001; **48**: 642-646.
81. Gupta P, Gokhale R, Kirschner B. 6-MP levels in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; **33**: 450-454.
82. Mardini HE, Arnold GL. Utility of measuring 6-MMP and 6-TGN nucleotide levels in managing inflammatory bowel disease patients treated with 6-MP in a clinical practice setting. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003; **36**: 390-395.
83. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; **49**: 665-670.
84. Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y, Louis E. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-MP metabolites in Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; **36**: 71-76.
85. Benjamin A, Goldenberg BA, Patricia Rawsthorne RN, Charles N. Bernstein M.D. . The utility of 6-Thioguanine Metabolite Levels in Managing Patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2004; **99**: 1744-48.
86. Satoshi S, Marinaki AM, Arenas M, Fairbanks L, Shobowale-Bakre M, Rees DC, Thein S, Ansari A, Sanderson J, Ronney A, de Abreu, Simmonds AH, Duley JA. *Human Genetics* 2002; **111**: 360-367.
87. Marinaki AM, Ansari A, Duley JA et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). *Pharmacogenetics* 2004; **14**: 181-187.
88. Allorge D, Hamdan R, Broly F, Libersa C, Colombel JF. ITPA genotyping test does not improve detection of Crohn's disease patients at risk of azathioprine/6-MP induced myelosuppression. *Gut* 2005; **54**: 565-568.
89. Present DH, Korelitz BI, Wish N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; **302**: 981-987.
90. Rhodes J, Bainton D, Beck P, et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; **2**: 1273-6.

91. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; **731**: 944-947.
92. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National cooperative Crohn's disease study: Results of the treatment. *Gastroenterology* 1979; **77**: 847-869.
93. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995; **37**: 674-678.
94. Ewe K, Press AG, Singe CC, et al. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; **105**: 367- 372.
95. Klein M, Binder HJ, Mitchell M, et al. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. *Gastroenterology* 1974; **66**: 916-922.
96. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-MP for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; **2**: CD000545.
97. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-MP in Crohn's disease: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1995; **123**: 132-142.
98. Sandborn WJ, Sutherland L, Pearson DC, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission in Crohn's disease. *Cochrane Library* 1999; **1**: 1-15.
99. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *GUT* 1995; **37**: 674-8.
100. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, et al. Lack effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; **117**: 527-535.
101. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-MP and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; **119**: 895-902.
102. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, et al. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am. J. Dig. Dis.* 1975; **20**: 721-726.
103. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; **2**: 955-957.



104. Lecomte T, Contou JF, Beaugerie L, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-MP. *Dis. Colon Rectum* 2003; **46**: 1469-1475.
105. Mc Govern, Dermot PB, Travis, Simon PL. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: **15**: 219-223.
106. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999; **117**: 49-57.
107. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeers P, Present DH, Peppercorn M. Postoperative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial. *Gastroenterology* 1998; **114**: A688.
108. Herrlinger K, Stange EF. Azathioprin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Medizinische Klinik* 2000; **95**: 2201-2206.
109. Lemman M, Bouhnik Y, Colombel J, Duclos B, Soule J, Lerebours E, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled, multicentre, azathioprine withdrawal trial in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; **122**: A23.
110. Elion G. The comparative metabolism of Imuran and 6-MP in man. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1969; **10**: 21.
111. Rayner CK, Hart AL, Hayward CMM, Emmanuel AV, Kamm MA. Azathioprine dose escalation in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004; **20**: 65-71.
112. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. *Gastroenterology* 1992; **102**: 1647-1653.
113. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche JF, Bretagne JF et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity and biological parameters in colonic and ileocolonic Crohn's disease. A multicenter prospective study of 121 cases. *Gut* 1994; **35**: 231-235.
114. D'Haens et al. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest. Endosc.* 1999; **50**: 667-671.
115. Schroll S, Sarlette A, Ahrens K, Manns MP, Goke M. Effects of azathioprine and its metabolites on repair mechanisms of the intestinal epithelium in vitro. *Regul Pept.* 2005; **131**: 1-11.

116. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E and Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; **54**: 237-241.
117. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974; **4**: 627-30.
118. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Am. J. Dig. Dis.* 1975; **20**: 115-120.
119. Pham CQ, Efros CB, Berardi RR. Cyclosporine for severe ulcerative colitis. *Ann. Pharmacother.* 2006; **40**: 96-101.
120. Danalioglu A, Kaymakoglu S, Mungan Z, Karaca C, Demir K, Durakoglu Z, Besisik F, Boztas G, Cakaloglu Y, Okten A. Efficacy of cyclosporin in severe ulcerative colitis attack. *Turk. J. Gastroenterol.* 2002; **13**: 130-133.
121. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, et al. A controlled trial in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; **69**: 96-99.
122. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J Clin Res Ed* 1982; **284**: 1291-1292.
123. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Br. Med. J.* 1992; **305**: 20-22.
124. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J et al. 6-Mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependant inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; **12**: 1227-1233.
125. Ardizzone S, Maconi G, Russo A et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependant ulcerative colitis. *Gut* 2006; **55**: 47-53.
126. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sacher DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory Bowel Dis* 2000; **6**: 8-15.
127. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *GUT* 2002; **50**: 485-489.

## **8. Anhang**

### **8.1. Daten der Patienten mit Morbus Crohn in Remission**

<b>Patientennummer</b>	<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Befall</b>
20	22	Männlich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
190	34	Männlich	Morbus Crohn*	
235	20	Männlich	Morbus Crohn	Kolon
248	21	Männlich	Morbus Crohn	Oberer Gastrointestinaltrakt
23	32	Weiblich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
181	29	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
183	25	Weiblich	Morbus Crohn	Ileocolon
188	18	Weiblich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
196	*	Weiblich	Morbus Crohn	Ileocolon
210	20	Weiblich	Morbus Crohn	Ileocolon
220	48	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
240	22	Weiblich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
246	17	Weiblich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
262	37	Weiblich	Morbus Crohn	Ileocolon

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

<b>Patientennummer</b>	<b>Dosis zur Remissionsinduktion (mg/Tag)</b>	<b>Dosis zur Remissionserhaltung (mg/Tag)</b>	<b>Nebenwirkungen unter Azathioprintherapie</b>	<b>Gewicht (kg)</b>
20	150	100	Keine	80
190	100	50	Keine	70
235	75	75	Keine	77
248	100	100	Keine	68
23	125	125	Keine	60
181	150	150	Keine	63
183	125	125	Keine	80
188	100	100	Keine	60
196	150	125	Keine	79
210	125	100	Keine	55
220	100	100	Keine	71
240	75	50	Keine	57
246	125	75	Keine	85
262	125	100	Leukopenie	70

<b>Patientennummer</b>	<b>Leukozyten nach Eintritt Remission /µl</b>	<b>Neutrophile nach Eintritt Remission (%)</b>	<b>Lymphozyten nach Eintritt Remission (%)</b>	<b>MCV nach Eintritt Remission (fl)</b>	<b>MCV vor Azathioprin (fl)</b>
20	4900	92	6	92	*
190	3800	68	20	97	90
235	5000	76	14	94	*
248	4400	73	15	88	*
23	6700	70	23	94	89
181	*	*	*	*	*
183	6100	81	6	93	88
188	6700	77	10	82	81
196	*	*	*	*	*
210	3500	80	9	94	88
220	10000	72	19	105	99
240	7300	66	22	88	85
246	3100	57	27	95	86
262	2700	65	23	84	*

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

<b>Patientennummer</b>	<b>Steroiddosis vor Azathioprin-Therapie (mg/Tag)</b>	<b>Steroiddosis nach 6 Monaten Therapie (mg/Tag)</b>	<b>Dauer der Azathioprintherapie</b>
20	25	*	*
190	*	*	3 Jahre
235	*	*	4 Jahre
248	30	*	6,5 Jahre
23	60	*	*
181	*	*	5 Jahre
183	20	7,5	3 Jahre
188	30	5	2 Jahre
196	*	*	2 Jahre
210	20	5	2 Jahre
220	5	*	*
240	15	7,5	3 Jahre
246	40	*	6,5 Jahre
262	*	*	3 Jahre

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

## **8.2. Daten der Patienten mit Morbus Crohn nicht in Remission**

<b>Patientennummer</b>	<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Befall</b>
40	23	Männlich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
86	24	Männlich	Morbus Crohn	Kolon
89	19	Männlich	Morbus Crohn	Oberer Gastrointestinaltrakt
91	27	Männlich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
103	*	Männlich	Morbus Crohn	Kolon
148	*	Männlich	Morbus Crohn	Ileokolon
175	18	Männlich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
182	36	Männlich	Morbus Crohn	Ileokolon
187	*	Männlich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
250	11	Männlich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
1	16	Weiblich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
2	24	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
6	29	Weiblich	Morbus Crohn	Oberer Gastrointestinaltrakt
34	16	Weiblich	Morbus Crohn	Ileokolon
65	25	Weiblich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
75	21	Weiblich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
78	23	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
92	25	Weiblich	Morbus Crohn	Ileokolon
104	27	Weiblich	Morbus Crohn	*
143	22	Weiblich	Morbus Crohn	Ileokolon
146	34	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
159	31	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
163	17	Weiblich	Morbus Crohn	Ileokolon
171	21	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
172	27	Weiblich	Morbus Crohn	*
186	*	Weiblich	Morbus Crohn	Terminales Ileum
208	*	Weiblich	Morbus Crohn	Ileokolon
214	22	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
226	35	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
234	*	Weiblich	Morbus Crohn	Kolon
255	*	Weiblich	Morbus Crohn	*

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

Patientennummer	Dosis Azathioprin zur Remissionsinduktion (mg/Tag)	Dosis Azathioprin zur Remissionserhaltung (mg/Tag)	Nebenwirkungen unter Azathioprintherapie	Gewicht (kg)
40	*	*	Pankreatitis	*
86	*	*	Pankreatitis	*
89	*	*	Keine	*
91	*	*	Keine	*
103	*	*	Keine	*
148	*	*	Keine	*
175	*	*	Keine	*
182	*	*	Pankreatitis	*
187	*	*	Pankreatitis	*
250	*	*	Übelkeit/Erbrechen	*
1	*	*	Leukopenie	*
2	*	*	Keine	*
6	*	*	Keine	*
34	*	*	Keine	*
65	*	*	Keine	*
75	*	*	Keine	*
78	125	*	Übelkeit/Erbrechen	69
92	*	*	Keine	*
104	*	*	Keine	*
143	*	*	Keine	*
146	*	*	Keine	*
159	*	*	Keine	*
163	*	*	Pankreatitis	*
171	*	*	Keine	*
172	*	*	Keine	*
186	100	*	Keine	73
208	150	*	Keine	80
214	*	*	Übelkeit/Erbrechen	*
226	100	*	Leukopenie	62
234	150	*	Keine	70
255	75	*	Keine	60

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)



<b>Patientennummer</b>	<b>Leukozyten ohne Eintritt Remission /µl</b>	<b>Neutrophile ohne Eintritt Remission (%)</b>	<b>Lymphozyten ohne Eintritt Remission (%)</b>	<b>MCV (fl) ohne Eintritt Remission; 6 Monate Therapie (fl)</b>	<b>MCV vor Azathioprin (fl)</b>
40	*	*	*	*	86
86	*	*	*	*	79
89	13600	73	9	86	84
91	*	*	*	*	77
103	*	*	*	*	91
148	6700	80	7	93	85
175	4400	84	7	95	84
182	*	*	*	*	78
187	*	*	*	*	*
250	*	*	*	*	81
1	9800	87	11	80	85
2	16800	*	8	83	93
6	*	*	*	*	*
34	6800	83	4	96	91
65	*	*	*	*	*
75	11100	90	4	93	74
78	13600	89	2	81	68
92	*	*	*	*	89
104	*	*	*	*	72
143	*	*	*	*	85
146	7000	73	21	95	85
159	*	*	*	*	90
163	*	*	*	*	*
171	8300	87	10	94	90
172	7000	69	23	100	99
186	5800	76	12	86	75
208	11200	81	*	*	*
214	9500	88	6	86	85
226	2300	71	15	91	*
234	4900	86	5	92	*
255	12700	86	10	100	*

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

<b>Patientennummer</b>	<b>Steroiddosis vor Beginn der Azathioprintherapie (mg/Tag)</b>	<b>Steroiddosis nach 6 Monaten Therapie (mg/Tag)</b>	<b>Dauer der Azathioprintherapie</b>
40	15	20	1 Monat
86	10	*	8 Tage
89	20	15	27 Monate
91	*	*	*
103	5	*	*
148	*	*	*
175	50	*	*
182	30	10	5 Wochen
187	*	*	1 Monat
250	20	*	2 Monate
1	20	*	16 Monate
2	*	6	9 Monate
6	*	*	*
34	30	*	1,5 Jahre
65	*	*	*
75	15	10	2 Jahre
78	50	*	*
92	*	*	*
104	5	*	*
143	10	5	*
146	60	4	*
159	*	*	*
163	5	*	1 Monat
171	30	12,5	10 Monate
172	*	*	19 Monate
186	*	*	*
208	*	*	1 Jahr
214	25	*	3 Monate
226	25	10	5 Jahre
234	*	4	3 Jahre
255	*	5	2 Jahre

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

### **8.3. Daten der Patienten mit Colitis ulcerosa in Remission**

<b>Patientennummer</b>	<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Befall</b>
193	15	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
243	26	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
261	33	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
35	51	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
70	23	Weiblich	Colitis ulcerosa	Links
125	44	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
167	21	Männlich	Colitis ulcerosa	Links
189	21	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
191	27	Männlich	Colitis ulcerosa	Distal
227	21	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
242	*	Männlich	Colitis ulcerosa	Distal
252	13	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
122	34	Männlich	Colitis ulcerosa	Distal

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

<b>Patientennummer</b>	<b>Dosis Azathioprin zur Remissionsinduktion (mg/Tag)</b>	<b>Dosis Azathioprin zur Remissionserhaltung (mg/Tag)</b>	<b>Nebenwirkungen unter Azathioprintherapie</b>
193	25	25	Keine
243	200	150	Keine
261	100	100	Bakterielle Enterocolitis
35	100	100	Thrombozytopenie
70	125	125	Keine
125	125	100	Keine
167	150	150	Leukopenie
189	100	100	Keine
191	100	100	Keine
227	100	100	Keine
242	150	150	Keine
252	150	150	Keine
122	50	25	Keine

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

<b>Patientennummer</b>	<b>Leukozyten nach Eintritt Remission /µl</b>	<b>Neutrophile nach Eintritt Remission (%)</b>	<b>Lymphozyten nach Eintritt Remission (%)</b>	<b>MCV nach Eintritt Remission (fl)</b>	<b>MCV vor Azathioprin (fl)</b>
193	7700	62	30	83	79
243	6700	71	18	87	85
261	6000	71	14	94	85
35	6700	76	16	101	99
70	6300	73	19	94	92
125	*	80	15	95	82
167	3600	*	*	*	*
189	6000	70	18	90	88
191	5500	69	23	103	93
227	4500	60	21	77	89
242	4300	71	15	100	*
252	7800	65	21	94	*
122	5000	61	29	88	79

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

<b>Patientennummer</b>	<b>Steroiddosis vor Beginn der Azathioprintherapie (mg/Tag)</b>	<b>Steroiddosis nach 6 Monaten Therapie (mg/Tag)</b>	<b>Dauer der Azathioprintherapie</b>
193	20	*	7 Monate
243	20	10	7 Jahre
261	20	5	5 Jahre
35	10	*	7 Jahre
70	30	20	*
125	100	20	6 Jahre
167	20	*	*
189	20	*	5 Jahre
191	40	2,5	*
227	24	*	1,5 Jahre
242	*	*	2 Jahre
252	*	*	3 Jahre
122	20	*	2,5 Jahre

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

**8.4. Daten der Patienten mit Colitis ulcerosa nicht in Remission**

<b>Patientennummer</b>	<b>Alter bei Erstdiagnose</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Befall</b>
145	20	Weiblich	Colitis ulcerosa	Links
154	25	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
166	22	Weiblich	Colitis ulcerosa	Backwashileitis
170	*	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
179	37	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
185	29	Weiblich	Colitis ulcerosa	Links
257	24	Weiblich	Colitis ulcerosa	Distal
16	23	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
53	37	Weiblich	Colitis ulcerosa	Total
54	33	Weiblich	Colitis ulcerosa	Links
61	13	Weiblich	Colitis ulcerosa	Backwashileitis
94	30	Weiblich	Colitis ulcerosa	Links
74	39	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
135	26	Männlich	Colitis ulcerosa	Links
136	34	Männlich	Colitis ulcerosa	Links
140	23	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
162	16	Männlich	Colitis ulcerosa	Backwashileitis
165	20	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
209	19	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
211	22	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
236	49	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
241	56	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
258	52	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
8	48	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
37	62	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
59	54	Männlich	Colitis ulcerosa	Total
68	32	Männlich	Colitis ulcerosa	Total

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

<b>Patientennummer</b>	<b>Dosis Azathioprin zur Remissionsinduktion (mg/Tag)</b>	<b>Dosis Azathioprin zur Remissionserhaltung (mg/Tag)</b>	<b>Nebenwirkungen unter Azathioprintherapie</b>
145	150	*	Keine
154	150	*	Keine
166	*	*	Exanthem
170	100	*	Keine
179	*	*	Cholestase
185	125	*	Übelkeit/Erbrechen
257	*	*	Exanthem
16	*	*	Keine
53	*	*	Keine
54	*	*	Übelkeit/Erbrechen
61	*	*	Keine
94	*	*	Keine
74	*	*	Keine
135	200	*	Keine
136	125	*	Keine
140	*	*	Übelkeit/Erbrechen
162	*	*	Keine
165	*	*	Pankreatitis
209	100	*	Leukopenie
211	150	*	Keine
236	150	*	Keine
241	*	*	Keine
258	150	*	Cholestase
8	*	*	Keine
37	*	*	Keine
59	*	*	Leukopenie
68	*	*	Keine

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)



<b>Patientennummer</b>	<b>Leukozyten ohne Eintritt Remission /µl</b>	<b>Neutrophile ohne Eintritt Remission (%)</b>	<b>Lymphozyten ohne Eintritt Remission (%)</b>	<b>MCV (fl) ohne Eintritt Remission; 6 Monate Therapie</b>	<b>MCV vor Azathioprin (fl)</b>
145	*	*	*	*	80
154	6200	86	9	96	87
166	*	*	*	*	99
170	12600	86	6	100	94
179	*	*	*	*	*
185	11300	86	8	91	88
257	*	*	*	*	*
16	6500	73	17	95	83
53	*	*	*	*	84
54	*	*	*	*	97
61	6900	63	25	80	*
94	8300	76	17	103	89
74	*	*	*	*	86
135	*	*	*	*	88
136	*	*	*	*	85
140	*	*	*	*	83
162	*	*	*	*	87
165	*	*	*	*	*
209	6600	83	10	86	86
211	11100	59	19	87	83
236	9200	83	9	110	96
241	9500	86	7	96	83
258	11100	84	8	86	87
8	*	*	*	*	*
37	*	*	*	*	90
59	5900	83	9	100	91
68	*	*	*	*	*

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

<b>Patientennummer</b>	<b>Steroiddosis vor Beginn der Azathioprintherapie (mg/Tag)</b>	<b>Steroiddosis nach 6 Monaten Therapie (mg/Tag)</b>	<b>Dauer der Azathioprintherapie</b>
145	20	2	2 Jahre
154	20	20	11 Jahre
166	10	5	15 Monate
170	20	7	6 Jahre
179	*	*	2 Monate
185	5	4	1 Jahr
257	*	*	*
16	20	*	*
53	10	*	*
54	5	5	*
61	30	*	3 Jahre
94	7,5	*	*
74	*	*	*
135	*	*	*
136	17,5	5	*
140	50	*	2 Monate
162	15	*	*
165	*	*	1 Monat
209	40	5	9 Jahre
211	20	10	2,5 Jahre
236	10	5	5 Jahre
241	15	15	2,5 Jahre
258	30	5	4 Monate
8	*	*	*
37	*	*	4 Monate
59	2,5	*	2 Jahre

\* (Daten konnten nicht erhoben werden)

## **9. Abkürzungsverzeichnis**

- AIDS Acquired Immunodeficiency Syndrome
- APC Antigen-präsentierende Zelle
- 5-ASA 5-Aminosalicylate
  
- CED Chronisch entzündliche Darmerkrankung
- CI Konfidenzintervall
  
- DGVS Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
- DNA Deoxyribonucleic acid
  
- EDV Elektronische Datenverarbeitung
  
- FADD Fas associated protein with death domain
  
- g Gramm
- GOT Glutamat-Oxalacetat-Transferase
- GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase
- GTP Guanosintriphosphat
  
- HPRT Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosylpyrophosphat-Transferase
  
- ICD International Statistical Classification of Diseases
- IMP Inosinmonophosphat
- ITPA Inosin-triphosphat-pyrophosphohydrolase
- i.v. intravenös
  
- kg Kilogramm
- KG Körpergewicht
  
- LFA Lymphocyte function associated antigen
  
- mg Milligramm
- µl Mikroliter
- MCV Mean corpuscular volume
- MHC Major histocompatibility complex
- 6-MMP 6-Methylmercaptopurin
- 6-MP 6-Mercaptopurin
- MRT Magnetresonanztomographie
  
- NNT Number needed to treat
  
- PRPP Phosphoribosylpyrophosphat
- PSC Primär sklerosierende Cholangitis
  
- 6-TGN 6-Thioguaninribonucleotid
- TNF Tumor-Nekrose-Faktor
- TPMT Thiopurinmethyltransferase

## **10. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. C. Folwaczny danke ich für die Bereitstellung des Themas, für die intensive und vorbildliche Betreuung sowie für die konstruktive Kritik und freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation.

Frau Dr. med. Helga Török und Herrn Dr. med. Jürgen Glas danke ich herzlich für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während aller Phasen dieser Arbeit umfassend unterstützt haben.

**11. Lebenslauf**

Name: Jürgen Daczo

Geburtsdatum: 16.12.1977

Geburtsort: Nürnberg

Familienstand: Ledig

Konfession: Römisch - Katholisch

Schulbildung: 1984-1988 Grundschule, München  
1988 -1989 Hauptschule, München  
1989-1998 Wilhelm-Hausenstein-Gymnasium, München

Zivildienst: 1998-1999 Friedel-Eder-Schule für geistig und körperlich behinderte Kinder, München

Hochschulausbildung: 1999-2001 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität Budapest  
2001 Physikum  
2001-2002 Fortführung des Studiums an der TU Dresden  
2002 1.Staatsexamen  
2002-2005 Studium an der LMU München  
2004 2.Staatsexamen  
2004-2005 Praktisches Jahr, München  
2005 3.Staatsexamen

Berufserfahrung: 1999 Studienbegleitender Pflegedienst, Föv.Szent Laszlo Korhaz, Budapest  
2002 Famulatur Chirurgie, Paracelsus-Klinik, München  
2003 Famulatur Innere Medizin ( Schwerpunkt Kardiologie / Pneumologie ), Krankenhaus München Bogenhausen  
2003 Famulatur Allgemeinmedizin, Dr.med. Herbert Ritter  
2004 Famulatur Innere Medizin , Föv.Szent Laszlo Korhaz, Budapest  
2004/2005 Praktisches Jahr, Chirurgie Großhadern, Anästhesie Großhadern, Innere Medizin Großhadern  
2006 Assistenzarzt Allg. Chirurgie Marienhospital Stuttgart

Promotionsarbeit: „Azathioprin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“

Sprachen: Deutsch, Englisch (sehr gut), Ungarisch (gut), Französisch (ausreichend)

Hobbys: Tennis, Fussball, Fitness, Lesen, Musik, Reisen

