

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Gregor

**Retrospektive Analyse des Verlaufs der chronisch  
entzündlichen Darmerkrankung bei immunsuppressiv  
therapierten Patienten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Tobias Christoph Stollwerck  
aus Filderstadt-Bonlanden

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. R. Lamberts

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Jehle

3. Berichterstatter: Professor Dr. K. Dietz

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Beschreibung des Patientenkollektivs</b>	<b>27</b>
3.1.1	Zusammensetzung der Patienten; Geschlechts- und Altersverteilung	27
3.1.2	Zeitraum zwischen Erstmanifestation (EM) und Erstdiagnose (ED)	31
3.1.3	Zeitraum zwischen Erstdiagnose (ED) und Beginn der Therapie mit Azathioprin	33
<b>3.2</b>	<b>Anamnestische Befunde</b>	<b>35</b>
3.2.1	Ausdehnung der Erkrankung bei MC Patienten	35
3.2.2	Verlaufstyp bei MC Patienten	37
3.2.3	Komplikationen bei MC Patienten	39
3.2.4	Extraintestinale Manifestationen	34
3.2.5	Familienbelastung mit CED	43
3.2.6	Medikamente vor Therapiebeginn mit Azathioprin	43
<b>3.3</b>	<b>Azathioprintherapie</b>	<b>45</b>
3.3.1	Indikationen für die Therapie mit Azathioprin	45
3.3.2	Azathioprinindosis	46
3.3.3	Therapiedauer	48

3.3.4	Klinische Parameter	49
3.3.5	CED-spezifische Begleitmedikation	58
3.3.6	Operative Eingriffe unter der Therapie mit Azathioprin	60
3.3.7	Komplikationen unter der Therapie mit Azathioprin	60
3.3.8	Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen unter der Therapie mit Azathioprin	61
<b>3.4</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>62</b>
<b>3.5</b>	<b>Schübe unter der Therapie mit Azathioprin</b>	<b>69</b>
<b>3.6</b>	<b>Steroide</b>	<b>73</b>
<b>3.7</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>82</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>85</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>103</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungen und Tabellen</b>	<b>107</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>111</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>119</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>121</b>

# 1 Einleitung

---

## **Chronisch entzündliche Darmerkrankung – Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa**

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa - stellen eine wichtige medizinische Herausforderung dar. Diese beruht auf der Häufigkeit dieser Erkrankungen, ihrer noch weitgehend ungeklärten Ätiologie und Pathogenese, sowie auf den therapeutischen Problemen bei diesen Krankheiten.

Für die Patienten bringen diese Erkrankungen meist eine schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität mit sich, die von der persönlichen Lebensführung bis zur Integration in der Familie, am Arbeitsplatz und in der Gesellschaft reicht. Sie erfordern eine lange medizinische Betreuung und Therapie. Zusätzlich ist bei diesen Erkrankungen mit Manifestationen an anderen Organsystemen (EIM) und Komplikationen, wie z.B. dem Auftreten von Fisteln, Stenosen und malignen Tumoren zu rechnen.

## **Geschichte der Chronisch entzündlichen Darmerkrankung**

Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sind Erkrankungen des 20. Jahrhunderts. Sie sind jedoch keine vollständig neuen Entitäten. Morgagni beschrieb bereits 1761 erstmals einen Patienten mit „ileal passion“. Im Jahre 1806 fanden Combe und Saunders bei der Autopsie eines Patienten ein verdicktes, deutlich entzündlich verändertes Ileum. Der Patient hatte lebenslang an kolikartigen Unterbauchbeschwerden gelitten [41;46]. Im frühen 19. Jahrhundert wurden in England einige Fälle von Colitis Ulcerosa beschrieben. 1909 fand an der Royal Society of Medicine in London ein Symposium statt, bei welchem 317 Fälle mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung präsentiert wurden [32]. 1932 prägte Dr. Burril B. Crohn den Begriff der „Enteritis regionalis“ für die Erkrankung, die später nach ihm benannt wurde [15]. Aber bereits 1913 berichtete

Kennedy Dalziel von neun Patienten mit einer neuen Erkrankung, die er als „chronische intestinale Enteritis und keine Tuberkulose“ beschrieb [32]. 1960 wurde dann von Lockhart-Mummery und Morson ein Konzept veröffentlicht, das ein Auftreten von Morbus Crohn im gesamten Gastrointestinaltrakt beinhaltet.

## **Epidemiologie**

Die Inzidenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) beträgt in den USA und Westeuropa 2-8 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner. Es gibt einen deutlichen Unterschied in der Inzidenz in Nordeuropa im Vergleich zu Südeuropa. So liegt die Inzidenz der CED in Island bei 24,5, in Deutschland bei 4,2 und in Griechenland lediglich bei 0,9 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die Prävalenz der CED liegt zwischen 34 und 146 Fällen pro 100.000 Einwohner.

Die Inzidenz der CED ist bei den 20-29-jährigen am höchsten. Der Morbus Crohn (MC) tritt bei Frauen etwas häufiger auf als bei Männern. Die Colitis Ulcerosa (CU) ist bei Männern etwas häufiger als bei Frauen.

## **Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie und Pathogenese der CED ist bisher unklar. Es gibt Hinweise, daß genetische Faktoren, sowie Umwelteinflüsse, infektiöse und immunologische Faktoren die Aktivierung des intestinalen Immunsystems und der Epithel- und Gewebszellen triggern. Dies kann als Ergebnis zu der Entstehung der CED führen.

Vererbung:

Das gehäufte Auftreten der CED bei Weißen und Juden und die familiäre Häufung deuten auf eine genetische Prädisposition für die Entwicklung der CED hin [31]. Für die genetische Komponente spricht auch die höhere Inzidenz der CED bei monozygoten Zwillingen [81;82]. In den vergangenen Jahren wurden Kopplungsanalysen bei Familien durchgeführt, bei welchen mehrere Mitglieder eine CED aufwiesen. Für den

MC konnte dabei gezeigt werden, daß bestimmte Regionen der Chromosomen 12 und 16 Gene enthalten, die mit einer statistischen Signifikanz für die Entstehung der CED mitverantwortlich sein können [17;38;70].

Umweltfaktoren:

Für die Bedeutung von Umweltfaktoren bei der Entstehung der CED sprechen vor allem die höhere Inzidenz in hochentwickelten Industrieländern sowie eine erhöhte Inzidenz bei der Stadtbevölkerung gegenüber der Landbevölkerung. Bei der Ernährung wurde der Verzehr von raffiniertem Zucker in einen kausalen Zusammenhang mit der Entstehung der CED gebracht [66]. Ein Beweis für eine mögliche Rolle der Ernährung in der Ätiopathogenese der CED konnte allerdings bisher nicht erbracht werden.

In verschiedenen Studien wurde für Raucher ein höheres Risiko, ein Rezidiv des MC zu erleiden, nachgewiesen. Dagegen zeigte sich bei Rauchern ein geringeres Risiko, ein Rezidiv der CU zu erleiden als bei Nichtrauchern [14;80].

Infektiöse Genese:

Die Tatsache, daß dieser Erkrankung eine chronische Entzündung zugrunde liegt, hat zu einer stetigen Suche nach möglichen infektiösen Ursachen geführt. 1970 führten Experimente an Mäusen von Mitchel und Rees zu Hinweisen auf einen „übertragbaren Faktor“ als Ursache für MC. Da die CED Ähnlichkeiten zu der durch Mycobacterium tuberculosis bei Wiederkäuern verursachten Johne-Krankheit aufweist, wurden Versuche unternommen, Mycobacterium paratuberculosis in der Darmschleimhaut nachzuweisen, was bisher allerdings zu keinen eindeutigen Ergebnissen geführt hat [64]. Wakefield et al. (1995) vermuteten, daß eine persistierende Virusinfektion über eine Schädigung des Kapillarendothels die Entzündung der Darmwand hervorrufen könnte. Als Beweis wurde der Nachweis von masernvirusähnlichen Partikeln im Endothel von vaskulären Läsionen angeführt [86]. Montgomery et al. (1999) beobachteten bei Patienten mit Masern oder Mumps in der frühen Kindheit ein deutlich erhöhtes Risiko, später an MC oder CU zu erkranken [49]. Die Tatsache, daß Maserninfektionen seit der Einführung der Impfung im Jahre 1968 deutlich abgenommen haben, wohingegen die Inzidenz der CED zugenommen hat, spricht allerdings gegen das Masernvirus als pathogenetischen Faktor.

Immunogenese:

Das gute Ansprechen der CED auf Immunsuppressiva, wie z.B. Azathioprin und auf immunmodulierende Substanzen spricht für eine Regulationsstörung der Immunantwort als pathogenetischen Faktor. Die Tatsache, daß völlige Nahrungskarenz und damit möglicherweise Allergenkarrenz sowie gezielte Antibiotikatherapie zu Remission führen können, deutet auf eine zu geringe immunologische Toleranz gegenüber luminalen Antigenen bei Patienten mit CED hin.

## **Pathologie**

Beim Morbus Crohn ist am häufigsten das Ileokolon betroffen. Ebenfalls häufig ist die isolierte Lokalisation im terminalen Ileum oder Kolon. Der Morbus Crohn kann jedoch den gesamten Verdauungstrakt befallen, von der Mundschleimhaut über Ösophagus und Magen bis zum Rektum und Anus. Bei der chronischen Entzündung sind alle Schichten der Darmwand und das Mesenterium, sowie benachbarte Lymphknoten betroffen. Die Entzündung verläuft diskontinuierlich, segmental oder multisegmental. Zwischen entzündeten Segmenten finden sich folglich Abschnitte, welche makroskopisch unauffällig sind. Zunächst finden sich in den entzündeten Darmabschnitten Hyperämien bzw. punktförmige Hämorrhagien mit Schwellung von Darm, Mesenterium und Lymphknoten. Die Darmwand wird in späteren Stadien dicker, starr und lederartig und kann zu fibrotischen Einengungen des Darmlumens führen. In der Folge können fissurale tiefe Ulzerationen entstehen, welche Abszeß- und Fistelbildung begünstigen.

An der Schleimhaut ist häufig das sogenannte Pflastersteinrelief zu erkennen, welches durch Pseudopolypenbildung bedingt ist. Diese Pseudopolypen entstehen durch Regeneration von Mukosainseln in der chronisch ulzerierenden Entzündung.

Ferner können epitheloidzellige Granulome in der Darmwand, sowie in regionalen Lymphknoten auftreten. Sie sind ein typisches Merkmal für den Morbus Crohn, treten jedoch auch bei Darminfektionen z.B. mit *Campylobacter jejuni* auf.



Bei der Colitis Ulcerosa beginnt die Entzündungsreaktion im Rektum und breitet sich meist kontinuierlich nach proximal in das Kolon aus. Wenn die Entzündung nur im Rektum lokalisiert ist, spricht man von einer Proktitis, bei Befall des distalen Kolons spricht man von Linksseitenkolitis. Der Befall des gesamten Kolons wird Pankolitis genannt. Makroskopisch zeigt sich in dem entzündeten Bereich eine ödematöse Schleimhautschwellung. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können einzelne oder konfluierende Erosionen und Ulzera entstehen. Kryptenabszesse treten ebenfalls auf. Als Pseudopolypen werden residuelle Schleimhautinseln zwischen ausgedehnten Ulzera bezeichnet. Nach einem abgelaufenen Schub bleibt oft ein vergrößertes Faltenrelief und eine blasse Schleimhaut zurück. Fibrosen wie beim Morbus Crohn werden kaum beobachtet.

Der Grund für die Entstehung der chronischen Entzündung ist bisher unklar.

Bei CED Patienten kann eine Verschiebung von in der lamina propria lokalisierten Subpopulationen immunglobulinproduzierender B-Zellen bzw. Plasmazellen der Darmschleimhaut (GALT) festgestellt werden. Es kommt zu einer Abnahme der IgA produzierenden Zellen. Dies führt zu einer Verminderung und Veränderung der intestinalen IgA-Antikörperbildung. Beim Gesunden enthalten die gebildeten IgA-Antikörper ein zentrales Polypeptid, die sogenannte J-Kette. Sie ist Voraussetzung für eine gerichtete luminalen Sekretion des Immunglobulins. Diese J-Kette wird bei CED Patienten vermindert exprimiert. Damit kommt es zu einer verminderten transepithelialen Sekretion von IgA-Antikörpern. Vermutlich kompensatorisch werden IgM und IgG produzierende Zellen stimuliert. IgG und IgM aktivieren im Gegensatz zu IgA nun vermehrt auf dem klassischen Wege die Komplementkaskade mit der Folge, daß intestinale Epithelzellen zerstört werden.

Beim akuten Schub des MC oder bei der CU kommt es zu einer erhöhten Konzentration von IgG oder Albumin in der Darmlavage. Dies ist ein Zeichen für eine Permeabilitätsstörung der Darmmukosa. Die Konzentration von Albumin und IgG im Darmlumen korreliert dabei mit dem Ausmaß der makroskopisch erkennbaren Entzündung. Die erhöhte Permeabilität hat Folgen für die intestinale Immunantwort. Antigene werden direkt aufgenommen und von mukosalen Makrophagen den Lamina-

propria-Lymphozyten präsentiert. Dies führt durch die MHC-Klasse-II-Moleküle auf den Makrophagen zu einer bevorzugten Aktivierung von CD4-positiven T-Zellen (T-Helferzellen) und zu einer Abschwächung der Supprimierenden Wirkung der CD8-positiven T-Zellen (T-Suppressorzellen). Dies wurde durch zellbiologische Experimente von Kuhn et al. (1993) bei CED Patienten belegt [42] und scheint zu einem Toleranzverlust gegenüber Antigenen der intestinalen Flora im entzündlich veränderten Darmabschnitt zu führen.

Durch Versuche an Mäusen konnte die Bedeutung des Gleichgewichts von TH1 und TH2 in der Schleimhaut aufgezeigt werden. TH1-Zellen produzieren Interleukin-2 (IL-2), Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ) und Tumornekrosefaktor-Beta (TNF- $\beta$ ). Sie sind die Hauptmediatoren der zellulären Immunität. TH2-Zellen produzieren IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13. Sie sind die wesentlichen Mediatoren der humoralen Immunität. Während die TH1-Zellen vor intrazellulären Pathogenen schützen, wehren TH2-Zellen extrazelluläre Mikroorganismen ab. Dies ermöglicht die Abwehr von Infektionen. Bei Mäusen mit einer durch Genveränderungen hergestellten IL-2-Defizienz (und damit TH1-Defizienz) kam es zum Ungleichgewicht zwischen TH1 und TH2 und damit zum Überwiegen der TH2-Immunantwort. Bei Mäusen mit IL-10-Defizienz (TH2-Defizienz) überwog die TH1-Immunantwort. Die IL-10-defizienten Mäuse erkrankten an einer dem Morbus Crohn ähnlichen chronischen Enterokolitis, während die IL-2-defizienten Mäuse an einer der Colitis Ulcerosa ähnlichen Kolitis erkrankten [42;68]. Durch molekularbiologische und immunologische Untersuchungstechniken konnte bei MC Patienten im Gegensatz zu CU Patienten das TH1-typische Zytokin IFN- $\gamma$  in erhöhter Konzentration in den entzündlich veränderten Darmabschnitten nachgewiesen werden. Bei CU Patienten war dagegen das TH2-typische Zytokin IL-5 signifikant erhöht [25;54]. Dies spricht für ein Ungleichgewicht von TH1 und TH2 bei der Immunantwort bei CED Patienten. Während bei MC Patienten die TH1-Immunantwort zu überwiegen scheint, scheint bei CU Patienten die TH2-Immunantwort zu überwiegen.

## **Klinik und Verlauf**

Morbus Crohn:

Beim MC kommt es zu einer diskontinuierlich segmental auftretenden granulomatösen Entzündung, die bis in die tiefen Wandschichten reicht. Dabei kann der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen sein. Die Krankheit verläuft in Schüben. Es treten Schmerzen häufig im rechten Unterbauch auf, sowie Durchfälle (meist ohne Blut), Fieber, Gewichtsverlust und extraintestinale Symptome. Je nach Lokalisation der Erkrankung und Ausmaß der Entzündung kann das klinische Bild des MC sehr unterschiedlich sein [20;28;75]. Nach den Leitlinien der DGVS (1997) werden folgende klinische Erscheinungsbilder unterschieden:

Akuter Schub (leicht, mittelschwer, schwer): Definiert durch klinische Symptomatik und Laborwerte (BSG, CRP, Hb, Hkt, Thrombozyten, Leukozyten)

Chronisch aktiver Verlauf: Persistenz der Symptome über 6 Monate mit anhaltend pathologischen Laborwerten.

Steroidabhängiger Verlauf: Eine bestimmte Steroiddosis ist notwendig um den Patienten in Remission zu halten.

Steroidrefraktärer Verlauf (Steroidresistenz): keine zufriedenstellende klinische Besserung trotz anhaltend hochdosierter Steroidgabe.

Remission: Normalisierung der klinischen Symptomatik, Normalisierung der Laborwerte.

Neben dieser Einteilung nach Aktivität der Erkrankung kann man je nach aufgetretenen Komplikationen verschiedene weitere Verlaufstypen unterscheiden:

Chronisch entzündlicher Verlauf: Chronische Entzündungsaktivität ohne Auftreten von Komplikationen.

Fistulierend: Fistelbildungen im Verlauf der Erkrankung.

Stenosierend: Stenosen im Verlauf der Erkrankung.

Die „Vienna-Classification“ der MC Subtypen stellt hierzu eine aktuelle ausführliche Einteilung dar [26]. 24 mögliche Subtypen können dabei unterschieden werden:

**Tabelle 1.** Vienna Classification

---

Alter bei Diagnose	A1	< 40 Jahre
	A2	≥ 40 Jahre
Lokalisation	L1	Terminales Ileum
	L2	Kolon
	L3	Ileokolon
	L4	Oberer Gastrointestinaltrakt
Verhalten	B1	keine Komplikationen
	B2	Stenosen
	B3	Fisteln, Abszesse

---

Ein entzündlicher Schub kann anhand klinischer Kriterien allein nicht eindeutig von der Remission abgegrenzt werden, da auch bei unauffälligem klinischen Befund und weitgehend normalen Laborparametern, endoskopisch und histologisch möglicherweise eine deutliche Entzündungsaktivität nachgewiesen werden kann. So fand Cellier et al. (1994) in seiner prospektiven Studie auch nur eine schwache Korrelation zwischen endoskopischem Bild und klinischer Symptomatik [11]. Es wurde mehrfach versucht, durch Entwicklung eines Aktivitätsindex, die quantitative Erfassung der Entzündungsaktivität zu ermöglichen. Das Ziel war dabei, so die therapeutischen Maßnahmen zu objektivieren [29;37]. Der Schweregrad der Erkrankung wird heute u.a. mit Hilfe des CDAI-Index (Crohn's Disease Activity Index) angegeben, der 1976 von Best et al. entwickelt wurde. Beim CDAI-Index werden Stuhlfrequenz, Grad der Bauchschmerzen, Allgemeinbefinden und andere mit MC assoziierte Symptome, sowie Untersuchungsbefunde mit einem Punktwert versehen und mit einem Bewertungsfaktor multipliziert. Die Summe zeigt die Aktivität der Erkrankung an. Es kann nicht vorhergesehen werden, wann nach einer Remissionsphase ein Schub auftritt. Belastende und lebensverändernde Ereignisse können jedoch zur Auslösung eines Rezidives beitragen. Ungefähr 10% der Patienten haben einen kontinuierlich entzündlichen Verlauf, bei 35% der Patienten ist die Erkrankung nur intermittierend aktiv und bei 45%

der Patienten ist der Morbus Crohn 5-10 Jahre nach Erstdiagnose klinisch inaktiv [6,19].

#### Colitis Ulcerosa:

Bei der Colitis Ulcerosa kommt es zu einer diffusen kontinuierlichen Entzündung der Kolonschleimhaut mit Ausbildung von Ulzerationen. Während beim MC in der Regel die gesamte Darmwand von der Entzündung betroffen ist, ist bei der CU nur die Mukosa und Submukosa involviert. Die Erkrankung beginnt meist distal im Rektum und breitet sich nach proximal im Kolon aus. Symptome der in Schüben verlaufenden Krankheit sind blutig-schleimige Durchfälle, z.T. krampfartige Bauchschmerzen, evtl. subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust und extraintestinale Symptome. Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung bei Patienten mit Colitis Ulcerosa, kann das Scoringssystem von Rachmilewitz verwendet werden [62]. Dabei werden sowohl die klinische Aktivität, als auch das endoskopische Bild berücksichtigt. Der Verlauf kann auch bei der Colitis Ulcerosa sehr unterschiedlich sein. Dieser ist vor allem abhängig von der Lokalisation der Erkrankung (Ausbreitung) zum Zeitpunkt der Erstmanifestation. Eine Proktitis als Erstmanifestation bleibt meist auch im weiteren Verlauf auf das Rektum beschränkt und führt in der Regel zu leichteren Beschwerden. Eine Pankolitis als Erstmanifestation nimmt häufiger einen schweren Verlauf. Nach Untersuchungen von Farmer und Langholz zeigt sich bei 40% der CU Patienten ein intermittierender Verlauf und bei 5-15% der CU Patienten ein chronisch aktiver Verlauf. Lediglich 5% der CU Patienten haben einen fulminanten Verlauf, einhergehend mit Fieber und Hämorrhagien. Als Komplikationen können toxisches Megakolon und Darmperforationen auftreten [21;43].

## **Extraintestinale Manifestationen**

Die Prävalenz extraintestinaler Manifestationen liegt für MC Patienten bei 21% und für CU Patienten bei 24% [48].

Verschiedene Organe können betroffen sein:

Hepatobiliäres System: Es tritt v.a. Fettleber, primär sklerosierende Cholangitis und Gallensteinbildung auf. Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) zeigt sich durch Juckreiz, sowie Anstieg der Cholestaseenzyme. Bei der endoskopischen retrograden Cholangiographie zeigen sich perlschnurartige Gangunregelmäßigkeiten. Infolge der PSC kann eine biliäre Zirrhose und das Cholangiokarzinom entstehen.

Haut: Krankheitsmanifestationen an der Haut sind Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum. Daneben treten Exantheme meist als Therapiefolge, besonders bei Salazosulfapyridinbehandlung auf.

Augen: Entzündliche Augenveränderungen wie Episkleritis, Uveitis und Konjunktivitis.

Gelenke: mit zunehmender Häufigkeit treten entzündliche Gelenkveränderungen (Arthritiden, Sacroileitis, ankylosierende Spondylitis) auf.

Ferner können Vaskulitiden, sowie Erkrankungen der Niere als extraintestinale Manifestationen der CED auftreten.

Das Risiko für die Karzinomentstehung ist v.a. bei lang andauernden Krankheitsverläufen erhöht. Bei CU korreliert es mit dem Ausmaß der Kolonbeteiligung.

## **Diagnostik**

Leitbefunde der CED sind rezivierend wässrig-blutig-schleimige Durchfälle mit kolikartigen Bauchschmerzen. Nach Ausschluß infektiöser Ursachen und digitaler rektaler Untersuchung sollte eine Rektoskopie und Kolo-Ileoskopie mit Biopsieentnahme durchgeführt werden. Weitere Diagnostische Maßnahmen sind Sonografie zum eventuellen Nachweis von umschriebenen Wandverdickungen und Abszessen, sowie Röntgenaufnahmen des Dünndarmes (Enteroklysma nach Sellink vor allem bei MC) und gegebenenfalls Gastroskopie bei Verdacht auf MC. Desweiteren

können laborchemische Untersuchungen (Leukozyten, Thrombozyten, CRP, BSG, Anämiezeichen) Hinweise auf die Aktivität des entzündlichen Prozesses geben. Allerdings ist keine diagnostische Maßnahme allein ausreichend sensitiv und spezifisch um die Diagnose des MC oder der CU eindeutig sicherzustellen. Selbst unter Einschluß aller diagnostischen Möglichkeiten ist in 10% der Fälle eine sichere Differenzierung zwischen beiden Erkrankungen nicht möglich (Colitis Indeterminata) oder die anfängliche Diagnose muß später korrigiert werden [84].

Eine Möglichkeit zur weiteren Differenzierung zwischen MC und CU stellt die Bestimmung der Autoantikörper pANCA (perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) und ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae- Antikörper) im Serum dar. Erhöhte pANCA-Werte finden sich bei 60% der Patienten mit CU [3;18;72], erhöhte ASCA-Werte finden sich bei 80% der MC Patienten [71;73]. Allein ist keiner dieser beiden Tests ausreichend sensitiv oder spezifisch um die Diagnose MC von der Diagnose CU abzugrenzen. In Kombination steigt die Sensitivität und Spezifität sowie der positive Vorhersagewert jedoch deutlich an, so daß ein eindeutiger klinischer Nutzen entsteht. Ein positiver pANCA-Wert bei negativem ASCA-Wert hat eine Spezifität von 97% für die Diagnose UC, ein positiver ASCA-Wert bei negativem pANCA-Wert hat eine Spezifität von 97% für die Diagnose MC [61;65].

## **Therapie**

Ziel einer Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist es die Balance des Immunsystems wieder herzustellen, also einen akuten Schub in Remission zu bringen und das Auftreten eines Rezidives zu verhindern. Eine Heilung kann durch operative Maßnahmen beim Morbus Crohn nicht erreicht werden und bei der Colitis Ulcerosa nur unter Inkaufnahme des Verlusts des Kolons. Daher spielt die konservative Therapie nach wie vor eine zentrale Rolle in der Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung.

Therapie des Morbus Crohn:

Die Therapie des MC richtet sich nach der Aktivität der Erkrankung. Die Standardtherapie wurde 1996 im Rahmen einer Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen überarbeitet [74].

**Tabelle 1.** Therapie des Morbus Crohn nach den DGVS-Leitlinien 1997.

---

Schub mittlerer Aktivität (CDAI 150-300)
systemische Kortikosteroide per os („Akutphasentherapie“ 40-60 mg), Budesonid
Aminosalicylate hoch dosiert
Kombination von Kortikosteroiden und Aminosalicylaten möglicherweise von Vorteil
Schub hoher Aktivität (CDAI >300)
systemische Kortikosteroide per os, ggf. i.v.
mit/ohne Aminosalicylate
Schub mit Fisteln
Kortikosteroide systemisch, per os, ggf. i.v.
Azathioprin und Metronidazol
kein Einsatz von CD4- oder TNF-Antikörpern bzw Heparinderivaten
Rezidivierende akute Schübe ohne Remission
Immunsuppressiva
primär: Azathioprin/6-Mercaptopurin
sekundär: Methotrexat
Steroidrefraktärer Verlauf
Azathioprin
Remissionserhaltung/postoperative Rezidivprophylaxe
Mesalazin

---

Absolute Indikationen zur chirurgischen Therapie sind freie Perforationen des Intestinums und die intestinale Obstruktion (Darmverschluss) durch (sub)totale Stenose eines befallenen Darmabschnitts. Relative Indikationen sind das Auftreten von enteralen



Fisteln, Blutungen oder intraperitonealen Abszessen. In der Regel werden entzündliche Darmabschnitte sparsam reseziert. Bei kurzen Darmstenosen kann eine Strikturoplastik sinnvoll sein, um ausgedehnte Resektionen zu vermeiden. Enterale Fisteln werden mitsamt der betroffenen Darmabschnitte reseziert. Gelegentlich kann die Anlage eines Ileostomas sinnvoll sein, um anschließend eine konsequente medikamentöse Therapie einzuleiten und ausgedehnte Resektionen zu vermeiden.

Therapie der Colitis Ulcerosa:

Die Therapie der CU richtet sich nach Schweregrad, Verlauf und Ausdehnung der Erkrankung.

Bei einem leichten bis mäßiggradigen Schub kommen Aminosalicylate zum Einsatz. Bei Begrenzung des Befalls auf das Rektum werden sie als Suppositorien gegeben, bei einem Befall bis zur linken Kolonflexur werden Klysmen verabreicht. Bei unzureichendem Ansprechen auf Aminosalicylate kann das topische Steroid Budesonid eingesetzt werden. Es hat den Vorteil gegenüber systemischen Steroiden, daß nach Leberpassage nur etwa 10% der Dosis die systemische Zirkulation erreichen [30]. Die Lokalisation der Wirkung liegt allerdings vorrangig im Ileocoecbereich. Dies schränkt die Einsetzbarkeit bei der CU ein. Bei Pancolitis werden zusätzlich Aminosalicylate per os eingesetzt.

Bei schweren Schub stehen die systemischen Steroide im Vordergrund der Therapie. Sie können bei distaler Kolitis als Klysmen oder Schaum verabreicht werden, bei subtotaler oder Pancolitis per os oder i.v. („Akutphasentherapie“, 60 mg Prednison). Zusätzlich können Aminosalicylate eingesetzt werden.

Beim fulminanten Verlauf kommen systemische Steroide i.v. und transrektal zum Einsatz. Zusätzlich kann die parenterale Ernährung und i.v.-Gabe von Antibiotika und/oder Ciclosporin A erforderlich werden.

Zur Remissionserhaltung werden primär Aminosalicylate eingesetzt (Rezidivprophylaxe).

Bei Patienten mit chronisch aktiver Erkrankung (z.B. steroidabhängiger Verlauf) kommen neben Aminosalicylaten und Steroiden Azathioprin oder Methotrexat zum Einsatz [24].

Akute Operationsindikationen bei CU Patienten sind fulminante Kolitis mit Sepsis, toxisches Megakolon, Perforation, sowie schwere Blutung. Häufig wird eine subtotale Kolektomie mit Belassen des Rektumstumpfes und endständigem Ileostoma durchgeführt. Relative Operationsindikationen sind schwere, rezidivierende Schübe, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, lokale oder systemische Komplikationen, sowie Kontraindikationen gegen medikamentöse Langzeittherapie. Da Teilresektionen wegen hoher Rezidivraten unbefriedigend sind, wird in der Regel eine Proktokolektomie durchgeführt, durch welche eine Heilung erreicht wird. Die ileoanale Pouch-Operation ist kontinenzhaltend. Unter Erhaltung des Sphinkterapparates wird dabei nach Entfernung der Rektumschleimhaut ein Dünndarmbeutel mit der anokutanen Grenze verbunden.

Neue Therapieansätze:

TNF-Alpha wird bei Entzündungsreaktionen von mononukleären Zellen und T-Zellen produziert. Sie finden sich bei MC Patienten und möglicherweise auch bei CU Patienten in erhöhten Konzentrationen im Blut [4]. In einer Studie von Targan et al. (1997) konnten durch TNF-Alpha-Antikörper-Gabe wesentlich mehr MC Patienten in Remission gebracht werden als in der Placebogruppe [78].

Methotrexat wirkt ebenfalls immunsuppressiv. In der Studie von Feagan et al. (1995) wurden 39% der MC Patienten durch Gabe von Methotrexat in Remission gebracht gegenüber 19% in der Placebogruppe [22]. Die Rezidivrate nach Gabe von Methotrexat ist allerdings mit 60% nach zehn Monaten Therapie sehr hoch [44].

Tacrolimus und Mycophenolat werden bei Organtransplantationen eingesetzt. In Studien konnten Patienten, welche nicht auf Azathioprin und / oder Steroide angesprochen hatten, durch Gabe von Tacrolimus in Remission gebracht werden. Gleichzeitig wurde eine remissionserhaltende Wirkung festgestellt [23;51].

Cyclosporin eignet sich besonders zur Remissionsinduktion bei CU Patienten mit fulminantem Verlauf, zur Remissionserhaltung scheint es dagegen weniger geeignet zu sein [45;77]. V.a. auf Grund der Nebenwirkungen bei der im Vergleich zur Transplantation hohen erforderlichen Dosis zur Remissionserhaltung bei der CED ist Cyclosporin nicht zu tolerieren.

In aktiven Krankheitsphasen kommen also vor allem systemische Steroide zur Anwendung, bei nicht zu hoher Krankheitsaktivität topische Steroide und Aminosalicylate. Versagen diese Therapieprinzipien, kommt vor allem bei chronisch entzündlichen oder steroidabhängigen Verläufen das Immunsuppressivum Azathioprin zum Einsatz [24].

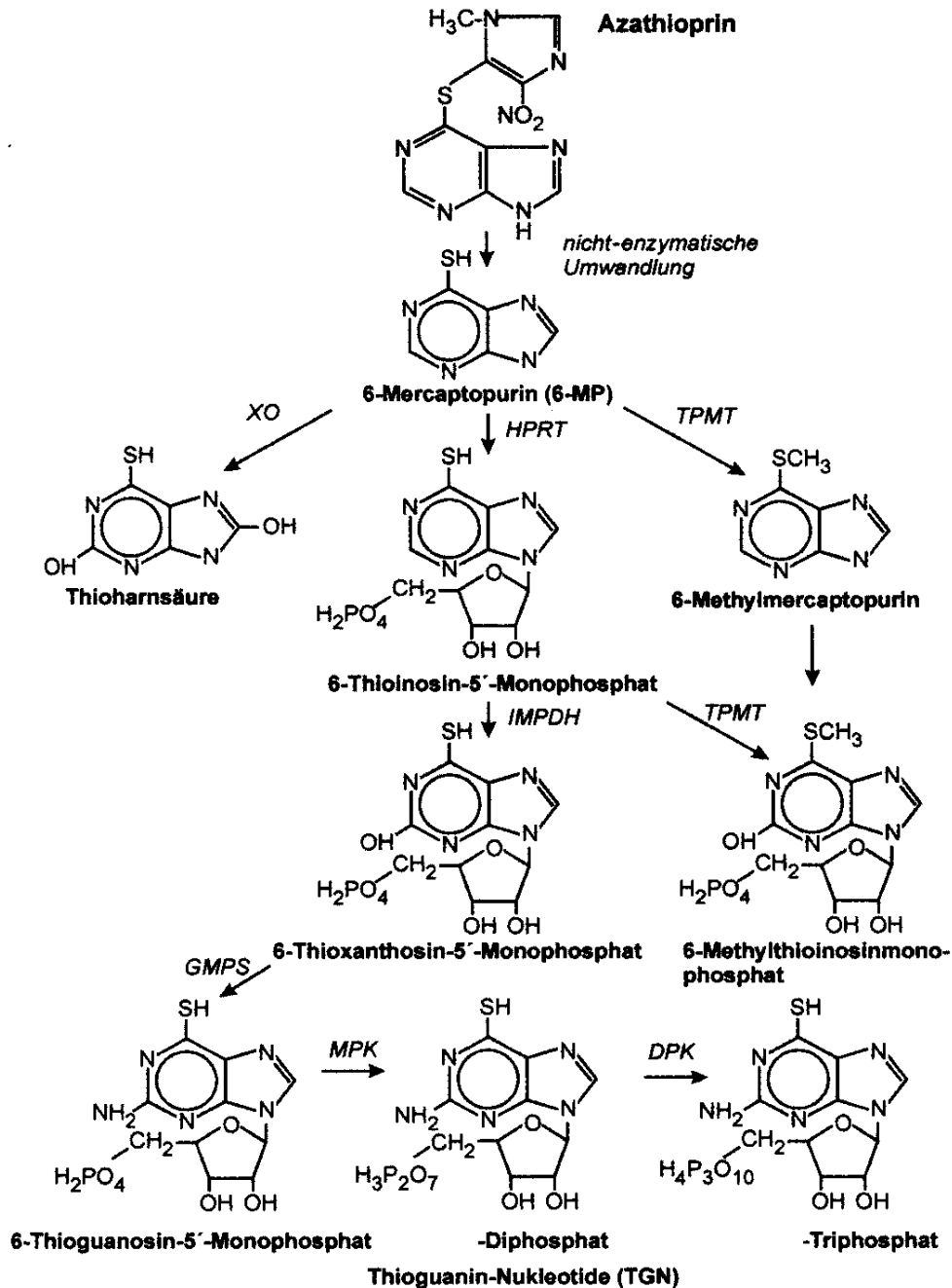
## **Azathioprin**

Der Wirkstoff Azathioprin wurde 1959 erstmals synthetisiert und als 6-(1-Methyl-4-nitro-5-imidazolyl)-Mercaptopurin bezeichnet. Als Nitro-Imidazolderivat des 6-Mercaptopurins ist es ein Antimetabolit, der in die Purinbiosynthese eingreift. Nach Absorption wird er im Organismus fast vollständig (88%) in seine aktive Form, das 6-Mercaptopurin, umgewandelt. Die intrazellulär gebildeten Metabolite des 6-Mercaptopurins sind in der Lage, die Glutamin-5-phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase und so den ersten Schritt der Purinbiosynthese zu hemmen. Ferner hemmen sie die Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH) und die Adenylsuccinatsynthetase, d.h. die Umwandlung von Inosinmonophosphat (IMP) in Guanosin- bzw. Adenosinmonophosphat [1]. Durch den Purinmangel sind auch DNA- und RNA-Synthese reduziert. Das ribosylierte Mercaptopurin wird zu 30% in die DNA eingebaut und kann so zu Basenfehlpaarungen führen.

Über die reduzierte DNA- und RNA-Synthese kommt es zu einer verminderten Zellteilung, Proliferation und Aktivierung immunkompetenter Zellen und damit zu einer Hemmung des Immunsystems.

Der Abbau von Azathioprin erfolgt vor allem in Leber und Niere. Das Enzym Thiopurinmethyltransferase (TPMT) ist wesentlich an der Inaktivierung der aktiven 6-Mercaptopurin-Metabolite beteiligt. Ferner sind Xanthinoxidase und Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase-Katalase bei den Azathioprin-abbauenden Prozessen von Bedeutung. Bei dem Enzym TPMT besteht ein genetischer Polymorphismus. Durch Transversion von Guanin zu Cytosin im Codon 80 der DNA kommt zum Austausch der Aminosäure Alanin durch Prolin und dadurch zur Bildung von TPMT mit stark

verminderter Enzymaktivität. Die Folge ist, daß sich die TPMT-Aktivitäten zwischen einzelnen Patienten stark unterscheiden können.



**Abbildung 1.** Stoffwechselwege des Azathioprin ( nach Cuffari et al. 1996 [16])

TPMT=Thiopurinmethyltransferase, XO=Xanthinoxidase, HPRT=Hypoxanthinphosphoribosyltransferase, IMPDH=Inosinmonophosphatdehydrogenase, GMPS=Guanosinmonophosphatsynthetase, MPK=Monophosphatkinase, DPK=Diphosphatkinase.

Bereits 1951 wurde der Azathioprinmetabolit 6-Mercaptopurin erstmals synthetisiert und bei Patienten mit Leukämie eingesetzt. Azathioprin kam zunächst bei Nierentransplantierten zum Einsatz. Erste Berichte über die Anwendung von Azathioprin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stammen aus den 60er Jahren und gehen zurück auf eine Beschreibung der Behandlung bei Patienten mit Colitis Ulcerosa [5]. Es folgten Studien, die zeigten, daß es nach Erreichen der Remission bei Patienten unter Azathioprin möglich war, die remissionserhaltende Steroiddosis zu reduzieren [40;63]. 1969 wurde die erste Behandlung mit Azathioprin bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben [8].

Inzwischen wurde viel Erfahrung bei der Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit Azathioprin gesammelt [7;13;52]. In der Evidenzbasis zur Azathioprintherapie bei CED von Herrlinger und Stange (2000) werden als Indikationen Steroideinsparung bei Steroidabhängigkeit, Behandlung von Fisteln und Remissionserhaltung angegeben. Für die Azathioprintherapie bei CU Patienten gibt Herrlinger und Stange Steroidreduktion bei Steroidabhängigkeit und Remissionserhaltung an [36].

Laut L. R. Sutherland kann es besonders in frühen Krankheitsphasen durchaus sinnvoll sein, schon initial aggressiver vorzugehen und direkt eine immunsuppressive Therapie zu starten, um den Teufelskreis zwischen Entzündungsreaktion und Gewebeschädigung zu durchbrechen [85].

### **Ziel dieser Arbeit**

Bei dieser Arbeit wurde der Einsatz von Azathioprin bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung in einer Spezialambulanz für CED am Universitätsklinikum Tübingen untersucht und die Ergebnisse mit publizierten Studien verglichen. Dabei wurde sowohl die Beschreibung des Krankheitsverlaufs vor, als auch unter der Therapie mit Azathioprin durchgeführt und ein Vergleich der Steroiddosis und Schubhäufigkeit vor und unter der Therapie angestellt. Zusätzlich wurde Art und Häufigkeit von aufgetretenen Nebenwirkungen beschrieben. Ziel der Arbeit ist es, zu

untersuchen, inwieweit der Einsatz von Azathioprin bei den CED Patienten zu einem steroideinsparenden Effekt geführt hat und über welchen Zeitraum ein solcher steroideinsparender Effekt nachweisbar ist.

## 2 Material und Methodik

---

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankenunterlagen von 108 Patienten mit CED ausgewertet, welche im Verlauf ihrer Erkrankung eine Azathioprintherapie erhalten hatten. Sie stellen eine Untergruppe dar aus insgesamt 478 Patienten mit CED, die im Zeitraum von Januar 1998 bis Juli 1999 in der gastroenterologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Universität Tübingen betreut wurden.

Einschluß in die retrospektive Verlaufsanalyse fanden alle CED Patienten, die mindestens ein Jahr mit Azathioprin behandelt wurden, sofern die Therapie nicht auf Grund von Nebenwirkungen früher abgesetzt werden mußte (11 Patienten wurden zwar mit Azathioprin behandelt, hatten jedoch einen Verlauf von weniger als einem Jahr und wurden daher nicht in die Analyse aufgenommen).

Die Erfassung der Variablen erfolgte PC-gestützt aus den ambulanten und stationären Krankenakten in der gastroenterologischen Ambulanz über ein Eingabefenster, welches mit dem Programm Access (Microsoft) erstellt wurde. Die Variablen wurden anschließend anonymisiert und für die statistische Analyse in das Programm Jump (JMP Version 4 SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) übertragen und ausgewertet. Die JMP-Software wurde mir freundlicherweise von der Abteilung Innere Medizin III der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung gestellt. Des weiteren wurden die Programme Word 7.0 (Microsoft) und Excel 5.0 (Microsoft) benutzt.

## **Die Krankenakten**

Aus dem Archiv der Universitätsklinik Tübingen konnten für alle Patienten ambulante Krankenakten angefordert werden. Hatten die Patienten stationäre Aufenthalte in der Inneren Abteilung der Universitätsklinik Tübingen, so wurden die stationären Krankenakten zur Ergänzung ebenfalls angefordert.

Als Datenquellen dienten aus den Krankenakten Anamnese- und Befunderhebungsbogen, Laborblätter, dokumentierte Untersuchungsergebnisse und Arztbriefe.

### **Erfasste Daten:**

**Name**

**Vorname**

**Geburtsdatum:** Tag, Monat, Jahr

**Geschlecht:** männlich, weiblich

**Diagnose:** Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Colitis Indeterminata.

**Primärdiagnose:** Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Colitis Indeterminata.

**Datum der Erstmanifestation:** Tag, Monat, Jahr. Wenn der Tag der Erstmanifestation nicht bekannt war, wurde der 1. des Monats eingetragen, wenn der Monat der Erstmanifestation nicht bekannt war, wurde der 1. Januar des Jahres eingetragen.

**Datum der Erstdiagnose:** Tag, Monat, Jahr. Wenn der Tag der Erstdiagnose nicht bekannt war, wurde der 1. des Monats eingetragen, wenn der Monat der Erstdiagnose nicht bekannt war, wurde der 1. Januar des Jahres eingetragen.



**Lokalisation der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose:** oberer Gastrointestinaltrakt, Duodenum, Dünndarm, Ileokolon, Kolon/Rektum.

**Lokalisation der Erkrankung vor Therapiebeginn mit Azathioprin:** oberer Gastrointestinaltrakt, Duodenum, Dünndarm, Ileokolon, Kolon/Rektum. Maßgeblich war die letzte endoskopische Untersuchung vor Beginn der Azathioprintherapie.

**Durchgeführte Operationen:** Art der Operation: Dünndarmsegmentresektion, Ileocecalresektion, Ileohemikolektomie, Hemikolektomie, Anastomosennachresektion, sonstige Operationen. Datum: Tag, Monat, Jahr

**Verlaufstyp:** Chronisch entzündlich, fistulierend, stenosierend, fistulierend/stenosierend. Wenn der Verlaufstyp nicht in der Akte dokumentiert war, wurde trotzdem ein Verlaufstyp eingetragen, wenn dieser eindeutig aus den Verlaufsbögen ersichtlich war.

**Komplikationen:** Fistel, Stenose, Abszeß, Perforation.

**Extraintestinale Manifestationen:** Leber, Auge, Gelenke, Sacroileitis, Haut.

**Familienbelastung mit CED:** Angaben zur CED-spezifischen Familienanamnese

**CED-spezifische Medikamente:** Steroide systemisch, Steroide topisch, Aminosalizylate, Antibiotika, Cyclosporin.

**Anzahl der Schübe im Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin:** Eingeschlossen wurden alle Schübe, die mit einer Akutphasentherapie mit Steroiden behandelt wurden.

**Anzahl der Schübe im letzten Jahr vor Therapiebeginn mit Azathioprin:** Eingeschlossen wurden alle Schübe, die mit einer Akutphasentherapie mit Steroiden

behandelt wurden. Krankheitsschübe zu Beginn der Azathioprintherapie wurden ebenfalls eingeschlossen.

**Steroiddosis:** Mittlere Steroiddosis in Prednisolonäquivalenten pro Tag im Jahr vor Therapiebeginn mit Azathioprin

**Azathioprintherapie:**

**Beginn der Therapie:** Tag, Monat, Jahr

**Indikation:** Verlauf steroidabhängig, steroidresistent, fistulierend, steroidabhängig und fistulierend, Prophylaxe, sonstige Indikationen.

**Ende der Therapie:** Tag, Monat, Jahr

**Grund für Beendigung der Therapie:** Nebenwirkungen, sonstige Gründe (Remission, Kinderwunsch etc.)

**Schübe unter der Therapie:** Tag, Monat, Jahr des Auftretens

**Zeitpunkt des ersten Schubes nach Beendigung der Therapie:** Tag, Monat, Jahr

**Extraintestinale Manifestationen:** ja/nein

Unter der Therapie mit Azathioprin wurden zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie, nach 3- und 6 Monaten, nach einem Jahr und danach jährlich folgende Daten erfasst:

**Azathiopridosis:** mg/Tag

**Körpergewicht:** kg

**Stuhlfrequenz:** Anzahl pro Tag

**Stuhlkonsistenz:** geformt, ungeformt, wechselnd geformt und ungeformt, flüssig

**Stuhlbeimengungen mit Schleim:** ja/nein

**Stuhlbeimengungen mit Blut:** ja/nein

**Bauchschmerzen:** ja/nein

**Bauchkrämpfe:** ja/nein

**Blutwerte:** Entzündungswerte (BSG, CRP), Leukozyten, Lymphozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Eisen, Leberwerte (AP,  $\gamma$ GT, GPT), Pankreaswerte (Amylase, Lipase), Nierenwert (Kreatinin)

**Aufgetretene Nebenwirkungen:** Beschreibung mit Angabe von dokumentiertem Zeitpunkt (Tag, Monat, Jahr).

**Steroiddosis:** mg Prednisolonäquivalent pro Tag

**CED spezifische Begleitmedikation:** Steroide topisch, Aminosalizylate

**Operationen:** Beschreibung mit Angabe von dokumentiertem Zeitpunkt (Tag, Monat, Jahr).

**Komplikationen:** Fistel, Abszeß, Stenose, Perforation. Angabe von dokumentiertem Zeitpunkt (Tag, Monat, Jahr).

### **Allgemeine Problematik:**

Zum Abschluß dieses Kapitels möchte ich noch auf die systembedingte grundsätzliche Problematik bei retrospektiven Studien hinweisen, die besagt, daß auch die besten statistischen Methoden qualitative Schwächen des empirischen Materials nicht ausblenden können. Sachs (1997) setzt bei seiner allgemeinen Kritik an retrospektiven Studien am Ausgangsmaterial der statistischen Analyse an. Er sagt, retrospektive Studien litten unter unvollständigen Daten und massivem Confounding (Verzerrung der Beziehung zwischen Exponiertheit und Krankheit durch Vermengung von Einflußgrößen und Störgrößen) [36].

Die Qualität von retrospektiven Analysen wie der vorliegenden Arbeit wird zwangsläufig bestimmt durch die Qualität der vorhandenen, dokumentierten Daten aus den verschiedenen Quellen der Klinik.

Ferner sollte darauf hingewiesen werden, daß das Krankengut einer Klinik keine Zufallsstichprobe darstellt, da Patienten unterschiedliche Chancen haben, aufgenommen zu werden. Da also Selektionsfaktoren vorliegen, handelt es sich bei dem Patientengut um eine Klumpenstichprobe. Folglich können die Ergebnisse dieser Studie nicht ohne weiteres auf alle Patienten übertragen werden, bei welchen eine CED vorliegt und eine Azathioprintherapie durchgeführt wird. Exakte Schlußfolgerungen sind nur bezüglich der gastroenterologischen Spezialambulanz des Universitätsklinikums Tübingen möglich [36].

Eine weitere Einschränkung besteht bei retrospektiven Analysen: Es werden nur Daten untersucht, welche deutlich nach der Untersuchung bzw. Therapie im Archiv vorgefunden werden. Die Wahrscheinlichkeit, daß Patienten nicht erfaßt werden oder daß Datensätze unvollständig sind, ist wesentlich größer als bei einer prospektiven Studie, bei welcher der Untersucher bereits während der Behandlung anwesend ist und

unabhängig von der klinikeigenen Dokumentation darauf achten kann, daß alle benötigten Daten erhoben werden. Bei einer prospektiven Studie ist der Aufwand allerdings deutlich größer und im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit nicht über den hier retrospektiv erfaßten Zeitraum ausdehnbar. Die Zahl der Patienten mit CED und Azathioprintherapie ist relativ klein, so daß die Auswertung des Patientengutes innerhalb eines Jahres nur eingeschränkte Aussagen zuließe.



## 3 Ergebnisse

---

Das Kapitel „Ergebnisse“ gliedert sich in mehrere Teile. Zu Beginn wird ein Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs gegeben und die dokumentierten anamnestischen Befunde, wie Ausdehnung der Erkrankung und Verlaufstyp, dargestellt. Danach wird der Verlauf der Azathioprintherapie beschrieben. Aufgetretene Nebenwirkungen unter der Therapie mit Azathioprin, der Verlauf der Schubhäufigkeit vor und unter der Therapie mit Azathioprin, sowie Angaben zur Steroidtherapie vor und unter der Therapie mit Azathioprin werden in weiteren Unterkapiteln dargestellt. Am Ende des Kapitels erfolgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

#### 3.1.1 Zusammensetzung der Patienten; Geschlechts- und Altersverteilung.

##### Anzahl der Patienten:

In der gastroenterologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Universität Tübingen wurden im Zeitraum von Januar 1998 bis September 1999 insgesamt 478 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) betreut. Folgende Diagnosen waren gestellt: Morbus Crohn (MC) bei 362 (76%), Colitis Ulcerosa (CU) bei 102 (21%) und Colitis Indeterminata (CI) bei 14 Patienten (3%).

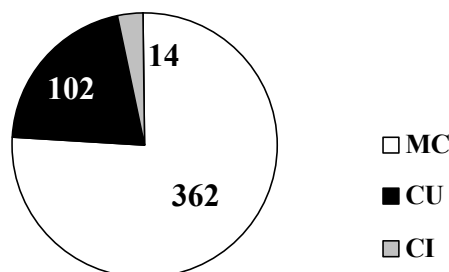


Abbildung 1. CED Patienten in Tübingen

Von den 478 in Tübingen betreuten CED Patienten wurden 108 im Verlauf ihrer Erkrankung mit Azathioprin behandelt und in diese Verlaufsanalyse aufgenommen. 77 (72%) hatten Morbus Crohn, 22 (20%) Colitis Ulcerosa und 9 (8%) Colitis Indeterminata.

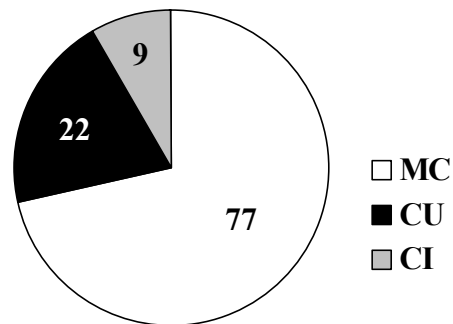


Abbildung 2. CED Pat. mit Azathioprin behandelt

### Primärdiagnose/Diagnose:

Als Primärdiagnose wurde bei 69 Patienten Morbus Crohn angegeben, bei 27 Patienten Colitis Ulcerosa und bei 12 Patienten Colitis Indeterminata. Bei 95 Patienten (88%) wurde eine korrekte Primärdiagnose gestellt. Das waren 97% der MC Patienten (67), 70,4% der CU Patienten (19) und 75% der CI Patienten (9). Im weiteren Verlauf wurden 13 Diagnosen (12%) korrigiert: 2 von 69 MC nach CU (2,9%), 8 von 27 CU nach MC (29,6%), 2 von 12 CI nach MC (16,7%) und 1 von 12 CI nach CU (8,3%).

### Geschlecht:

Insgesamt wurden die Verläufe von 57 Männern (53%) und 51 Frauen (47%) analysiert

Bei der Gruppe der MC Patienten waren es 36 Männer (47%) und 41 Frauen (53%), bei der Gruppe der CU Patienten 16 Männer (73%) und 6 Frauen (27%) und bei der Gruppe der CI Patienten 5 Männer (56%) und 4 Frauen (44%).

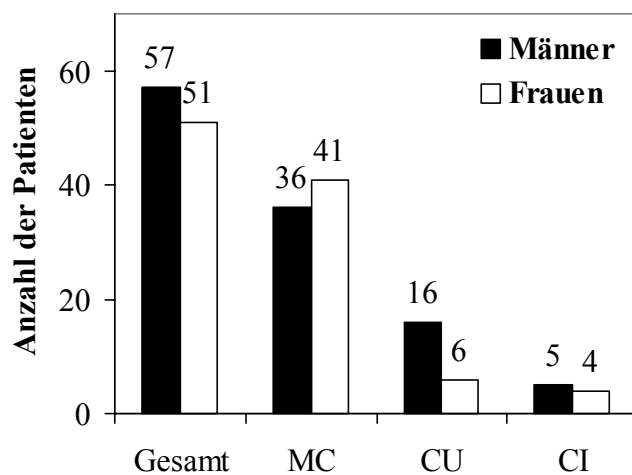


Abbildung 3. Geschlechtsverteilung



### Alter bei Erstdiagnose:

Die Patienten wiesen bei Erstdiagnose einen Altersmedianwert von 24,5 Jahren auf (MC Patienten 23 Jahre, CU Patienten 27 Jahre, CI Patienten 29 Jahre), das niedrigste Alter betrug 12,5 Jahre, das höchste Alter lag bei 63,2 Jahren (Range 50,7 Jahre). Die Altersgruppe der 21-30 jährigen stellte mit 39% der Fälle die größte Untergruppe dar, gefolgt von den 11-20 jährigen (36,2%) und den 31-40 jährigen (11,4%).

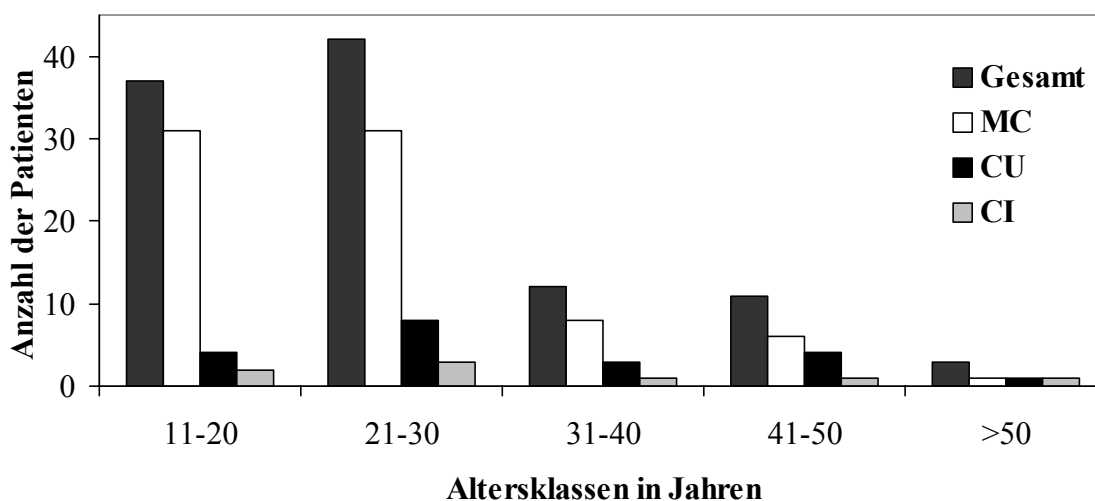


Abbildung 4. Altersverteilung bei Erstdiagnose

Tabelle 1. Altersverteilung bei Erstdiagnose in Jahren

	Gesamt	MC	CU	CI
Mittelwert	27	25,5	30,6	32,4
Median	24,5	23,3	26,9	29,1
Minimum	12,5	12,5	13,4	18,4
Maximum	63,2	63,2	54,5	54,8
Range	51	50,7	41,1	36,4

### Alter bei Beginn der Therapie mit Azathioprin:

Zu Beginn der Therapie mit Azathioprin wiesen die Patienten einen Altersmedianwert von 35 Jahren auf (MC Patienten 35 Jahre, CU Patienten 35 Jahre, CI Patienten 36,4 Jahre), das niedrigste Alter betrug 16,7 Jahre, das höchste Alter lag bei 70,3 Jahren (Range 53,6 Jahre). Die Altersgruppe der 21-30 jährigen stellte mit 34,3% der Fälle die größte Untergruppe dar, gefolgt von den 31-40 jährigen (29,6%) und den 41-50 jährigen (18,5%).

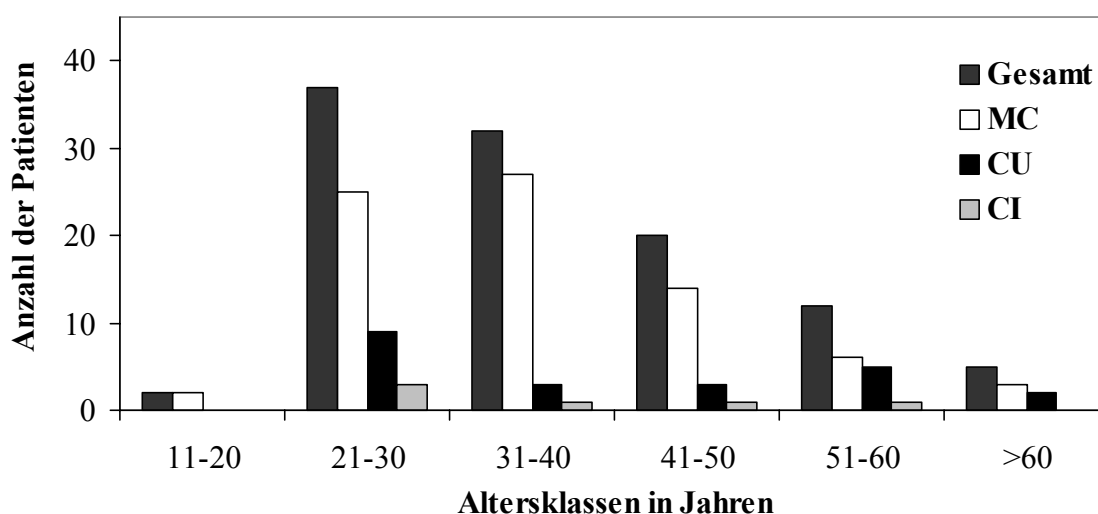


Abbildung 5. Altersverteilung bei Therapiebeginn

Tabelle 2. Altersverteilung bei Beginn der Azathioprintherapie in Jahren

	Gesamt	MC	CU	CI
<b>Mittelwert</b>	37,8	37,2	40,2	37,3
<b>Median</b>	35	35	35	36,4
<b>Minimum</b>	16,7	16,7	21,1	24,3
<b>Maximum</b>	70,3	70,3	66,7	56,3
<b>Range</b>	53,6	53,6	45,6	32

### 3.1.2 Zeitraum zwischen Erstmanifestation (EM) und Erstdiagnose (ED)

Die mittlere Zeitdauer zwischen EM und ED betrug 33 Monate, die höchste Zeitdauer betrug 17 Jahre, bei 15 Patienten wurde die ED in Zusammenhang mit der EM gestellt.

Bei den MC Patienten war die mittlere Zeitdauer mit 41 Monaten höher als bei den CU Patienten (15 Monate) und CI Patienten (7 Monate).

Um zu untersuchen, ob in jüngerer Vergangenheit in kürzerer Zeit nach Auftreten der Erstmanifestation die Erstdiagnose gestellt wurde, als in länger zurückliegender Vergangenheit, wurde das Patientenkollektiv in zwei nach Zeitpunkt der Erstmanifestation gerichtete Untergruppen geteilt. Bei 50 Patienten lag die EM zwischen 1. Januar 1966 und 31. Dezember 1989. Hier betrug die mittlere Zeitdauer zwischen EM und ED 43 Monate (41 MC Patienten 49 Monate, 8 CU Patienten 19 Monate, 1 CI Patient 0 Monate). Bei 19 Patienten lag die EM zwischen 1. Januar 1990 und 1. Januar 1998. Hier betrug die mittlere Zeitdauer zwischen EM und ED nur noch 7 Monate (10 MC Patienten 7 Monate, 4 CU Patienten 5 Monate, 5 CI Patienten 8 Monate).

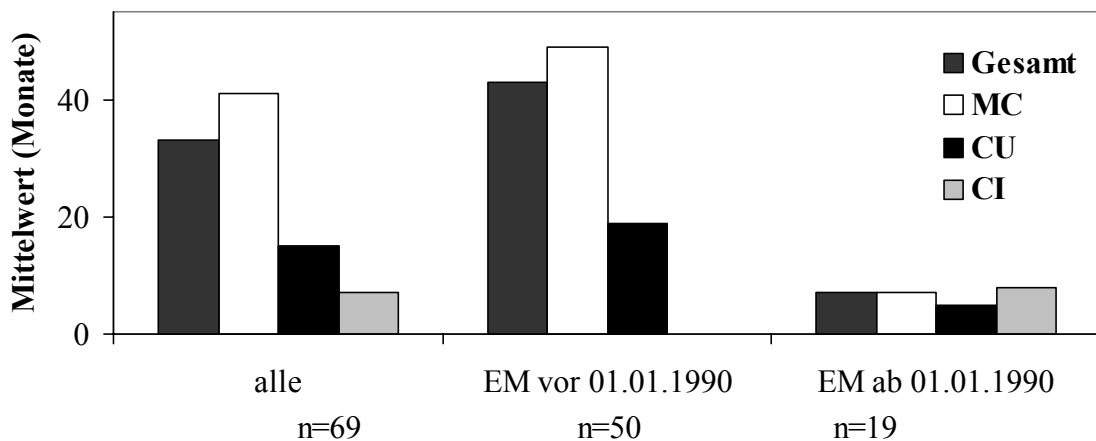


Abbildung 6. Zeitraum Erstmanifestation bis Erstdiagnose

**Tabelle 3.** Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose in Jahren. (Bei allen Patienten und bei zwei Untergruppen, gebildet nach Zeitpunkt der Erstmanifestation)

		<b>Gesamt</b>	<b>MC</b>	<b>CU</b>	<b>CI</b>
<b>alle</b>	Mittelwert	2,76	3,38	1,22	0,57
	Median	0,83	1,08	0,25	0,13
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	17	17	7,58	2,5
	Range	17	17	7,58	2,5
	Anzahl	69	51	12	6
	<b>EM vor 01.01.1990</b>	Mittelwert	3,58	4,05	1,61
Median		1,83	2,5	0,67	
Minimum		0	0	0	
Maximum		17	17	7,58	
Range		17	17	7,58	
Anzahl		50	41	8	1
<b>EM ab 01.01.1990</b>		Mittelwert	0,58	0,6	0,42
	Median	0,25	0,41	0,21	0,25
	Minimum	0	0	0	0
	Maximum	2,5	2,5	1,25	2,5
	Range	2,5	2,5	1,25	2,5
	Anzahl	19	10	4	5

### 3.1.3 Zeitraum zwischen Erstdiagnose (ED) und Beginn der Therapie mit Azathioprin

Die mittlere Zeitdauer zwischen ED und Therapiebeginn mit Azathioprin lag bei 10,64 Jahren, die höchste Zeitdauer war 41 Jahre, die niedrigste Zeitdauer lag bei 2 Monaten. Bei den MC Patienten war die mittlere Zeitdauer mit 11,7 Jahren höher als bei den CU Patienten (8,82 Jahre) und CI Patienten (5 Jahre). Um zu untersuchen, ob in jüngerer Vergangenheit in kürzerer Zeit als in länger zurückliegender Vergangenheit nach Erstdiagnose die Indikation für die Therapie mit Azathioprin gestellt wurde, wurde das Patientenkollektiv in zwei nach Zeitpunkt der Erstdiagnose gerichtete Untergruppen geteilt.

Bei 67 Patienten lag die ED zwischen 1. Januar 1957 und 31. Dezember 1989. Hier betrug die mittlere Zeitdauer zwischen ED und Therapiebeginn mit Azathioprin 14,8 Jahre. Bei 38 Patienten lag die ED zwischen 1. Januar 1990 und 1. Juli 1998. Hier betrug die mittlere Zeitdauer zwischen ED und Therapiebeginn mit Azathioprin nur noch 3,2 Jahre.

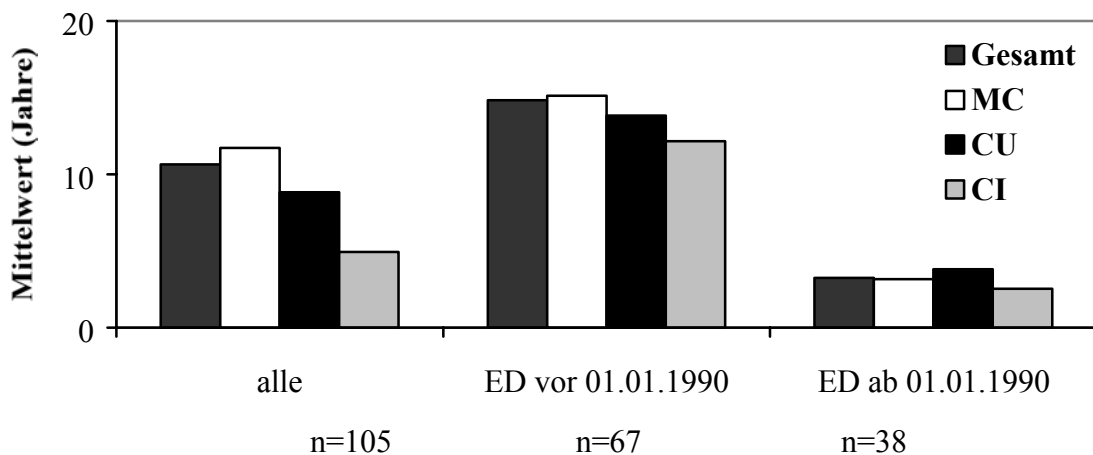


Abbildung 7. Zeitraum zwischen ED und Therapiebeginn mit Azathioprin

**Tabelle 4.** Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin in Jahren. (Bei allen Patienten und bei zwei Untergruppen, gebildet nach Zeitpunkt der Erstdiagnose)

		<b>Gesamt</b>	<b>MC</b>	<b>CU</b>	<b>CI</b>
<b>alle</b>	Mittelwert	10,6	11,7	8,8	4,9
	Median	8,4	10	5,8	3
	Minimum	0,16	0,16	1,28	0,53
	Maximum	40,8	40,8	30,1	12,9
	Range	40,7	40,7	28,8	12,4
	Anzahl	105	77	20	8
	<b>ED vor 01.01.1990</b>	Mittelwert	14,8	15,1	13,8
Median		14,1	14,6	11,5	12,2
Minimum		1,02	1,02	5,29	11,39
Maximum		40,8	40,8	30,1	12,9
Range		39,8	39,8	24,8	1,6
Anzahl		67	55	10	2
<b>ED ab 01.01.1990</b>		Mittelwert	3,2	3,2	3,8
	Median	2,8	2,8	3,4	1,9
	Minimum	0,16	0,16	1,28	0,53
	Maximum	8,4	8,4	7,9	6,6
	Range	8,3	8,3	6,6	6,1
	Anzahl	38	22	10	6

## 3.2 Anamnestische Befunde

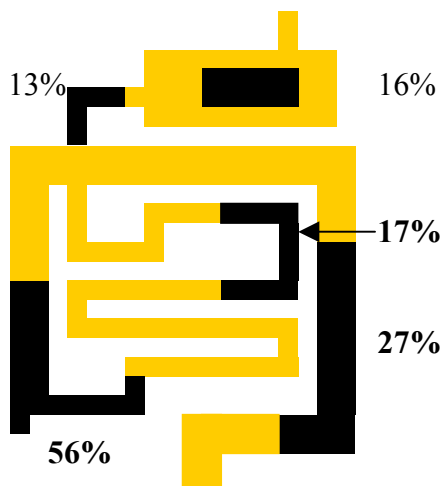
### 3.2.1 Ausdehnung der Erkrankung bei MC Patienten

#### Lokalisation:

Bei 13 (17%) lag die Primärlokalisierung im Dünndarm, bei 43 (56%) im Ileokolon und bei 21 (27%) im Kolon/Rektum. Zusätzlich war bei 12 Patienten der obere Gastrointestinaltrakt betroffen (16%) und bei 10 Patienten das Duodenum (13%). Vor Beginn der Therapie war bei 6 (8%) der Dünndarm, bei 47 (61%) das Ileokolon und bei 24 (31%) das Kolon betroffen. Zusätzlich war bei 4 Patienten der obere Gastrointestinaltrakt betroffen (5%) und bei 3 Patienten das Duodenum (4%).

In dem Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Beginn der Therapie (10,6 Jahre) zeigt sich also eine Zunahme der Manifestationen im Bereich distaler Darmanteile und eine Abnahme im Bereich proximaler Darmanteile.

#### Lokalisation bei Erstdiagnose:



#### Lokalisation vor Azathioprintherapie:

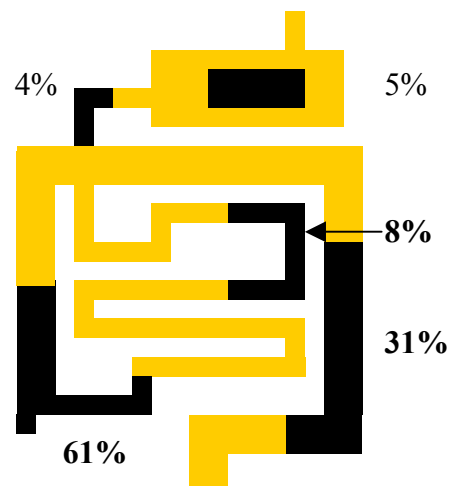


Abbildung 8. Lokalisation

### Operationen:

Im Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin wurden insgesamt 50 Patienten (65%) in Zusammenhang mit ihrer Grunderkrankung am Darm operiert. Insgesamt eine Operation wurde durchgeführt bei 20 Patienten (26%), 2 Operationen bei 19 Patienten (25%), 3 Operationen bei 8 Patienten (10%) und 4 Operationen bei 3 Patienten (4%).

Die erste Operation nach Erstdiagnose erfolgte im Mittel nach 4,76 Jahren, die zweite Operation nach 9,23 Jahren, die dritte Operation nach 16,47 Jahren und die vierte Operation nach 24,78 Jahren.

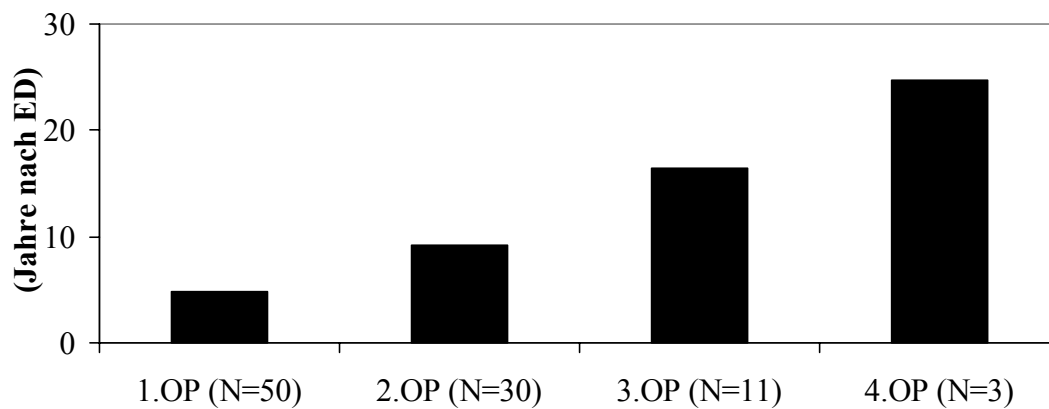


Abbildung 9. Operationszeitpunkt

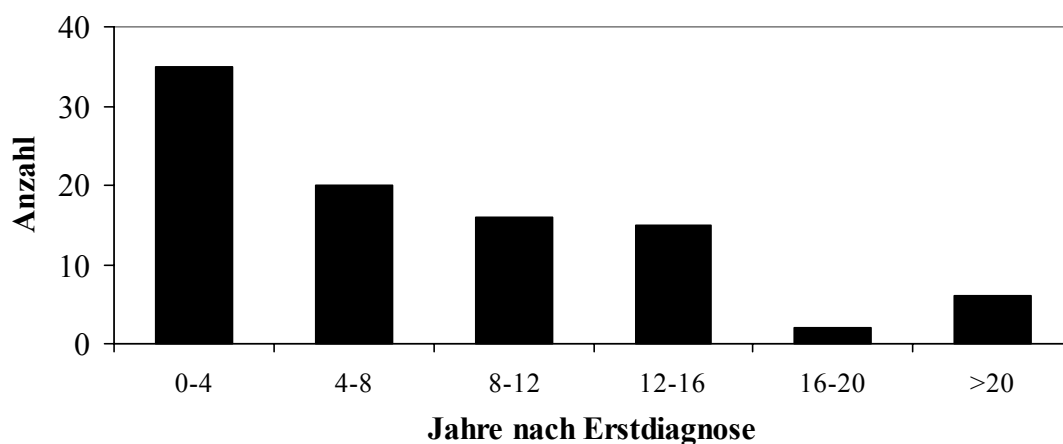


Abbildung 10. Anzahl der Operationen



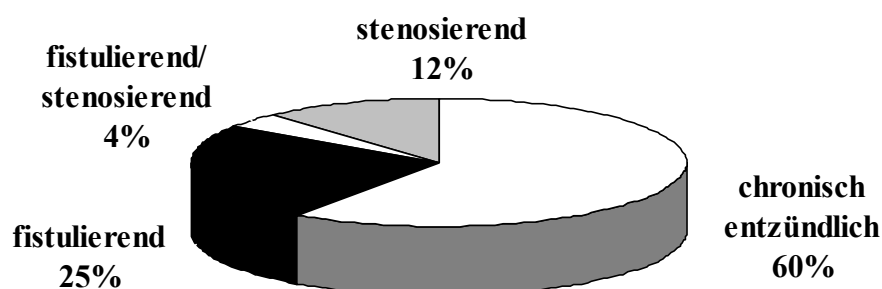
Insgesamt wurde bei 9 Patienten eine Dünndarmsegmentresektion durchgeführt, bei 15 Patienten eine Ileocoecalresektion, bei 10 Patienten eine Ileohemikolektomie, bei 6 Patienten eine Hemikolektomie, bei 12 Patienten eine Kolektomie, bei einem Patient eine Appendektomie, bei einem Patienten eine Sigmasegmentresektion und bei einem Patienten eine Rektumextirpation. Bei 14 Patienten erfolgten 39 Anastomosennachresektionen.

Betrachtet man die Änderung der Lokalisation der Erkrankung und die erfolgten Darmresektionen, so zeigt sich, daß bei 52 Patienten in dem Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin zusätzliche oder neue Krankheitslokalisationen aufgetreten sind (67,5%), bei 17 Patienten hat sich die Lokalisation der Erkrankung nicht geändert (22,1%) und bei 8 Patienten hat sich die Ausdehnung reduziert (10,4%). (Änderung der Ausdehnung bei den einzelnen Patienten in **Tabelle 5.** im Anhang).

### 3.2.2 Verlaufstyp bei MC Patienten

#### Verlaufstyp:

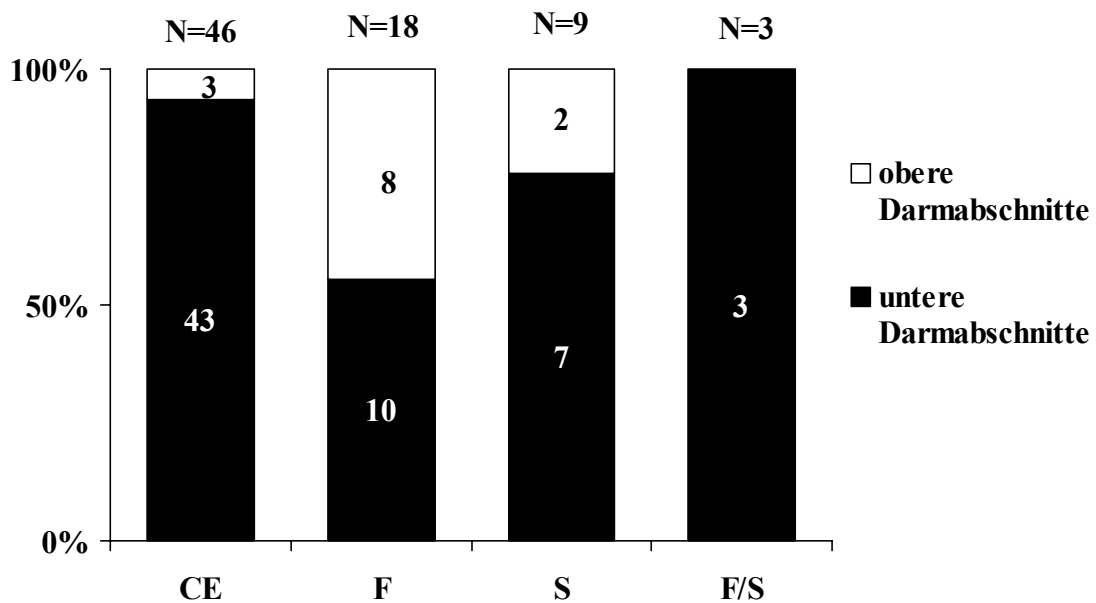
Der Verlauf der Erkrankung war bei 46 Patienten chronisch entzündlich (59,7%), bei 19 Patienten fistulierend (24,7%), bei 9 Patienten stenosierend (11,7%) und bei 3 Patienten fistulierend und stenosierend (3,9%).



**Abbildung 11.** Verlaufstyp

### Lokalisationen des MC bei den einzelnen Verlaufstypen:

Bei 93,5% der MC Patienten ( 43 von 46) mit chronisch entzündlichem Verlauf waren überwiegend untere Darmabschnitte (Ileokolon oder Kolon) betroffen, bei Patienten mit fistulierendem Verlauf waren obere- (44,4%) und untere Darmabschnitte (55,6%) ähnlich betroffen (8 bzw. 10 von 18), bei stenosierendem Verlauf waren vor allem untere Darmabschnitte betroffen (77,8%, 7 von 9) und bei Patienten mit stenosierendem/ fistulierendem Verlauf waren in allen Fällen untere Darmabschnitte betroffen (100%).



**Abbildung 12.** Lokalisationen des MC bei den einzelnen Verlaufstypen: CE=chronisch entzündlich, F=fistulierend, S=stenosierend, F/S= fistulierend/stenosierend

### 3.2.3 Komplikationen bei MC Patienten

Bei 62 von 77 Morbus Crohn Patienten (80,5%) sind im Verlauf der Erkrankung vor Beginn der Azathioprintherapie Komplikationen aufgetreten. 45 von diesen Patienten hatten Fisteln, 44 Stenosen, 36 Abszesse und 3 eine Perforation des Darmes.

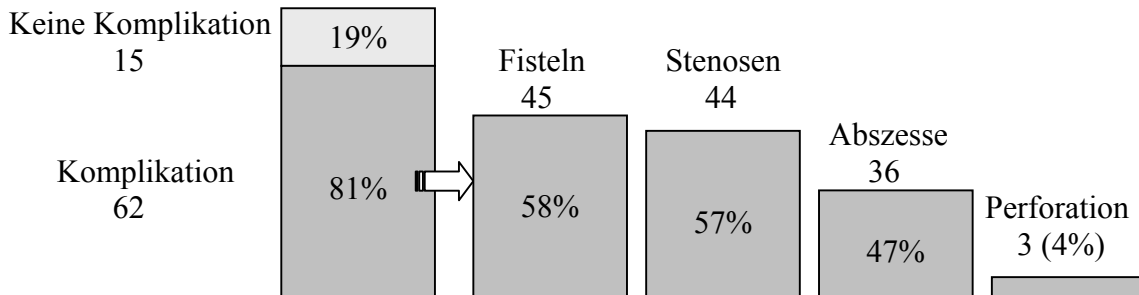


Abbildung 13. Komplikationen

Bei den einzelnen Verlaufstypen zeigte sich folgende Verteilung:

Von den 46 Patienten mit chronisch entzündlichem Verlauf hatten 31 (67%) mindestens eine Komplikation. Stenosen, Fisteln und Abszesse traten mit leicht abnehmender Häufigkeit auf (41%, 37%, 33%) und nur bei einem Patient kam es zu einer Perforation des Darmes (2%). Bei den Patienten mit fistulierendem, stenosierendem und fistulierend/stenosierendem Verlauf traten in fast allen Fällen auch die nicht Verlaufstyp bestimmenden Komplikationen auf.

Tabelle 6. Komplikationen nach Verlaufstyp

	CE (n=46) n / %	F (n=19) n / %	S (n=9) n / %	F/S (n=3) n / %
<b>Fisteln</b>	17 / 37	19 / 100	6 / 67	3 / 100
<b>Stenosen</b>	19 / 41	14 / 74	9 / 100	3 / 100
<b>Abszesse</b>	15 / 33	17 / 89	1 / 11	3 / 100
<b>Perforationen</b>	1 / 2	2 / 11		

CE=chronisch entzündlich, F=fistulierend, S=stenosierend,

F/S= fistulierend/stenosierend

### 3.2.4 Extraintestinale Manifestationen

Im Verlauf der Erkrankung sind bei 56 von 108 Patienten (52%) extraintestinale Manifestationen (EIM) aufgetreten. Dokumentiert wurden erhöhte Leberwerte (Fettleber, primär sklerosierende Cholangitis), EIM an der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum), dem Auge (Uveitis, Episkleritis), den Gelenken (Arthritis, ankylosierende Spondylitis), und das Auftreten einer Sacroileitis.

Bei 57% der MC Patienten (44 von 77) und nur 41% der CU Patienten (9 von 22) trat mindestens eine EIM auf. Traten EIM auf, waren bei den CU Patienten in jedem Fall die Gelenke betroffen (9 von 9) und bei 4 von 9 Patienten zusätzlich die Haut. Auch bei den MC Patienten waren am häufigsten die Gelenke betroffen (37 von 44), gefolgt von Haut- und Lebermanifestationen (10 bzw. 14 von 44), Sacroileitis (8 von 44) und Manifestationen am Auge (4 von 44).

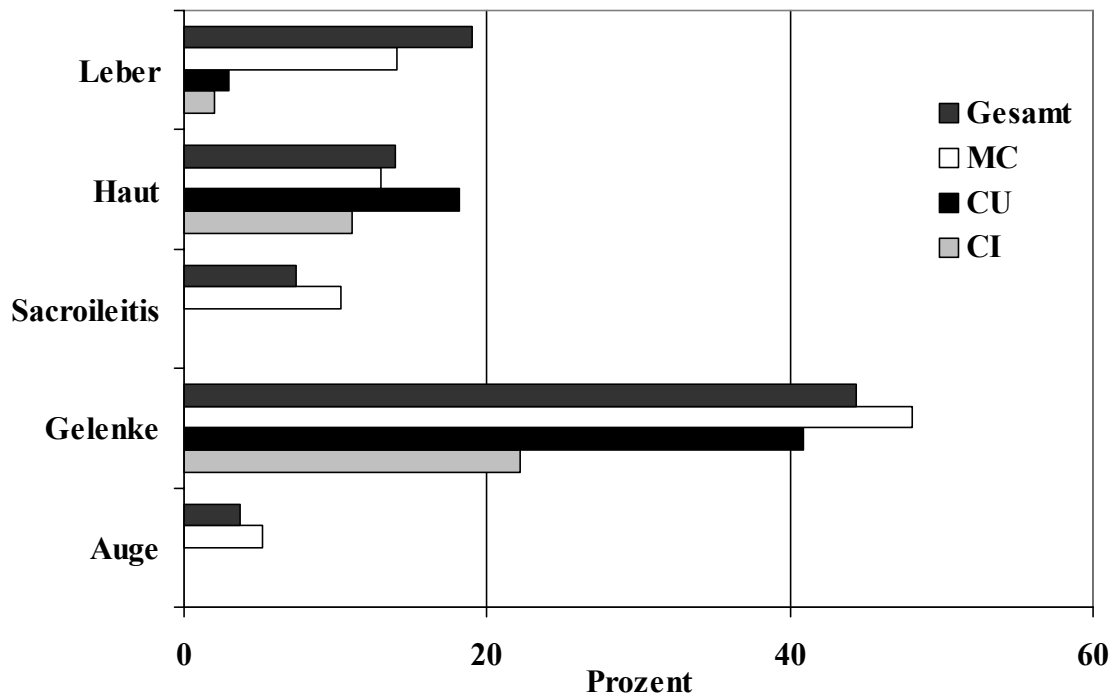


Abbildung 14. Prozentualer Anteil der EIM

**Tabelle 7.** Extraintestinale Manifestationen

	<b>Gesamt (n=108)</b>	<b>MC (n=77)</b>	<b>CU (n=22)</b>	<b>CI (n=9)</b>
	<b>n / %</b>	<b>n / %</b>	<b>n / %</b>	<b>n / %</b>
<b>Mindestens eine EIM</b>	56 / 52	44 / 57	9 / 41	3 / 33
<b>Leber</b>	19 / 18	14 / 18	3 / 14	2 / 22
<b>Auge</b>	4 / 4	4 / 5		
<b>Gelenke</b>	48 / 44	37 / 48	9 / 41	2 / 22
<b>Sacroileitis</b>	8 / 7	8 / 10		
<b>Haut</b>	15 / 14	10 / 13	4 / 18	1 / 11

Bei Männern sind in 26 Fällen (46%) extraintestinale Manifestationen aufgetreten, bei Frauen in 30 Fällen (59%). Bei den einzelnen Diagnosen zeigt sich folgende Verteilung:

**Tabelle 8.** Extraintestinale Manifestationen in Abhängigkeit vom Geschlecht

	<b>Gesamt (n=108)</b>	<b>MC (n=77)</b>	<b>CU (n=22)</b>	<b>CI (n=9)</b>
	<b>m / w</b>	<b>m / w</b>	<b>m / w</b>	<b>m / w</b>
<b>Leber</b>	16 / 3	13 / 1	2 / 1	1 / 1
<b>Auge</b>	1 / 3	1 / 3		
<b>Gelenke</b>	22 / 26	15 / 22	6 / 3	1 / 1
<b>Sacroileitis</b>	4 / 4	4 / 4		
<b>Haut</b>	7 / 8	4 / 6	2 / 2	1 / 0

m = männlich, w = weiblich

Bei Untersuchung des Auftretens extraintestinaler Manifestationen in Abhängigkeit des Verlaufstyps der Erkrankung zeigen sich keine besonderen Auffälligkeiten:

**Tabelle 9.** Extraintestinale Manifestationen in Abhängigkeit vom Verlaufstyp

	<b>CE (n=46)</b>	<b>F (n=19)</b>	<b>S (n=9)</b>	<b>F/S (n=3)</b>
	n / %	n / %	n / %	n / %
<b>Leber</b>	10 / 22	3 / 16	1 / 11	
<b>Auge</b>	2 / 4	2 / 11		
<b>Gelenke</b>	26 / 57	6 / 32	4 / 44	1 / 33
<b>Sacroileitis</b>	7 / 15	1 / 5		
<b>Haut</b>	8 / 17	1 / 5	1 / 11	

CE=chronisch entzündlich, F=fistulierend, S=stenosierend, F/S=fistulierend/stenosierend

### **3.2.5 Familienbelastung mit CED**

In den Patientenakten von 54 Patienten fanden sich Angaben zur Familienanamnese in Bezug auf CED. Bei 47 Patienten gab es keine CED in der Familie (87%), die restlichen 7 Patienten (6 MC Patienten und ein CI Patient) wiesen folgende Familienanamnese auf:

1. MC: Mutter Ulcus Duodeni, Vater Magenulcus Bruder MC, Zwillingenbruder MC
2. MC: Schwester MC
3. MC: Bruder MC
4. MC: Schwester MC, Vater M. Bechterew
5. CI: Mutter CED, Bruder Magen Darm Probleme
6. MC: Vater Magenulkus

Während bei den Patienten 1-5 eine familiäre Belastung mit CED zu erkennen ist, ist der Zusammenhang mit CED bei Patient 6 nicht gesichert.

### **3.2.6 Medikamente vor Therapiebeginn mit Azathioprin**

Bei 102 Patienten konnte erfaßt werden, welche CED spezifischen Medikamente im Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin eingenommen wurden.

100 Patienten erhielten systemische Steroide (98%), 30 Patienten (29%) topische Steroide (CU Patienten 57%), 90 Patienten Aminosalizylate (88%), 9 Antibiotika (9%) und 3 Cyclosporin (3%).

Während sich bei den einzelnen Diagnosen eine ähnliche Häufigkeit für die systemische Steroidtherapie und die Behandlung mit Aminosalizylaten zeigte, war der Anteil der Patienten, der mit topischen Steroiden behandelt wurde, bei der Diagnose CU deutlich höher als bei der Diagnose MC. Einzelheiten zu der medikamentösen Therapie vor der Azathioprintherapie finden sich in der folgenden Tabelle 10.

**Tabelle 10.** Medikamentöse Therapie

	<b>Gesamt (n=102)</b>	<b>MC (n=72)</b>	<b>CU (n=21)</b>	<b>CI (n=9)</b>
	<b>n / %</b>	<b>n / %</b>	<b>n / %</b>	<b>n / %</b>
<b>sys. Steroide</b>	100 / 98	71 / 92	20 / 95	9 / 100
<b>top. Steroide</b>	30 / 29	15 / 19	12 / 57	3 / 33
<b>Aminosalizylate</b>	90 / 88	64 / 83	18 / 86	8 / 89
<b>Antibiotika</b>	9 / 9	7 / 9	1 / 5	1 / 11
<b>Cyclosporin</b>	3 / 3	1 / 1	1 / 5	1 / 11



### 3.3 Azathioprintherapie

#### 3.3.1 Indikationen für die Therapie mit Azathioprin

Indikation für die Therapie mit Azathioprin war bei 78 Patienten die Abhängigkeit von systemischen Steroiden (51 MC Patienten, 18 CU Patienten, 9 CI Patienten), bei 14 MC Patienten ein fistulierender Verlauf, bei 4 MC Patienten ein steroidabhängiger/fistulierender Verlauf, bei 4 MC Patienten Prophylaxe und bei 7 Patienten (4 MC Patienten, 3 CU Patienten) sonstige Indikationen, darunter ein CU Patient mit steroidresistentem Verlauf.

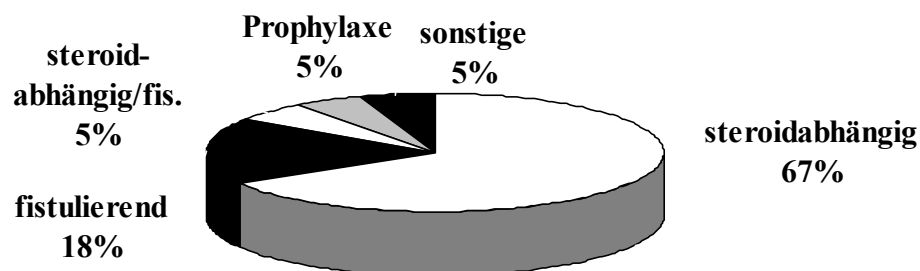


Abbildung 15. Indikation für Azathioprin bei MC Patienten

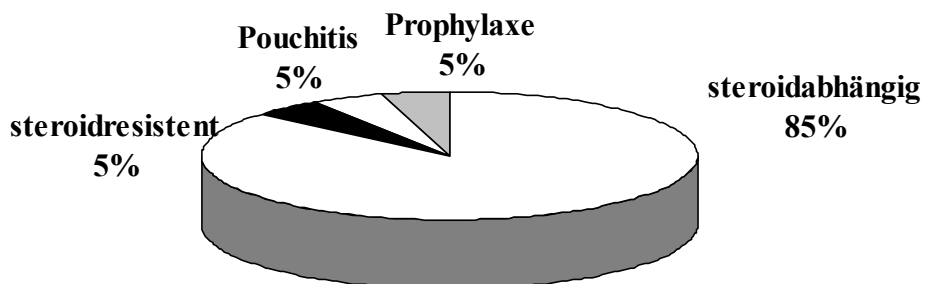


Abbildung 16. Indikation für Azathioprin bei CU Patienten

### 3.3.2 Azathioprindosis

Die angestrebte Dosis von Azathioprin betrug zu Beginn der Therapie im Mittel 1,8 mg/kg. Im weiteren Verlauf lag sie im Mittel weiter bei ca. 1,8 mg/kg.

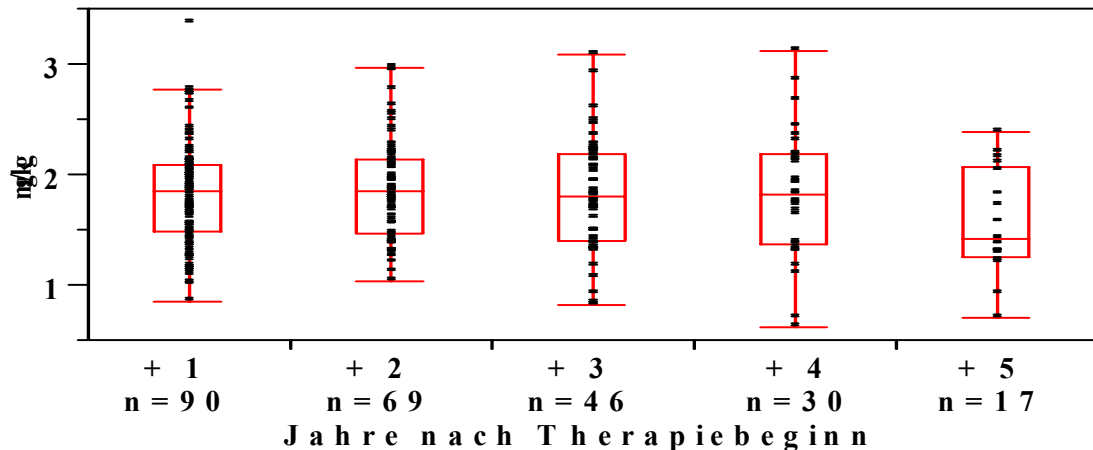
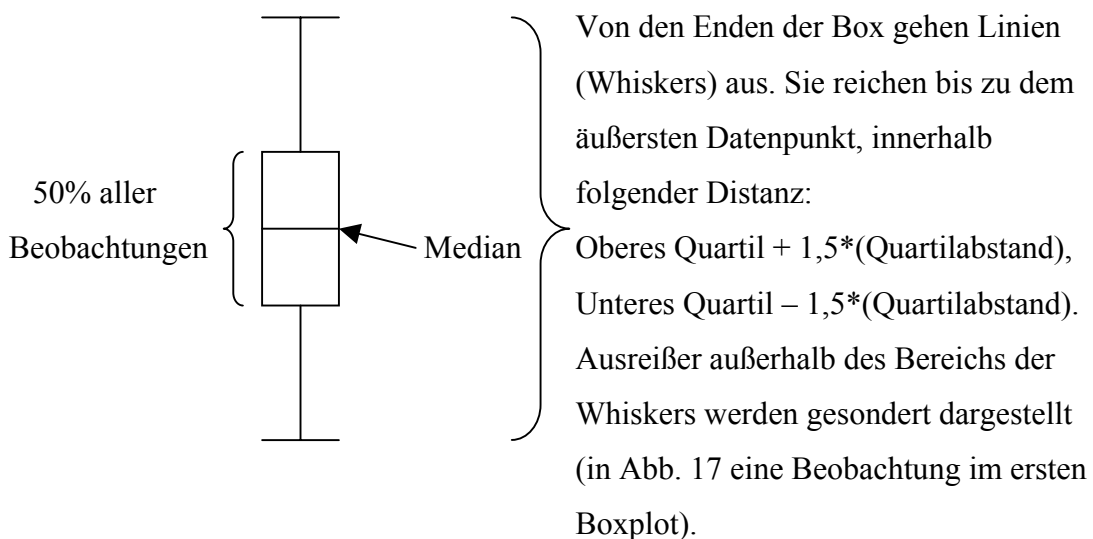


Abbildung 17. Azathioprindosis

In Abbildung 17. wird die Verteilung der Azathioprindosis für die CED Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Therapiebeginn mit Hilfe sogenannter „Boxplots“ (Kastendiagramm nach Tukey) dargestellt.

Die Bedeutung dieser Boxplots sei an dieser Stelle kurz erläutert:



Die höchste Dosis erhielt mit 4,96 mg/kg ein MC Patient mit fistulierendem Verlauf und Stoma bei Zustand nach Dünndarmsegmentresektion und Kolektomie, bei welchem eine maximale TPMT-Aktivität von 250 Units festgestellt wurde (>24 Units: hohe Enzymaktivität).

Insgesamt 18 Patienten erhielten im Verlauf der Therapie 2,5 mg/kg Azathioprin oder mehr über einen längeren Zeitraum.

Bei den einzelnen Diagnosen zeigt sich folgende Azathioprinindosis:

**Tabelle 11.** Azathioprinindosis in mg/kg nach Therapiebeginn in Jahren

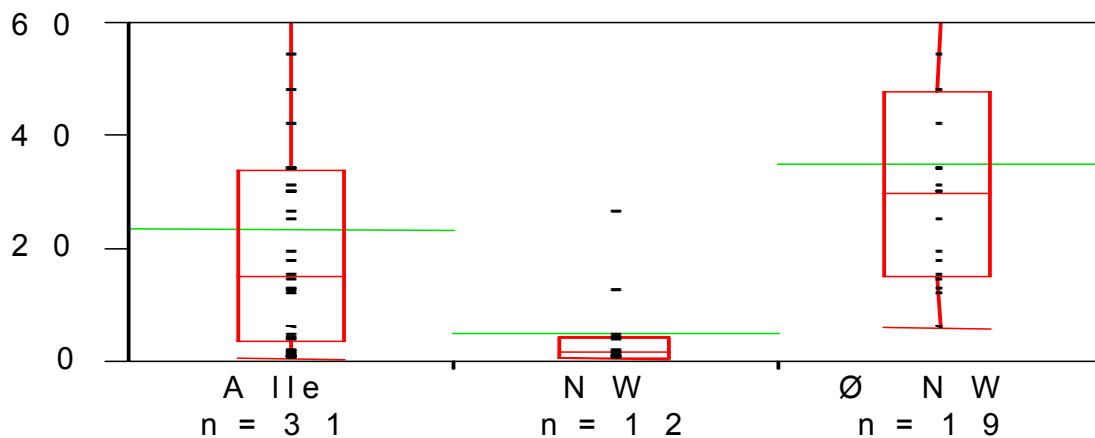
		<b>+ 1</b>	<b>+ 2</b>	<b>+ 3</b>	<b>+ 4</b>	<b>+ 5</b>
<b>MC</b>	Mittelwert	1.83	1.82	1.83	1.80	1.41
	Median	1.82	1.87	1.82	1.88	1.32
	Minimum	1.01	0.35	0.83	0.63	0.71
	Maximum	4.96	2.98	3.09	3.13	2.39
<b>CU</b>	Mittelwert	1.81	1.86	1.86	1.89	1.69
	Median	1.72	1.78	1.76	1.79	1.72
	Minimum	0.86	1.2	1.32	1.68	1.21
	Maximum	2.78	2.63	2.35	2.18	2.11
<b>CI</b>	Mittelwert	2.26	1.9	1.61	1.94	2.13
	Median	2.18	1.82	1.67	1.94	2.13
	Minimum	1.72	1.7	0.92	1.75	2.05
	Maximum	2.74	2.21	2.23	2.14	2.21

Insgesamt zeigt sich bei MC und CU Patienten eine Tendenz zu niedrigeren Azathioprinindosen nach 5 Jahren Azathioprintherapie.

### 3.3.3 Therapiedauer

31 Patienten haben die Therapie im Beobachtungszeitraum beendet. Die Therapiedauer bei diesen Patienten lag im Mittel bei 23 Monaten (Median 14 Monate) und reichte von 17 Tagen bis zu 8 Jahren und 4 Monaten.

Bei 12 Patienten wurde die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen nach im Mittel 5 Monaten beendet (Median 2 Monate). Aus anderen Gründen wurde die Therapie bei 19 Patienten nach im Mittel 34 Monaten beendet (Median 30 Monate). (Gründe zur Beendigung der Therapie waren u.a. Remission, Kinderwunsch oder eine Operation).



**Abbildung 18.** Therapiedauer in Monaten ( — =Mittelwert)  
Alle = alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum die Therapie mit Azathioprin beendet haben; NW = Patienten, die die Therapie auf Grund von aufgetretenen Nebenwirkungen beendet haben; keine NW = Patienten, die die Therapie aus anderen Gründen beendet haben.

### 3.3.4 Klinische Parameter und Laborparameter

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs der CED eignen sich Aktivitätsindizes, die sich aus klinischen und laborchemischen Faktoren zusammensetzen. Der CDAI (Crohn's Disease Activity Index), der SAI (Severity Activity Index), sowie der Harvey-Bradshaw-Index sind Beispiele für solche Indizes. Bei der vorliegenden retrospektiven Analyse konnten allerdings für keinen Index vollständige Daten erhoben werden.

Da die Entwicklung eines eigenen Indexes nicht sinnvoll erschien wird im Folgenden eine Beschreibung des Verlaufs der einzelnen subjektiven und objektiven Parameter durchgeführt.

Die einzelnen Verlaufparameter wurden, soweit sie in den Patientenakten dokumentiert waren, zu folgenden Zeitpunkten erfaßt:

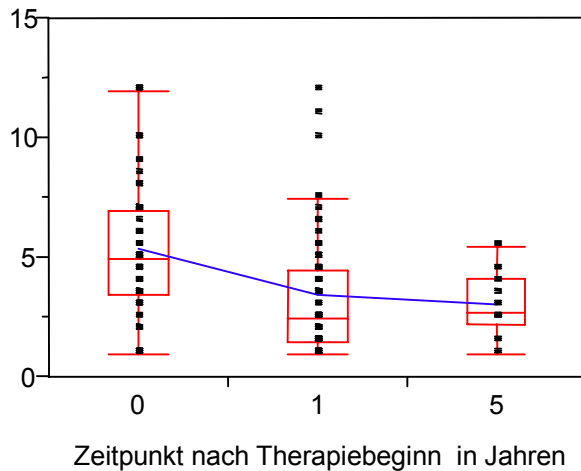
- 0 Zeitpunkt zu Beginn der Therapie mit Azathioprin
- 0,25 Zeitpunkt 3 Monate nach Beginn der Azathioprintherapie
- 0,5 Zeitpunkt 6 Monate nach Beginn der Azathioprintherapie
- 1 Zeitpunkt 1 Jahr nach Beginn der Azathioprintherapie
- 2 Zeitpunkt 2 Jahre nach Beginn der Azathioprintherapie
- 3 Zeitpunkt 3 Jahre nach Beginn der Azathioprintherapie
- 4 Zeitpunkt 4 Jahre nach Beginn der Azathioprintherapie
- 5 Zeitpunkt 5 Jahre nach Beginn der Azathioprintherapie

Insgesamt zeigt sich eine gleichzeitige Abnahme der klinischen Beschwerden und der laborchemischen Entzündungsparameter nach Beginn der Azathioprintherapie. Sowohl subjektive Beschwerden als auch objektive Laborparameter zeigen eine gleichbleibend niedrige Entzündungsaktivität während des gesamten Therapiezeitraumes mit Azathioprin an.

## MC Patienten:

Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, Blut-, Schleimbeimengungen:

Zu Beginn der Therapie lag die Stuhlfrequenz im Mittel bei 5,3 und sank unter der Therapie auf 3,1-3,7 pro Tag.



**Abbildung 19.** Stuhlfrequenz unter Azathioprintherapie bei MC Patienten

Eine Stuhlfrequenz von 3 oder weniger haben zu Beginn der Therapie 15 von 66 erfaßbaren Patienten (23%), nach einem Jahr 34 von 62 (55%) und nach fünf Jahren 6 von 10 Patienten (60%). Eine Stuhlfrequenz von 5 oder mehr haben zu Beginn der Therapie 35 von 66 (53%), nach einem Jahr 12 von 62 (19%) und nach fünf Jahren 1 von 10 (10%).

Zu Beginn der Therapie mit Azathioprin war die Stuhlkonsistenz bei den MC Patienten überwiegend flüssig (36%) bis ungeformt (47%). Nur 14% der Patienten gaben an, geformten Stuhlgang zu haben. Ein Jahr nach Beginn der Therapie haben 44% der Patienten geformten und 44% ungeformten Stuhlgang. nur 3% haben flüssigen Stuhlgang. Fünf Jahre nach Beginn der Therapie haben 30% der Patienten geformten Stuhlgang und 60% ungeformten Stuhlgang. Kein Patient hatte mehr flüssigen Stuhlgang.

Blutbeimengungen im Stuhlgang gaben zu Therapiebeginn 28% der Patienten an. 19% gaben Schleimbeimengungen an. Im weiteren Verlauf unter der Therapie mit

Azathioprin gaben nur noch ungefähr 10% der Patienten Blut- oder Schleimbeimengungen an.

Insgesamt nimmt die Zahl der Stühle, sowie Blut- und Schleimbeimengungen pro Tag gegenüber dem Beginn der Azathioprintherapie deutlich ab. Gleichzeitig steigt die Zahl der Patienten mit geformten Stühlen an.

### **Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe:**

Zu Beginn der Azathioprintherapie geben 47% der Patienten an, Bauchschmerzen zu haben. 15% der Patienten leiden unter Bauchkrämpfen. Im weiteren Verlauf geben nur noch 20-30% der Patienten an Bauchschmerzen zu haben, unter 10% der Patienten leiden weiter an Bauchkrämpfen.

Es zeigt sich also eine deutlich rückläufige Patientenzahl mit Bauchschmerzen oder Bauchkrämpfen.

### **Gewicht:**

Bei den Patienten kommt es gegenüber Therapiebeginn mit Azathioprin zu einer Gewichtszunahme von im Mittel 2-3kg.

### **Entzündungsparameter BSG, CRP, Hb, Fe:**

Die Entzündungswerte sind im Verlauf der Therapie deutlich rückläufig gegenüber Therapiebeginn mit Azathioprin.

Die BSG fällt von im Mittel 24,4 mm/h bei Therapiebeginn auf ungefähr 15 mm/h im weiteren Verlauf der Therapie.

Das CRP sinkt von 2,7 mg/dl auf ca. 1 mg/dl.

Der Hb-Wert steigt von 12,5 g/dl auf Werte um 13,5 g/dl.

Das Serumeisen steigt von 42 µg/dl auf 60-100 µg/dl.

### **Blutzellen:**

Die Leukozyten sinken von 11.100 /µl bei Therapiebeginn mit Azathioprin auf Werte zwischen 7.000 und 8.000 /µl.

Die Thrombozyten sinken von 400 auf 300 x1000/µl.

Die Lymphozytenzahl fällt von 1400 auf 750-1000 /µl.

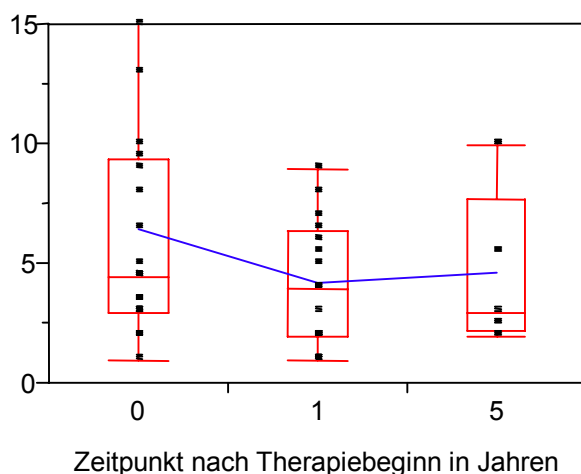
### Leberwerte, Pankreaswerte, Nierenwerte:

Sowohl Leberwerte (AP,  $\gamma$ GT, GPT), als auch Pankreaswerte (Amylase, Lipase) und Nierenwert (Kreatinin) bleiben im Mittel während der gesamten Therapiezeit im Normbereich. Bei 8 Patienten kommt es als Nebenwirkung der Azathioprintherapie zu einem Anstieg der Leberwerte.

### CU Patienten:

#### Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz, Blut-, Schleimbeimengungen:

Zu Beginn der Therapie lag die Stuhlfrequenz im Mittel bei 6,4 und sank unter der Therapie auf 3,4-4,6 pro Tag.



**Abbildung 20.** Stuhlfrequenz unter Azathioprintherapie bei CU Patienten

Eine Stuhlfrequenz von 3 oder weniger haben zu Beginn der Therapie 6 von 20 erfaßbaren Patienten (30%), nach einem Jahr 7 von 17 (41%) und nach fünf Jahren 3 von 5 Patienten (60%). Eine Stuhlfrequenz von 5 oder mehr haben zu Beginn der Therapie 9 von 20 (45%), nach einem Jahr 7 von 17 (41%) und nach fünf Jahren 2 von 5 (40%).

Zu Beginn der Therapie mit Azathioprin war die Stuhlkonsistenz bei den CU Patienten überwiegend flüssig (30%) bis ungeformt (40%). 25% der Patienten gaben an,



geformten Stuhlgang zu haben. Ein Jahr nach Beginn der Therapie haben 50% der Patienten geformten und 44% ungeformten Stuhlgang. Kein Patient hat flüssigen Stuhlgang.

Blutbeimengungen im Stuhlgang gaben zu Therapiebeginn 59% der Patienten an. 32% gaben Schleimbeimengungen an. Im weiteren Verlauf unter der Therapie mit Azathioprin gaben nur noch ungefähr 20% der Patienten Blut- oder Schleimbeimengungen an.

Insgesamt nimmt auch bei den CU Patienten die Zahl der Stühle, sowie Blut- und Schleimbeimengungen pro Tag gegenüber dem Beginn der Azathioprintherapie deutlich ab. Gleichzeitig steigt die Zahl der Patienten mit geformten Stühlen an.

### **Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe:**

Zu Beginn der Azathioprintherapie geben 32% der Patienten an, Bauchschmerzen zu haben. 9% der Patienten leiden unter Bauchkrämpfen. Im weiteren Verlauf geben nur noch ungefähr 25% der Patienten an Bauchschmerzen zu haben, sehr wenige Patienten leiden weiter an Bauchkrämpfen.

Es zeigt sich also eine deutlich rückläufige Patientenzahl mit Bauchschmerzen oder Bauchkrämpfen.

### **Gewicht:**

Bei den Patienten kommt es gegenüber Therapiebeginn mit Azathioprin zu einer Gewichtszunahme von im Mittel 3-5kg.

### **Entzündungsparameter BSG, CRP, Hb, Fe:**

Die Entzündungswerte sind im Verlauf der Therapie deutlich rückläufig gegenüber Therapiebeginn mit Azathioprin.

Die BSG fällt von im Mittel 18,2 mm/h bei Therapiebeginn auf ungefähr 12 mm/h im weiteren Verlauf der Therapie.

Das CRP sinkt von 3 mg/dl auf ungefähr 0,5 mg/dl.

Der Hb-Wert steigt etwas von 13,2 g/dl auf Werte um 14,5 g/dl.

Das Serumeisen steigt von 60 µg/dl auf 100-140 µg/dl.

**Blutzellen:**

Die Leukozyten sinken von 11.100 / $\mu$ l bei Therapiebeginn mit Azathioprin auf Werte zwischen 7.000 und 8.000 / $\mu$ l.

Die Thrombozyten sinken von 400 auf 250 x1000/ $\mu$ l.

Die Lymphozytenzahl fällt von 1600 auf 1100 / $\mu$ l.

**Leberwerte, Pankreaswerte, Nierenwerte:**

Sowohl Leberwerte (AP,  $\gamma$ GT, GPT), als auch Pankreaswerte (Amylase, Lipase) und Nierenwert (Kreatinin) bleiben im Mittel während der gesamten Therapiezeit im Normbereich. Bei 5 Patienten kommt es als Nebenwirkung der Azathioprintherapie zu einem Anstieg der Leberwerte.

Eine ausführliche Auflistung der klinischen Parameter und Laborparameter im Verlauf der Azathioprintherapie findet sich in den folgenden Tabellen 12-14.

**Tabelle 12.** Klinische Parameter und Laborparameter bei Patienten mit Morbus Crohn

Klinische Parameter		0	0,25	0,5	1	2	3	4	5	
<b>Stuhlfrequenz</b>	Mittelwert	5,3	3,7	3,3	3,4	3,6	3,7	3,6	3,1	
<b>Konsistenz</b>	<b>geformt</b> %	14	43	49	44	41	21	32	30	
	<b>ungeformt</b>	47	34	38	44	32	56	55	60	
	<b>gef./ungef.</b>	3	9	5	10	14	12	5	10	
	<b>flüssig</b>	36	10	8	3	14	12	9	0	
<b>Blut im Stuhl</b>	%	28	10	5	7	8	11	5	10	
<b>Schleim</b>		19	12	9	10	6	11	9	50	
<b>Bauchschmerz</b>		47	36	26	31	18	31	32	20	
<b>Bauchkrämpfe</b>		15	6	0	3	6	8	9	0	
<b>Gewichtszunahme</b>	(kg) Mittelwert	0	1,9	2	3,1	2,9	2,5	2,9	2,5	
Laborparameter		Mittelwert	0	0,25	0,5	1	2	3	4	5
<b>Entzündungswerte</b>										
<b>BSG</b>	mm/h	24,4	16,4	15,9	16,9	15,5	15,41	14,9	7,7	
<b>CRP</b>	mg/dl	2,7	1,3	1,2	1,1	0,9	1,1	0,8	0,6	
<b>Hb</b>	g/dl	12,5	12,8	13	13,4	13,5	13,9	13,5	13,8	
<b>Fe</b>	µg/dl	42	72	82	79	90	68	61	101	
<b>Blutzellen</b>										
<b>Thrombozyten</b>	tsd/µl	402	349	329	305	289	294	300	291	
<b>Leukozyten</b>	1/µl	11110	8820	8350	7190	7020	7180	7430	7700	
<b>Lymphozyten (absolut)</b>	1/µl	1430	1120	980	920	930	990	910	750	
<b>Leber</b>										
<b>AP</b>	U/l	137	119	114	131	132	121	102	112	
<b>YGT</b>	U/l	17	20	18	16	19	20	13	18	
<b>GPT</b>	U/l	12	9	9	9	10	11	9	9	
<b>Pankreas</b>										
<b>Amylase</b>	U/l	31	31	32	33	37	32	32	27	
<b>Lipase</b>	U/l	76	84	80	87	75	75	64	76	
<b>Niere</b>										
<b>Kreatinin</b>	mg/dl	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9	

**Tabelle 13.** Klinische Parameter und Laborparameter bei Patienten mit Colitis Ulcerosa

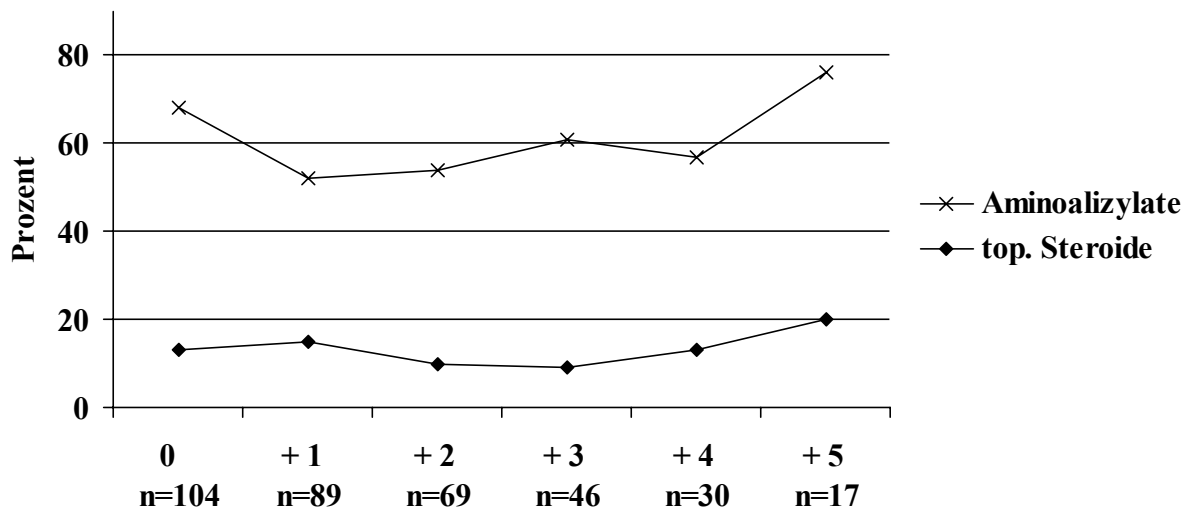
Klinische Parameter		0	0,25	0,5	1	2	3	4	5
<b>Stuhlfrequenz</b>	Mittelwert	6,4	3,9	3,5	4,3	3,4	3,5	4	4,6
<b>Konsistenz</b>	<b>geformt</b> %	25	60	42	50	50	50	20	0
	<b>ungeformt</b>	40	30	29	44	42	17	80	100
	<b>gef./ungef.</b>	5	5	29	6	8	17	0	0
	<b>flüssig</b>	30	5	0	0	0	17	0	0
<b>Blut im Stuhl</b>	%	59	21	25	44	15	0	17	50
<b>Schleim</b>		32	21	13	22	15	25	0	25
<b>Bauchschmerz</b>		32	26	25	11	23	0	50	25
<b>Bauchkrämpfe</b>		9	5	0	11	8	0	0	25
<b>Gewichtszunahme</b>	<b>(kg)</b> Mittelwert	0	3,4	3,9	4,2	5,4	3,6	3,2	4,4
Laborparameter		Mittelwert							
<b>Entzündungswerte</b>									
<b>BSG</b>	mm/h	18,2	11,2	15,5	14,9	11,2	8,8	7,6	12,8
<b>CRP</b>	mg/dl	3	0,6	0,6	0,6	0,3	0,2	0,3	0,5
<b>Hb</b>	g/dl	13,2	13,8	13,9	14,2	14,4	14,8	14,8	14
<b>Fe</b>	µg/dl	60	102	77	100	105	113	122	139
<b>Blutzellen</b>									
<b>Thrombozyten</b>	tsd/µl	387	350	349	287	265	257	294	236
<b>Leukozyten</b>	1/µl	11080	9870	9050	7260	7410	7180	7610	8010
<b>Lymphozyten (absolut)</b>	1/µl	1610	1360	1060	1010	980	1060	1290	1160
<b>Leber</b>									
<b>AP</b>	U/l	124	136	118	135	118	106	81	103
<b>YGT</b>	U/l	15	37	15	13	11	10	11	14
<b>GPT</b>	U/l	10	23	10	10	8	7	7	8
<b>Pankreas</b>									
<b>Amylase</b>	U/l	31	42	23	32	37	33	33	27
<b>Lipase</b>	U/l	80	92	74	73	75	79	95	61
<b>Niere</b>									
<b>Kreatinin</b>	mg/dl	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,9

**Tabelle 14.** Klinische Parameter und Laborparameter bei Patienten mit Colitis Indeterminata

Klinische Parameter		0	0,25	0,5	1	2	3	4	5
<b>Stuhlfrequenz</b>	Mittelwert	7,1	3,9	4,6	3	2,6	2,5	3,5	2,5
<b>Konsistenz</b>	<b>geformt</b> %	33	57	29	67	60	67	50	100
	<b>ungeformt</b>	22	29	29	33	20	0	50	0
	<b>gef./ungef.</b>	11	0	29	0	20	33	0	0
	<b>flüssig</b>	33	14	14	0	0	0	0	0
<b>Blut im Stuhl</b>	%	67	29	57	33	40	33	50	0
<b>Schleim</b>		44	29	29	0	0	0	50	0
<b>Bauchschmerz</b>		44	43	43	33	40	33	50	0
<b>Bauchkrämpfe</b>		0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gewichtszunahme</b>	(kg) Mittelwert	0	2	2,9	3	6,2	1,1	3,4	5,7
<b>Laborparameter</b>		Mittelwert							
<b>Entzündungswerte</b>									
<b>BSG</b>	mm/h	24,7	18,2	11,6	10,5	10,8	10,5	6,5	14,5
<b>CRP</b>	mg/dl	3,5	2	0,8	0,4	1,4	0,8	0,4	0,3
<b>Hb</b>	g/dl	12,5	12,7	13	13,4	13,5	13,9	14,3	13,8
<b>Fe</b>	µg/dl	22	89	81	81	89	84	105	108
<b>Blutzellen</b>									
<b>Thrombozyten</b>	tsd/µl	414	361	343	323	315	314,67	264	240
<b>Leukozyten</b>	1/µl	11510	9360	8320	7600	8990	7990	7990	4810
<b>Lymphozyten (absolut)</b>	1/µl	1200	1090	790	630	1080	730	202	640
<b>Leber</b>									
<b>AP</b>	U/l	119	118	89	99	99	102	107	86
<b>YGT</b>	U/l	20	14	10	10	14	13	14	13
<b>GPT</b>	U/l	14	9	7	7	8	15	10	13
<b>Pankreas</b>									
<b>Amylase</b>	U/l	33	91	52	37	23		74	24
<b>Lipase</b>	U/l	101	724	58	63	129			
<b>Niere</b>									
<b>Kreatinin</b>	mg/dl	0,9	0,9	1	0,9	0,9	0,9	0,9	1

### 3.3.5 CED-spezifische Begleitmedikation unter der Therapie mit Azathioprin

Zu Beginn der Therapie mit Azathioprin erhielten 14% der Patienten (15) eine begleitende Antibiotikatherapie und 3% der Patienten (3) Cyclosporin A. 13% der Patienten erhielten zusätzlich topische Steroide, 68% Aminosalizylate. Bis zum dritten Jahr unter Azathioprin sank der Anteil der Patienten mit topischen Steroiden und Aminosalizylaten leicht auf 9 bzw. 61% und stieg dann bis zum fünften Jahr auf 20 bzw. 76% an.



**Abbildung 21.** Prozentualer Anteil der Patienten mit CED spezifischer Begleitmedikation

Eine ausführliche Auflistung der CED-spezifischen Begleitmedikation unter der Therapie mit Azathioprin findet sich in der folgenden Tabelle 15.

Bezüglich der systemischen Steroidtherapie unter der Therapie mit Azathioprin sei auf Kapitel 3.6 verwiesen.

**Tabelle 15:** CED-spezifische Begleitmedikation unter der Therapie mit Azathioprin

		<b>0</b>	<b>+ 1</b>	<b>+ 2</b>	<b>+ 3</b>	<b>+ 4</b>	<b>+ 5</b>
		n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
<b>top. Steroide</b>	Gesamt	13 / 13	13 / 15	7 / 10	4 / 9	4 / 13	2 / 20
	MC	1 / 1	6 / 9	3 / 6	1 / 3	0 / 0	0 / 0
	CU	9 / 43	6 / 35	3 / 23	2 / 29	2 / 33	2 / 40
	CI	3 / 33	1 / 17	1 / 20	1 / 33	2 / 100	0 / 0
<b>Aminosalizylate</b>	Gesamt	71 / 68	46 / 52	37 / 54	28 / 61	17 / 57	13 / 76
	MC	47 / 64	42 / 64	24 / 47	21 / 58	12 / 55	7 / 70
	CU	19 / 90	10 / 59	10 / 77	5 / 71	3 / 50	4 / 80
	CI	5 / 56	4 / 67	3 / 60	2 / 67	2 / 100	2 / 100
		n	n	n	n	n	n
<b>Anzahl Patienten</b>	Gesamt	104	89	69	46	30	17
	MC	74	66	51	36	22	10
	CU	21	17	13	7	6	5
	CI	9	6	5	3	2	2

Ferner wurde bei ca. 25% der Patienten während der Therapie mit Azathioprin Eisen substituiert, bei 20% wurde Calcium und Vitamin D substituiert und bei 30% der MC Patienten wurde Vitamin B12 substituiert.

### **3.3.6 Operative Eingriffe unter der Therapie mit Azathioprin**

Während der Therapie mit Azathioprin wurden 13 Patienten operiert. Bei 10 MC Patienten und einem CU Patient wurden Darmanteile in Zusammenhang mit der CED reseziert, bei einem MC Patient wurde eine inkarzerierte Nabelhernie und bei einem Patient ein Sigmaadenom operiert. Bei zwei MC Patienten und einem CU Patient führte die Operation im Mittel nach 4 Jahren zur Beendigung der Therapie. Bei den anderen Patienten wurde die Behandlung mit Azathioprin nur ausgesetzt.

In der im Anhang befindlichen Tabelle 16 werden die operativen Eingriffe, die bei den Patienten unter der Therapie mit Azathioprin durchgeführt wurden, unter Angabe von Diagnose, Geschlecht, Zeitpunkt nach Beginn der Azathioprintherapie und Azathioprinindosis bis zu diesem Zeitpunkt im Einzelnen aufgelistet. Zusätzlich wird die Lokalisation der Erkrankung und gegebenenfalls die Art der Operation vor Therapiebeginn mit Azathioprin wiedergegeben.

### **3.3.7 Komplikationen bei MC Patienten unter der Therapie**

Bei 62 von 77 Morbus Crohn Patienten (81%) sind im Verlauf der Erkrankung vor Beginn der Azathioprintherapie Komplikationen aufgetreten. 45 Patienten hatten Fisteln (58%), 36 Abszesse (46%), 44 Stenosen (57%) und 3 eine Perforation des Darmes (4%).

Bei 30 von 67 Patienten mit Morbus Crohn (45%) sind im Verlauf der Therapie Komplikationen aufgetreten. 20 von diesen Patienten hatten Fisteln (30%), 8 Abszesse (12%), 12 Stenosen (18%) und ein Patient hatte eine Perforation des Darmes (1,5%).

Unter der Azathioprintherapie kommt es also zu einer Reduktion von Fisteln, Stenosen und Abszessen.



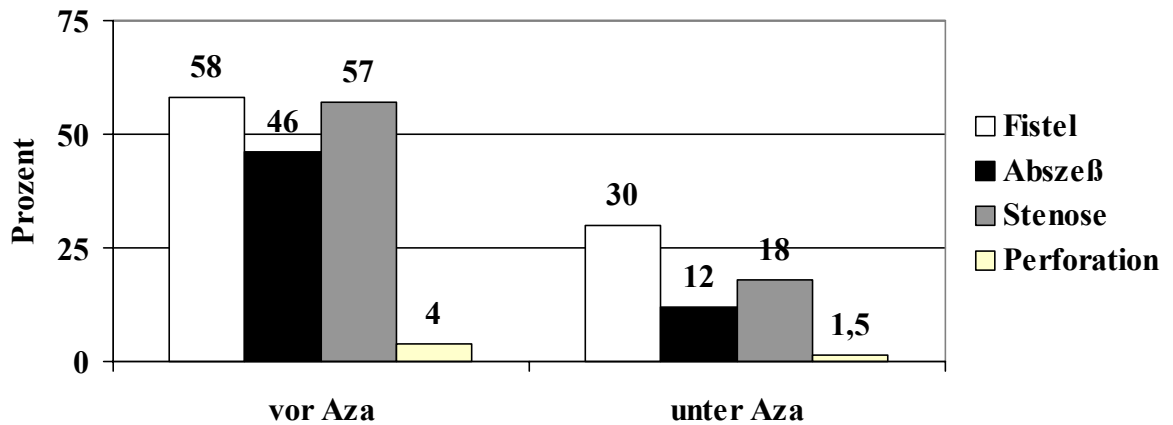


Abbildung 22. Komplikationen

### 3.3.8 Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen

Bei 34 Patienten traten während der Therapie mit Azathioprin EIM auf:

26 MC Patienten

7 CU Patienten

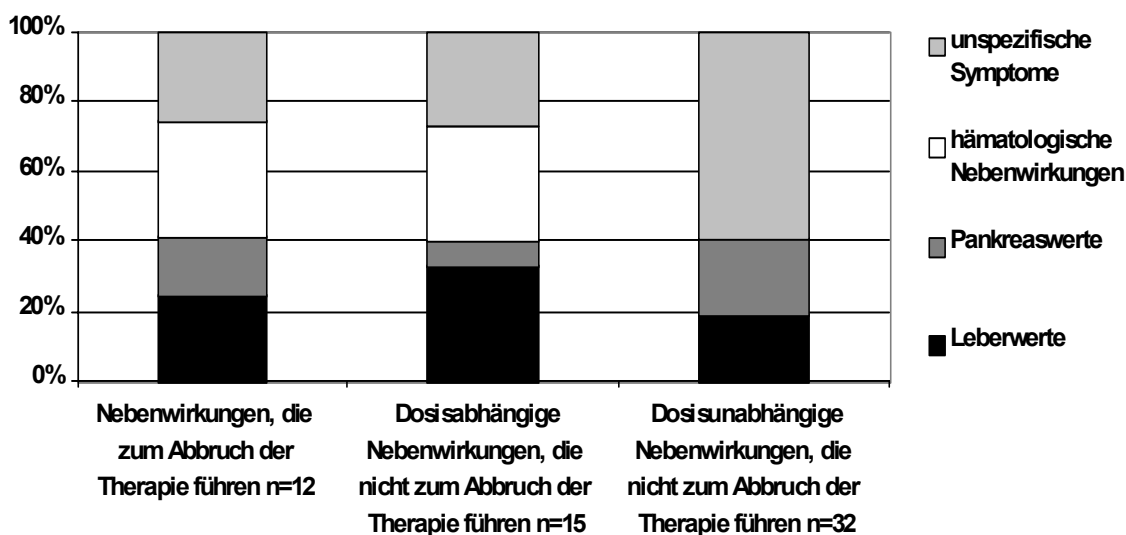
1 CI Patient

Vor der Therapie waren bei 56 Patienten EIM aufgetreten (44 MC;9 CU;3 CI)

### 3.4 Nebenwirkungen

Bei insgesamt 59 von 108 Patienten sind im Verlauf der Therapie Nebenwirkungen aufgetreten (55%).

Bei 12 Patienten (11%) waren die Nebenwirkungen so schwer, daß diese zum Abbruch der Therapie führten, bei 15 Patienten (14%) zeigte sich eine Dosisabhängigkeit der Nebenwirkung und bei 32 Patienten (30%) waren die Nebenwirkungen nur vorübergehend und verschwanden ohne Dosisreduktion.



**Abbildung 23.** Prozentualer Anteil der aufgetretenen Nebenwirkungen

Von den 12 Patienten (11%), bei welchen schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, die zum Abbruch der Therapie führten, hatten 3 (3%) im Mittel nach 2 Monaten erhöhte Leberwerte, z.T. mit Übelkeit und Erbrechen. Die Azathioprinosis lag zu diesem Zeitpunkt bei 1,25mg/kgKG.

Bei 2 Patientinnen traten erhöhte Pankreaswerte mit Übelkeit und Bauchschmerzen auf. Bei einer Patientin traten die erhöhten Pankreaswerte bei einer Dosis von 2,5mg/kgKG nach 26 Monaten auf, bei der anderen Patientin einen Monat nach Therapiebeginn bei einer Dosis von 0,9mg/kgKG.

Bei 4 Patienten zeigten sich im Mittel nach 3 Monaten bei einer Dosis von 2,15mg/kgKG schwere Blutbildveränderungen. Einer von diesen Patienten bekam eine Panzytopenie mit 1200 Leukozyten, 244 Lymphozyten und 27.000 Thrombozyten pro Mikroliter. Eine Patientin bekam eine toxisch bedingte hämodysplastische Anämie und bei zwei Patienten zeigte sich eine Leukozytopenie.

Bei einem Patienten trat einen Monat nach Therapiebeginn eine allergische Reaktion mit Fieber, Gelenkschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und erhöhten Entzündungswerten auf.

Zwei Patienten bekamen nach 16 bzw. 4 Monaten bei 0,7 bzw. 2mg/kgKG starke gastrointestinale Beschwerden, die zum Abbruch der Therapie führten.

Ein positiver Reexpositionsversuch bestätigte die aufgetretene Nebenwirkung bei 8 von 12 Patienten (67%). Bei 3 von 12 Patienten (25%) war kein 6-Mercaptopurin-Spiegel nachweisbar (Compliance?) und bei einem Patient (8%) war ein Reexpositionsversuch bei langsamerer Dosissteigerung erfolgreich.

Ferner waren die Leberwerte bei 13 Männern und 1 Frau mit Morbus Crohn, 2 Männern und 1 Frau mit Colitis Ulcerosa und 1 Mann und 1 Frau mit Colitis Indeterminata dauerhaft erhöht. Grund war eine hepatobiliäre Manifestation der Erkrankung (PSC und andere). Ein MC Patient hatte dauerhaft erhöhte Pankreaswerte unbekannter Ursache.

Bei den Patienten mit dosisabhängigen Nebenwirkungen, die nicht zum Abbruch der Therapie führten und bei den Patienten mit dosisunabhängigen Nebenwirkungen traten erhöhte Leberwerte und Pankreaswerte, Blutbildveränderungen, gastrointestinale Beschwerden und unspezifische Symptome wie Kopfschmerz und Müdigkeit auf. Ein Patient entwickelte durch Brechen der Tablette in der Hand ein Granuloma anulare.

**Tabelle 17.** Übersicht über die aufgetretenen Nebenwirkungen bei den Patienten unter der Therapie mit Azathioprin

	<b>n</b>
<b>Nebenwirkungen die zu Abbruch der Therapie führen</b>	<b>12</b>
Erhöhte Leberwerte	3
Erhöhte Pankreaswerte	2
Hämatologische Nebenwirkungen	4
Fieber, Ausschlag, Gelenkschmerz	1
Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen)	2
<b>Dosisabhängige Nebenwirkungen die nicht zum Abbruch der Therapie führen</b>	<b>15</b>
Erhöhte Leberwerte	5
Erhöhte Pankreaswerte	1
Hämatologische Nebenwirkungen	5
Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen)	4
<b>Vorübergehende dosisunabhängige Nebenwirkungen</b>	<b>32</b>
Erhöhte Leberwerte	6
Hämatologische Nebenwirkungen	7
Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen)	7
Kopfschmerzen	3
Müdigkeit	2
Haarausfall	5
Granuloma anulare	1
Unruhe und Nervosität	1

In den folgenden Tabellen werden die aufgetretenen Nebenwirkungen ausführlicher beschrieben. Für jeden Patienten, bei welchem eine Nebenwirkung aufgetreten ist, wird

Diagnose und Geschlecht angeben, sowie Zeitpunkt des Auftretens der Nebenwirkung und Azathiopridosis zu diesem Zeitpunkt.

**Tabelle 18.** Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen (n=12)

PatNr	Diag.	Geschl.	Zeitp.	Dosis	Text
4	CU	M	2,5	1,6	<b>Leberwerterhöhung</b> , Übelkeit, Erbrechen im Rahmen einer Azathioprinunverträglichkeitsreaktion. Abbruch, der Therapie. Reexpositionsversuch positiv.
33	CU	M	1,5	0,9	<b>Leberwerterhöhung</b> . Abbruch der Therapie, Reexpositionsversuch positiv.
62	CU	M	1,5	?	<b>Leberwerterhöhung</b> . Abbruch der Therapie. Reexpositionsversuch nach einem Jahr bei langsamer Dosissteigerung negativ.
91	CI	W	1	0,9	<b>Pankreaswerte erhöht</b> (Amylase 148 Lipase 2257). Abbruch der Therapie. Reexpositionsversuch positiv.
64	CU	W	26	2,5	<b>Pankreatitis</b> , Übelkeit, Bauchschmerzen. Abbruch der Therapie. Reexpositionsversuch positiv.
25	MC	M	4	2	<b>Panzytopenie</b> v.a. TPMT- Mangel (Leu 1200, Lym 244, Thr 27). Abbruch der Therapie.
58	MC	W	2,5	2,2	Als toxisch zu wertende <b>hämodysplastische Anämie</b> , Thioguaninspiegel 450 bei 0,4mg/kgKG bei neg 6-Methylmercaptapurin. Abbruch der Therapie.
89	MC	W	2	2	<b>Leukozytopenie</b> 1930 und <b>Pankreaswerte erhöht</b> Abbruch der Therapie. Reexpositionsversuch positiv
3	CI	W	3,5	2,4	<b>Leukozytopenie</b> 2600 Abbruch der Therapie. Reexpositionsversuch positiv
71	CU	M	1		<b>Fieberreaktion</b> , Gelenkschm. Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Entzündungswerte erhöht (BSG16/32, CRP12). Reexpositionsversuch positiv
93	MC	W	1	0,7	<b>Gastrointestinale Beschwerden</b> mit Übelkeit, Erbrechen, Aufstoßen. Reexpositionsversuche positiv.
102	MC	W	4	2	<b>Gastrointestinale Beschwerden</b> mit Übelkeit, Erbrechen. Reexpositionsversuch positiv. 6-Mercaptopurin negativ.

**Tabelle 19.** Dosisabhängige Nebenwirkungen die nicht zum Abbruch der Therapie führen. (n=15)

PatNr	Diag.	Geschl.	Zeitp.	Dosis	Text
10	MC	W	interm	1,4	<b>Leberwerterhöhung.</b> Nach Dosisreduktion auf 0,7mg nach 4 Jahren normalisieren sich die Werte.
29	MC	M	36	1,9	<b>Leberwerterhöhung</b> erfolgte nach Dosiserhöhung von 1,7 auf 1,9mg. Haarausfall.
47	MC	M	36	2,6	<b>Leberwerterhöhung</b> mit Übelkeit nach Dosissteigerung. Nach Dosisreduktion auf 2,3mg erfolgt Normalisierung.
92	MC	M	24	2,3	<b>Leberwerterhöhung</b> nach Dosiserhöhung von 1,9 auf 2,3mg; Übelkeit, Haarausfall.
73	CI	M	6	2	<b>Leberwerterhöhung.</b> Normalisierung nach vorübergehender Dosisreduktion auf 1,3mg
100	MC	W	12	2	<b>Pankreaswerterhöhung</b> nach Dosiserhöhung von 0,9 auf 2 Normalisierung ohne Dosisreduktion. Vorübergehend Haarausfall.
41	MC	M	4	1,7	<b>Lymphopenie</b> (Lym 228) nach Reduktion auf 1,1mg erfolgt Normalisierung.
80	MC	W	36	2,3	<b>Lymphopenie.</b> Normalisierung durch Dosisreduktion auf 1,8mg
86	MC	W	12	2,4	<b>Leukopenie.</b> Leu 3750, nach 24 Monaten 2900 danach Normalisierung durch Dosisreduktion auf 1,5mg.
76	MC	M	1	2,1	<b>Leukopenie</b> (Leu 2300) und Hautjucken. Daher Restart unter 0,5 mg Übelkeit und Müdigkeit.
97	CU	M	5	1,9	<b>Leukopenie.</b> Normalisierung durch Dosisreduktion auf 1,5 mg nach Dosissteigerung erneute Leukozytopenie, Übelkeit.
39	CU	M	16	1,1	<b>Magenschmerzen</b> bei Azathioprindosis über 1,1mg
108	MC	W	6	1,9	<b>Magenschmerzen.</b> Besserung durch vorüberg. Dosisred. auf 1,5mg
67	MC	W	60	2,1	<b>Magenschmerzen</b> bei 2,7mg daher Dosisreduktion.
11	CU	W	12	1,8	<b>Übelkeit</b> ab 1,8 mg

**Tabelle 20.** Dosisunabhängige Nebenwirkungen, die nicht zum Abbruch der Therapie führen (n=32)

PatNr	Diag.	Geschl.	Zeitp.	Dosis	Text
7	MC	W	5; 20	1,8	<b>Leberwerterhöhung.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion
43	MC	M	4	1,7	<b>Leberwerterhöhung.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion
45	MC	M	9,5	1,3	<b>Leberwerterhöhung.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion
52	MC	M	24	2,1	<b>Leberwerterhöhung.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion
90	CU	W	2,5	1,9	<b>Leberwerterhöhung.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion
64	CU	W	3	1,1	<b>Leberwerterhöhung.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion
23	MC	M	7	2,1	<b>Panzytopenie.</b> Normalisierung ohne Dosisänderung (Leu 3720, Thr 126, Lym 123)
78	MC	W	38	2,1	<b>Thrombozytopenie</b> (Thr 105) ohne sonstige Beschwerden oder BB- Veränderungen.
43	MC	M	4	1,7	<b>Leukozytopenie.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion (Leu 1150)
57	MC	M	64	1,4	<b>Leukozytopenie.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion (Leu 3620)
59	MC	M	36	2,9	<b>Leukozytopenie.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion (Leu 3590)
79	MC	W	12	1,4	<b>Leukozytopenie.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion (Leu 3360) Übelkeit nach 3 Monaten.
85	MC	M	10	1,9	<b>Leukozytopenie.</b> Normalisierung ohne Dosisreduktion (Leu 3670) Übelkeit nach 3 Monaten.

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite.

Fortsetzung Tabelle 20:

PatNr	Diag.	Geschl.	Zeitp.	Dosis	Text
15	MC	W	4	2,2	<b>Kopfschmerzen</b> , Übelkeit und Erbrechen
22	CU	W	11	2,7	<b>Kopfschmerzen</b>
37	MC	W	3	2,1	<b>Kopfschmerzen</b>
42	CU	W	2	1,7	<b>Müdigkeit</b> , Übelkeit
98	MC	W	3	2,2	<b>Müdigkeit</b> , Übelkeit
31	CI	M	12	1,7	<b>Psych. Unruhe und Nervosität</b> , Übelkeit
13	MC	W	24	2,5	<b>Granuloma anulare</b> als Hypersensitivitätsreaktion auf Imurektablette (Brechen der Tablette in der Hand)
14	MC	W	intern		<b>Übelkeit, Erbrechen</b>
16	CU	M	intern		<b>Übelkeit, Erbrechen</b>
49	MC	W	intern		<b>Übelkeit</b>
61	MC	W	intern		<b>Übelkeit, Erbrechen</b>
70	CI	W	intern		<b>Übelkeit</b>
81	MC	W	intern		<b>Übelkeit, Erbrechen</b>
106	MC	M	intern		<b>Übelkeit, Erbrechen</b>
66	MC	W	intern		<b>Haarausfall</b> , Übelkeit
1	CU	W	intern		<b>Haarausfall</b>
30	MC	W	intern		<b>Haarausfall</b>
38	MC	W	intern		<b>Haarausfall</b>
94	MC	W	intern		<b>Haarausfall</b>

PatNr = Patientenummer, Diag. = Diagnose, Geschl. = Geschlecht, Zeitp. = Zeitpunkt in Monaten, Dosis = Azatiopridosis in mg / kg KG



### 3.5 Schübe unter der Therapie mit Azathioprin

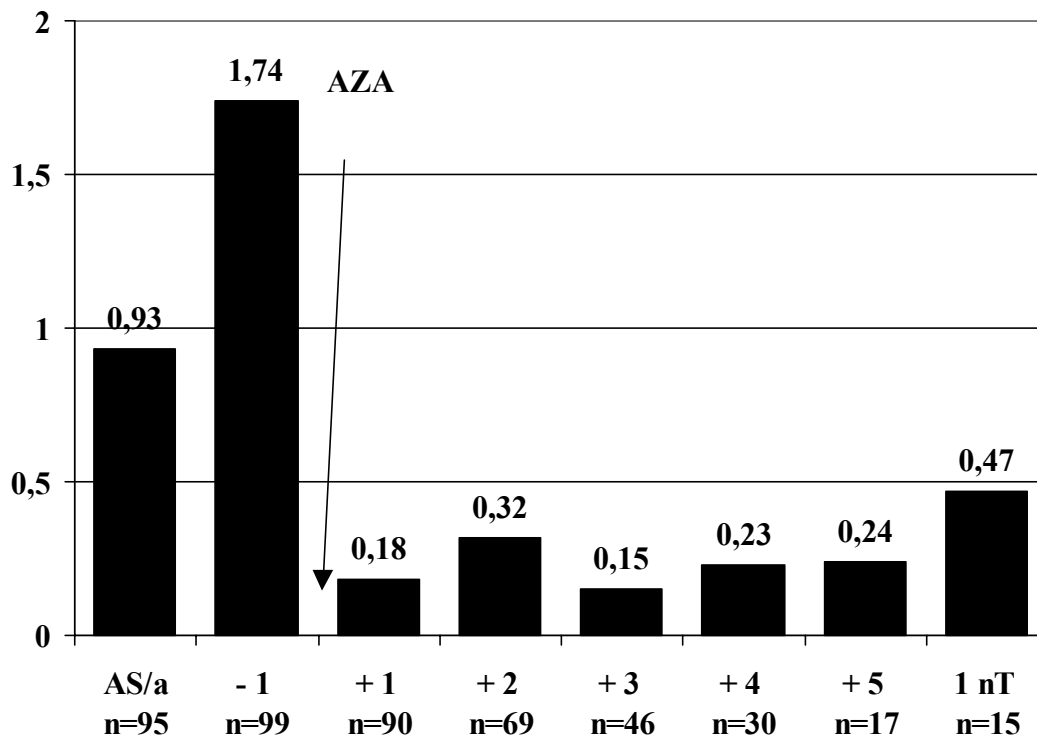
In dem im Mittel 10,6 Jahre dauernden Verlauf zwischen Erstdiagnose und Beginn der Azathioprintherapie hatten die Patienten im Mittel 0,93 Schübe pro Jahr (MC Patienten 0,83, CU Patienten 1,12, CI Patienten 1,28). Im letzten Jahr vor Beginn der Azathioprintherapie hatten die Patienten im Mittel 1,74 Schübe.

Von den erfaßbaren 70 MC Patienten hatten im letzten Jahr vor Therapiebeginn mit Azathioprin 28 Patienten einen Schub, 37 hatten 2 Schübe und 5 Patienten hatten 3 Schübe (Mittelwert 1,67 Schübe). Von den erfaßbaren 21 CU Patienten hatte ein Patient keinen Schub, 5 Patienten hatten einen Schub, 12 hatten 2 Schübe und 3 hatten 3 Schübe (Mittelwert 1,81 Schübe). Von den 8 erfaßbaren CI Patienten hatten 2 Patienten einen Schub, 2 hatten 2 Schübe und 3 Patienten hatten 3 Schübe (Mittelwert 2,13 Schübe).

Im ersten Jahr nach Beginn der Azathioprintherapie hatten die Patienten im Mittel nur noch 0,18 Schübe, im zweiten Jahr 0,32, im dritten Jahr 0,15, im vierten Jahr 0,23 und im 5. Jahr 0,24.

Von den 12 Patienten, welche die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen nach im Mittel 5 Monaten beendet haben, war bei 8 Patienten eine Nachbeobachtung von einem Jahr gegeben. Diese Patienten hatten im Mittel 0,63 Schübe im Jahr nach Therapieende oder anders ausgedrückt, 5 von diesen 8 Patienten hatten einen Schub im ersten Jahr nach Therapieende.

Bei 15 der 19 Patienten, welche die Azathioprintherapie aus anderen Gründen im Mittel nach 34 Monaten beendet haben, war eine Nachbeobachtung von einem Jahr gegeben. Diese Patienten hatten im Mittel 0,47 Schübe im Jahr nach Therapieende oder anders ausgedrückt 7 von diesen 15 Patienten hatten einen Schub im ersten Jahr nach Therapieende.

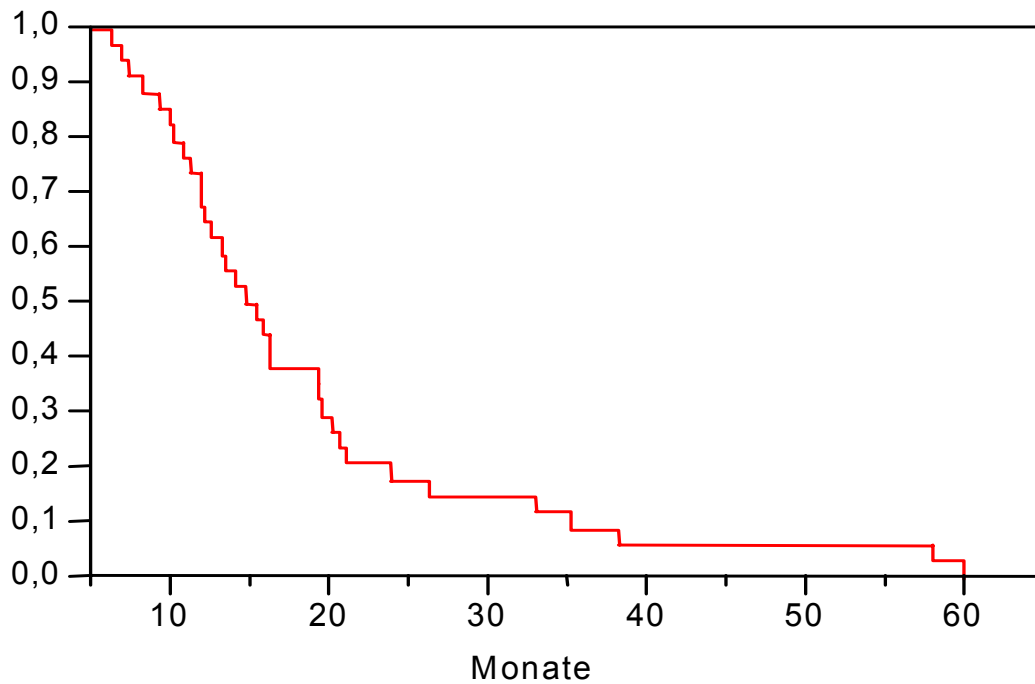


**Abbildung 24.** Schubfrequenz vor Therapiebeginn mit Azathioprin (AS/a = mittlere Anzahl der Schübe pro Jahr im Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin), Schubfrequenz im letzten Jahr vor Therapiebeginn mit Azathioprin (-1), Schubfrequenz in den Jahren unter der Therapie mit Azathioprin (+1 bis +5) und Schubfrequenz im ersten Jahr nach Ende der Azathioprintherapie (1nT).

**Tabelle21.** Schübe vor und unter der Therapie mit Azathioprin, sowie im ersten Jahr nach Beendigung der Therapie mit Azathioprin

		AS/a	-1	+1	+2	+3	+4	+5	1 nT
<b>Schubfrequenz</b>	<b>Gesamt</b>	0,93	1,74	0,18	0,32	0,15	0,23	0,24	0,47
	<b>MC</b>	0,84	1,67	0,13	0,24	0,17	0,18	0,20	0,5
	<b>CU</b>	1,12	1,81	0,12	0,62	0,14	0,33	0,40	0
	<b>CI</b>	1,28	2,13	0,83	0,4	0	0,50	0	
<b>Anzahl der Patienten mit Schub</b>	<b>Gesamt</b>	88	98	16	23	7	7	5	7
	<b>MC</b>	58	70	9	12	6	4	2	7
	<b>CU</b>	19	20	2	8	1	2	2	
	<b>CI</b>	7	8	5	2	0	1	0	
<b>Anzahl der erfaßten Patienten</b>	<b>Gesamt</b>	95	99	90	69	46	30	17	15
	<b>MC</b>	69	70	67	51	36	22	10	14
	<b>CU</b>	19	21	17	13	7	6	5	1
	<b>CI</b>	7	8	6	5	3	2	2	

34 Patienten hatten im Beobachtungszeitraum mindestens ein Rezidiv. Die Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Schubes nach Beginn der Therapie ist in folgender Kaplan Meier Kurve dargestellt und betrug bei diesen Patienten im Mittel 19 Monate.



**Abbildung 25.** Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubes in Monaten (Kaplan Meier Kurve)

## 3.6 Steroide

Im Verlauf der Erkrankung zwischen Erstdiagnose und Beginn der Therapie mit Azathioprin erhielten 98% der Patienten (100 von 102) systemisch wirksame Steroide über einen längeren Zeitraum (MC 99% bzw. 71 von 72, CU 95% bzw. 20 von 21, CI 100% bzw. 9 von 9).

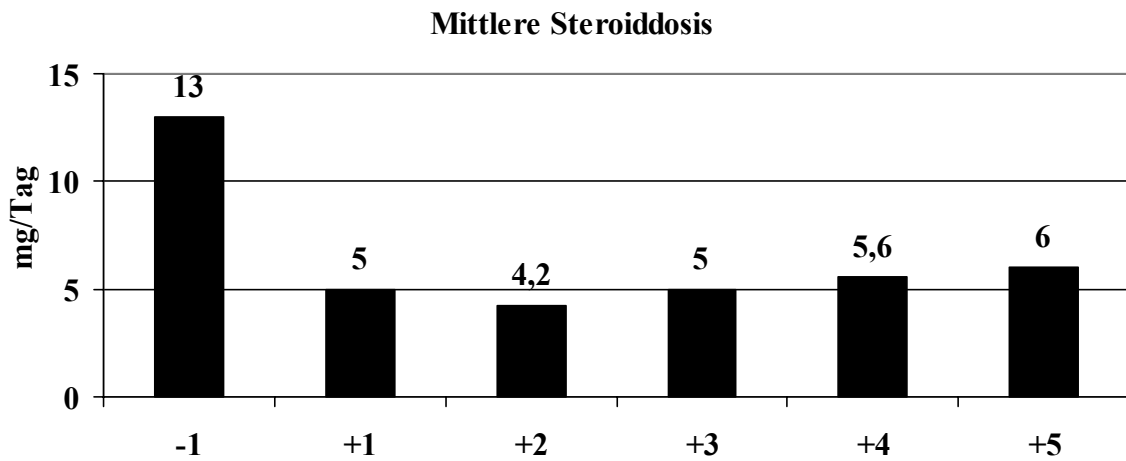
Im letzten Jahr vor Beginn der Azathioprintherapie waren es 79% der Patienten (MC 78%, CU 79%, CI 89%).

Die mittlere Tagesdosis aufsummiert über alle Patienten lag im letzten Jahr vor Therapiebeginn mit Azathioprin bei 13 mg (MC 12,3mg, CU 12,3mg CI 20mg), das Maximum bei 40, das Minimum bei 2,5 mg bzw. 0 mg, wenn keine Steroide eingenommen wurden.

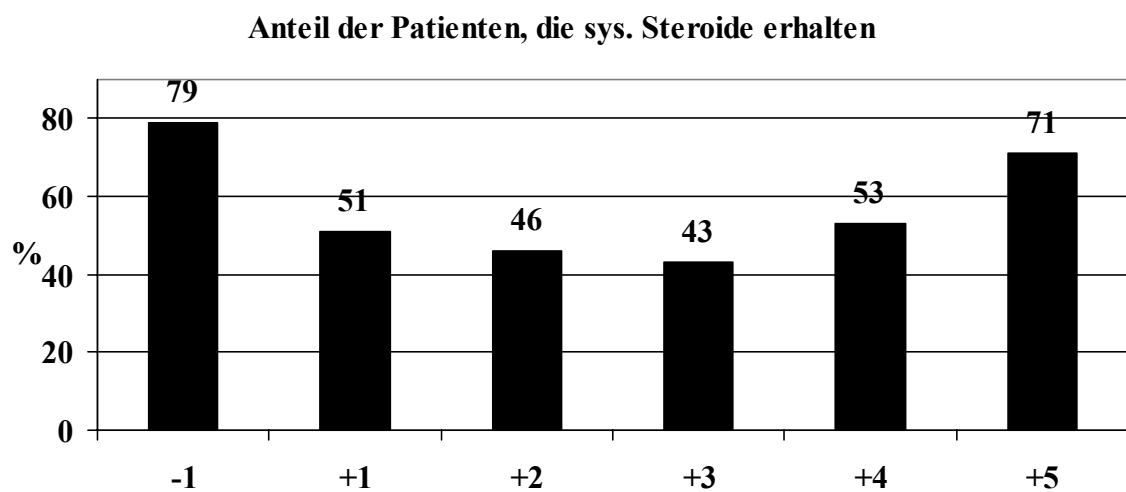
Mit Beginn der Azathioprintherapie wurde bei 62% der Patienten (66 von 106) gleichzeitig eine Akutphasentherapie eingeleitet (MC 69%, 52 von 75, CU 41%, 9 von 22, CI 56%, 5 von 9), bei 13% der Patienten wurde die Steroiddosis nicht verändert (MC 3%, CU 35%, CI 33%) und 25% erhielten keine systemischen Steroide (MC 28%, CU 24%, CI 11%).

Unter der Therapie mit Azathioprin konnten 55 Patienten, das entspricht 51% aller Patienten (MC 56%, CU 40%, CI 38%) die Therapie mit Steroiden im Mittel nach 11 Monaten (Median 8 Monate) beenden. Es entspricht 68% der Patienten, die vor der Therapie mit Azathioprin Steroide erhalten hatten (55 von 75).

Die mittlere Steroiddosis lag ein Jahr nach Beginn der Therapie aufsummiert über alle Patienten nur noch bei 5mg, sank im zweiten Jahr auf 4,2mg und stieg bis zum 5. Jahr wieder auf 6mg an.



**Abbildung 26.** Mittlere Steroiddosis ein Jahr vor bis 5 Jahre nach Beginn der Azathioprintherapie



**Abbildung 27.** Anteil der Patienten in Prozent, die systemische Steroide im Zeitraum von einem Jahr vor bis fünf Jahre nach Beginn der Azathioprintherapie erhalten

Im Folgenden wird die mittlere Steroiddosis im Jahr vor Beginn der Therapie mit Azathioprin, zu Therapiebeginn und unter der Therapie mit Azathioprin tabellarisch angegeben und anschließend graphisch dargestellt. Zusätzlich wird jeweils die Zahl, sowie der prozentuale Anteil der Patienten mit Steroidtherapie und die Zahl der Patienten ohne Steroidtherapie angegeben. Die Übersicht erfolgt für alle untersuchten Patienten gemeinsam und getrennt nach den jeweiligen Diagnosen.

Es zeigt sich also sowohl eine Abnahme des prozentualen Anteils der Patienten, der Steroide erhält, als auch eine Abnahme der mittleren Steroiddosis bis zum dritten Jahr der Behandlung mit Azathioprin. Ab dem vierten Jahr der Behandlung mit Azathioprin kommt es zu einer erneuten Zunahme der mittleren Steroiddosis und des prozentualen Anteils der Patienten, der Steroide erhält. Die Ausgangswerte bezüglich der mittleren Steroiddosis werden nicht erreicht, der Ausgangswert bezüglich des Anteils der Patienten, der Steroide erhält, gleicht sich jedoch zunehmend an.

**Tabelle 22.** Steroiddosis und Anteil der Patienten mit Steroiden

**Gesamt**

<b>Zeitpunkt (Jahre)</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>+0,25</b>	<b>+0,5</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>	<b>+5</b>
<b>Mittelwert (mg)</b>	13	12,5	13,3	7	5	4,2	5	5,6	6
<b>Patienten mit Steroiden (n)</b>	75	76	81	64	45	32	20	16	12
<b>Patienten mit Steroiden (%)</b>	79	75	84	73	51	46	43	53	71
<b>Patienten ohne Steroide (n)</b>	20	26	15	24	44	37	26	14	5

**Morbus Crohn**

<b>Zeitpunkt (Jahre)</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>+0,25</b>	<b>+0,5</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>	<b>+5</b>
<b>Mittelwert (mg)</b>	12,3	11,3	13,2	7,2	5	4,3	5,9	5,6	6,5
<b>Patienten mit Steroiden (n)</b>	52	52	44	46	35	23	18	13	9
<b>Patienten mit Steroiden (%)</b>	78	72	64	71	53	45	50	59	90
<b>Patienten ohne Steroide (n)</b>	15	20	25	19	31	28	18	9	1

**Colitis Ulcerosa**

<b>Zeitpunkt (Jahre)</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>+0,25</b>	<b>+0,5</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>	<b>+5</b>
<b>Mittelwert (mg)</b>	12,3	12,2	12,3	6,5	4,5	4,3	1,4	6,7	6,8
<b>Patienten mit Steroiden (n)</b>	15	16	17	12	5	7	1	2	3
<b>Patienten mit Steroiden (%)</b>	79	76	85	75	29	54	14	33	60
<b>Patienten ohne Steroide (n)</b>	4	5	3	4	12	6	6	4	2

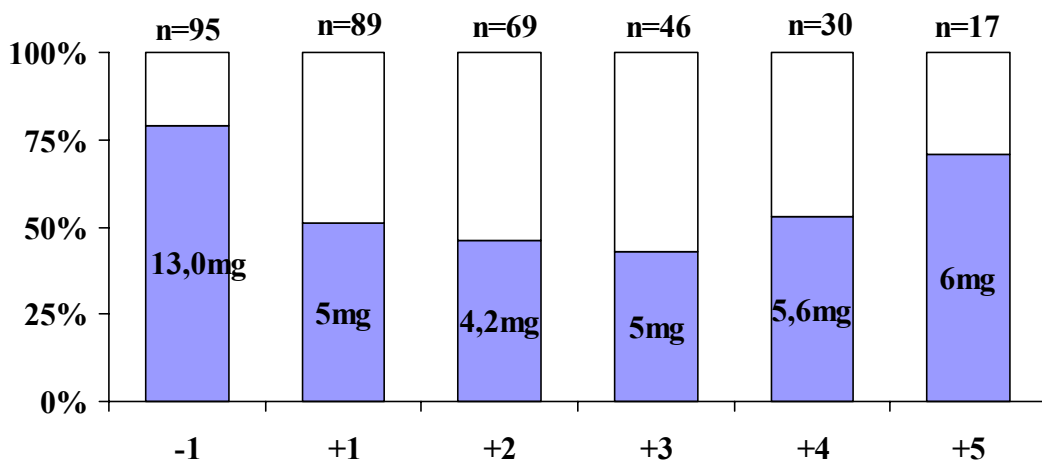
**Colitis Indeterminata**

<b>Zeitpunkt (Jahre)</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>+0,25</b>	<b>+0,5</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>	<b>+5</b>
<b>Mittelwert (mg)</b>	20	22,8	17,9	6,1	5,9	3	2,5	2,5	2,5
<b>Patienten mit Steroiden (n)</b>	8	8	7	6	5	2	1	1	1
<b>Patienten mit Steroiden (%)</b>	89	89	100	86	83	40	33	50	50
<b>Patienten ohne Steroide (n)</b>	1	1	0	1	1	3	2	1	1



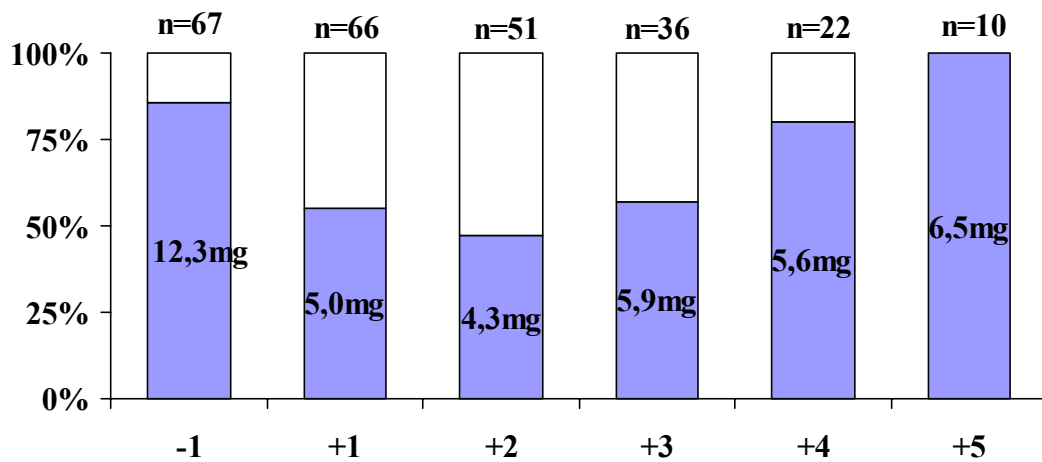
**Abbildung 28-31.** Prozentualer Anteil der Patienten mit systemischen Steroiden im Zeitraum von einem Jahr vor Therapiebeginn mit Azathioprin bis fünf Jahre nach Therapiebeginn (schraffiert). Zusätzlich Angabe der Zahl der untersuchten Patienten (n), sowie die Steroiddosis zu den jeweiligen Zeitpunkten.

**Gesamt**



**Abbildung 28.**

**Morbus Crohn**



**Abbildung 29.**

### Colitis Ulcerosa

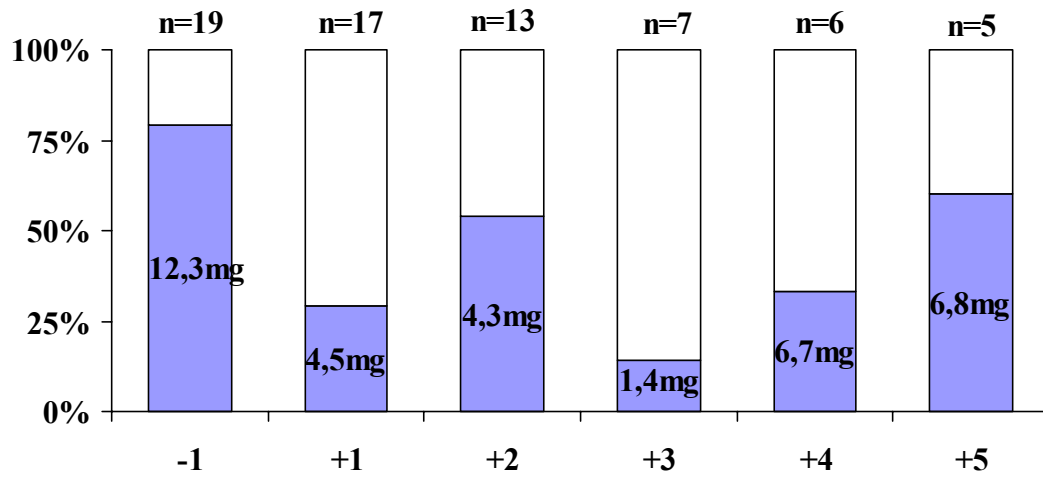


Abbildung 30.

### Colitis Indeterminata

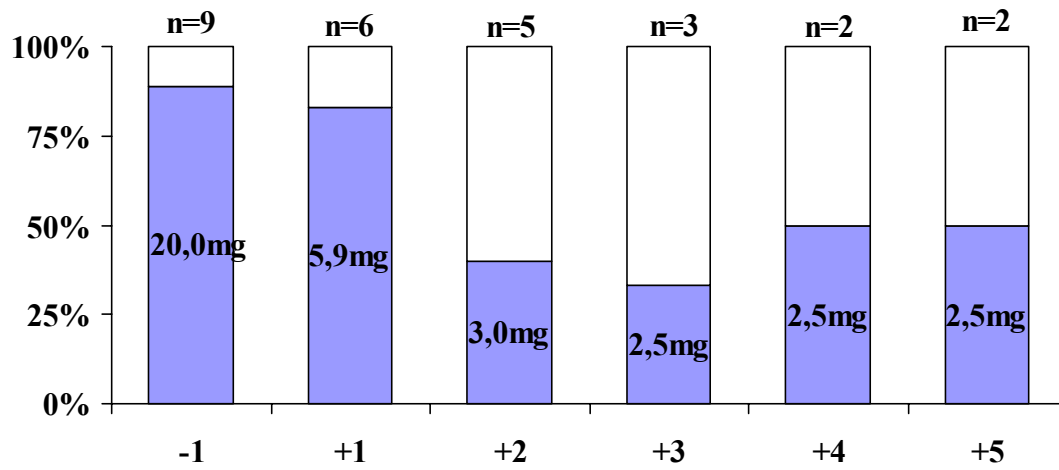


Abbildung 31.

Im Folgenden wird die Steroidtherapie bei den MC Patienten mit chronisch entzündlichem, fistulierendem und stenosierendem Verlauf getrennt untersucht:

Von den MC Patienten mit chronisch entzündlichem Verlauf erhielten im Jahr vor Beginn der Therapie mit Azathioprin 87% Steroide. Die mittlere Steroiddosis aufsummiert über alle Patienten mit chronisch entzündlichem Verlauf lag bei 14,3mg.

Bei den MC Patienten mit fistulierendem Verlauf erhielten nur 60% und bei den Patienten mit stenosierendem Verlauf nur 50% systemische Steroide. Die mittlere Steroiddosis aufsummiert über alle Patienten mit fistulierendem bzw. stenosierendem Verlauf lag mit 9,3 bzw. 9,4mg deutlich niedriger als bei den Patienten mit chronisch entzündlichem Verlauf.

Unter der Therapie mit Azathioprin sank der Anteil der Patienten mit systemischen Steroiden und die mittlere Steroiddosis ab und stieg bei den verbleibenden 8 bzw. 1 Patienten mit chronisch entzündlichem bez. fistulierendem Verlauf bis zum fünften Jahr wieder leicht an. Die 3 verbleibenden Patient mit stenosierendem Verlauf erhielt ab dem 3. Jahr der Therapie mit Azathioprin keine Steroide mehr.

Einzelheiten zur Steroiddosis und Anzahl der Patienten mit Steroiden finden sich in **Tabelle 23** und **Abbildung 32-34**.

**Tabelle23.** Steroiddosis bei den einzelnen MC Verlaufstypen

<b>Chronisch entzündlich</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>+0,25</b>	<b>+0,5</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>	<b>+5</b>
Mittelwert	14,3	12,8	12,8	7,6	5,9	4,7	7,2	8	6,8
Anzahl mit Decortin	36	35	35	28	22	16	16	12	8
Anzahl ohne Decortin	5	8	7	12	18	18	12	3	0
Prozentsatz mit Dec.	87	81	83	70	55	47	57	80	100
<b>Fistulierend</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>+0,25</b>	<b>+0,5</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>	<b>+5</b>
Mittelwert	9,3	10,4	16,2	7,9	4,9	1,4	2,5	0,6	10
Anzahl mit Decortin	9	10	14	14	9	9	2	1	1
Anzahl ohne Decortin	6	8	3	1	6	6	2	3	0
Prozentsatz mit Dec.	60	56	82	83	60	60	50	25	100
<b>Stenosierend</b>	<b>-1</b>	<b>0</b>	<b>+0,25</b>	<b>+0,5</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>	<b>+5</b>
Mittelwert	9,4	6,9	9,1	4,1	1,6	7	0	0	0
Anzahl mit Decortin	4	3	6	3	2	2	0	0	0
Anzahl ohne Decortin	4	5	2	5	6	3	3	3	1
Prozentsatz mit Dec.	50	37,5	75	37,5	25	40	0	0	0

Abbildung 32-34. Steroidtherapie bei den einzelnen Verlaufstypen der MC Patienten

**Chronisch entzündlich**

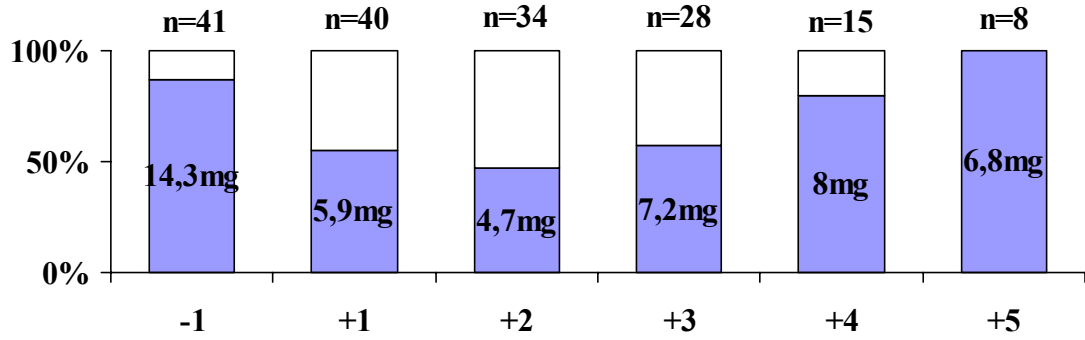


Abbildung 32.

**Fistulierend**

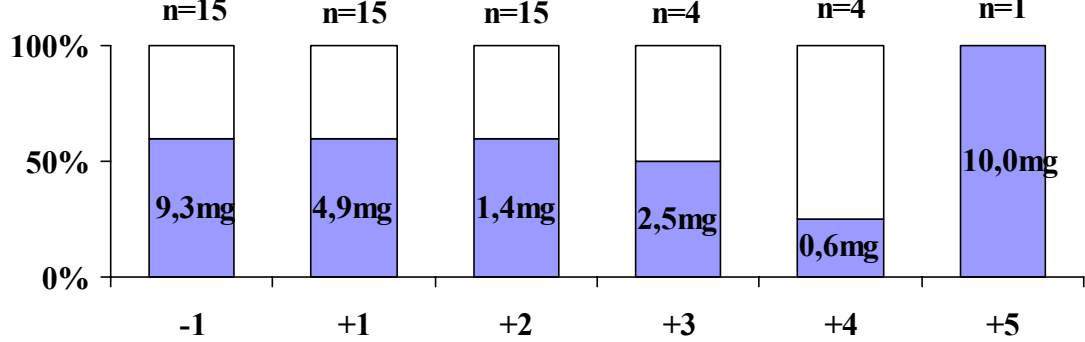


Abbildung 33.

**Stenosierend**

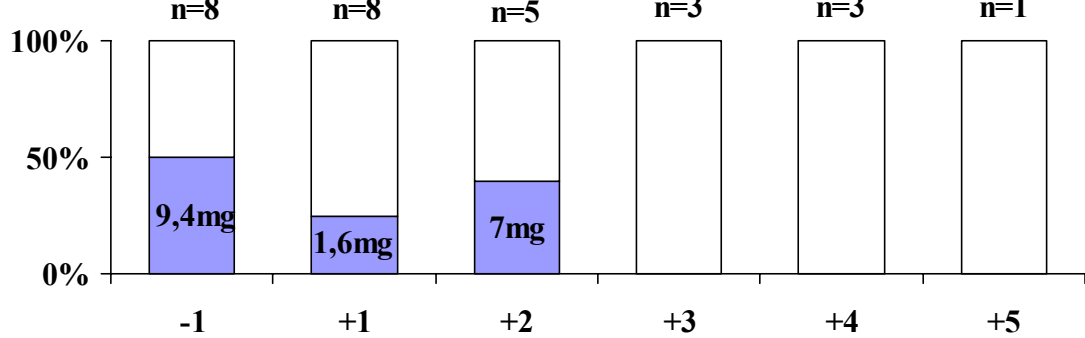


Abbildung 34.

## 3.7 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

### **Beschreibung des Patientenkollektivs:**

In die Verlaufsanalyse wurden 108 Patienten (57 Männer, 51 Frauen, Altersmedian bei Erstdiagnose 24,5 Jahre) aufgenommen. Sie haben sich in der Zeit zwischen Januar 1998 und September 1999 in der gastroenterologischen Ambulanz vorgestellt und wurden im Verlauf ihrer Erkrankung mit Azathioprin behandelt.

### **Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose, sowie Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Beginn der Therapie mit Azathioprin:**

Der mittlere Zeitraum zwischen EM und ED betrug 33 Monate. Der mittlere Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin lag bei 10,6 Jahren.

Bei Patienten mit EM bzw. ED in jüngerer Vergangenheit waren die Zeiträume zwischen EM und ED sowie zwischen ED und Therapiebeginn mit Azathioprin im Mittel kürzer, als bei Patienten mit EM bzw. ED in länger zurückliegender Vergangenheit.

### **Lokalisation bei MC Patienten:**

Bei den MC Patienten lag die Lokalisation der Erkrankung am häufigsten im Ileokolon, seltener nur im Kolon oder nur im Dünndarm und sehr selten nur im Duodenum oder oberen Gastrointestinaltrakt. Im Verlauf der Erkrankung zeigte sich bei den MC Patienten eine Zunahme distaler- und Abnahme proximaler Darmlokalisationen.

### **Operationen bei MC Patienten:**

Mehr als die Hälfte aller MC Patienten wurde im Verlauf der Erkrankung im Zusammenhang mit der Grunderkrankung am Darm operiert. Dabei wurde die Ileocoecalresektion am häufigsten erforderlich.

### **Verlaufstyp bei MC Patienten:**

Die MC Patienten hatten am häufigsten einen chronisch entzündlichen Krankheitsverlauf. Deutlich seltener waren stenosierende und fistulierende Verläufe.

### **Komplikationen bei MC Patienten:**

Bei 62 MC Patienten traten Komplikationen auf. Am häufigsten waren Fisteln und Stenosen. Seltener traten Abszesse auf. Eine Darmperforation trat nur in 3 Fällen auf.

### **Extraintestinale Manifestationen:**

Extraintestinale Manifestationen wurden bei der Hälfte aller CED Patienten festgestellt. Am häufigsten waren Gelenke betroffen, seltener die Haut und sehr selten das Auge. Bei weiblichen Patienten wurden EIM etwas häufiger festgestellt als bei männlichen Patienten.

### **Familienbelastung mit CED:**

4 MC Patienten hatten erstgradige Verwandte mit MC.

### **Medikamente vor Therapiebeginn mit Azathioprin:**

Nahezu alle Patienten erhielten in der Zeit vor Therapiebeginn mit Azathioprin systemische Steroide und Aminosalizylate. Topische Steroide kamen vor allem bei CU Patienten zum Einsatz.

### **Azathioprintherapie:**

Hauptindikation für die Therapie mit Azathioprin war ein steroidabhängiger Verlauf. Bei MC Patienten war ein fistulierender Verlauf ebenfalls noch häufig eine Indikation für die Azathioprintherapie. Steroidresistenz war bei einem CU Patienten Indikation für die Azathioprintherapie.

Die mittlere Azathioprinosis betrug 1,8 mg/kg Körpergewicht. Bei 18 Patienten lag sie bei 2,5 mg/kg Körpergewicht oder höher.

### **Klinische Parameter und Laborparameter**

Unter der Therapie mit Azathioprin nimmt die Zahl der Stühle ab. Blut- und Schleimbeimengungen nehmen ebenfalls ab, gleichzeitig steigt die Zahl der Patienten mit geformten Stühlen. Bauchschmerzen und Bauchkrämpfe werden weniger, das Körpergewicht steigt. Die entzündungsanzeigenden Laborparameter (BSG, CRP, Thrombozyten, Leukozyten; Hb, Fe) normalisieren sich deutlich. Leberwerte,

Pankreaswerte und Nierenwert verändern sich nicht, abgesehen von den Patienten mit Leber- bzw. Pankreaswerterhöhungen als Nebenwirkung.

**Nebenwirkungen:**

Bei 55% der Patienten traten Nebenwirkungen auf. Bei 11% der Patienten führten diese zum Abbruch der Therapie mit Azathioprin. Als Nebenwirkung traten bei diesen Patienten Leberwerterhöhungen, Pankreaswerterhöhungen, Blutbildveränderungen, akute Entzündungsreaktionen sowie gastrointestinale Beschwerden auf.

**Schübe:**

Während im letzten Jahr vor Beginn der Azathioprintherapie bei den CED Patienten im Mittel 1,74 Schübe aufgetreten waren, traten im ersten Jahr nach Beginn der Therapie mit Azathioprin nur noch 0,18 Schübe auf.

**Steroide:**

98% der Patienten erhielten zwischen Erstdiagnose und Beginn der Azathioprintherapie systemisch wirksame Steroide über einen längeren Zeitraum. Im letzten Jahr vor Beginn der Azathioprintherapie waren es 79% der Patienten. Die mittlere Tagesdosis betrug im letzten Jahr aufsummiert über alle Patienten 13mg. Unter der Therapie konnten 68% der Patienten, die vor Therapiebeginn mit Azathioprin Steroide erhalten hatten, die Therapie mit systemisch wirksamen Steroiden ganz beenden. Die mittlere Steroiddosis lag ein Jahr nach Beginn der Azathioprintherapie aufsummiert über alle Patienten nur noch bei 5mg pro Tag.



## 4 Diskussion

---

Im folgenden Diskussionsteil werden zunächst die Zusammensetzung des Patientenkollektivs und die anamnestischen Daten der vorliegenden Analyse mit den Patientenkollektiven von Arbeiten anderer Autoren verglichen. Anschließend wird der Verlauf der Patienten unter der Azathioprintherapie diskutiert.

Während in ganz Deutschland im Mittel nur 7-8% der CED Patienten mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt werden und in den USA sogar nur 5% [7;58], waren es in der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen 25% der CED Patienten (119 von 478), die im Zeitraum von Januar 1998 bis Juli 1999 betreut wurden. Der höhere Anteil im vorliegenden Patientenkollektiv ist wahrscheinlich mit einer Häufung von schwereren Krankheitsverläufen in der Spezialambulanz der Universitätsklinik zu erklären, die wiederum häufiger eine Indikation für eine immunsuppressive Therapie darstellen.

Zwei retrospektive Analysen zeigen ebenfalls einen deutlich höheren Prozentsatz immunsuppressiv therapierter Patienten als es im Bundesdurchschnitt der Fall ist.

Bouhnik et al. (1996) beschreibt in seiner offenen Studie 369 von 1131 MC Patienten (32,6%), die im Beobachtungszeitraum an zwei Pariser Kliniken mit Azathioprin behandelt wurden. Bei O'Brien et al. (1991) waren es 78 von 600 MC Patienten (13%), die im Beobachtungszeitraum am Johns Hopkins Hospital, Baltimore eine Azathioprintherapie erhielten [7;52].

### Diagnose

Bei neu aufgetretenen gastrointestinalen Beschwerden erfordert die Primärdiagnose der CED die Differenzierung von einer großen Zahl akuter gastrointestinaler Entzündungen, die meist infektiös bedingt sind. Die Diagnose der CED wird neben der Klinik der

Erkrankung durch Ileokoloskopie, Röntgenuntersuchung des Darmes und histologische Untersuchung gestellt. Diese Untersuchungen erlauben in den meisten Fällen auch eine Differenzierung zwischen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Nur in wenigen Fällen muß die Diagnose Colitis Indeterminata gestellt werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung muß bei einigen Patienten die zunächst gestellte Primärdiagnose korrigiert werden.

Nach einer prospektiven Studie von Pera et al. (1987), bei der 357 CED Patienten untersucht wurden, erlaubt die endoskopische Untersuchung eine korrekte Diagnosestellung bei 89% der Patienten. Bei 7% wurde die Diagnose Colitis Indeterminata gestellt und bei 4% wurde die falsche Diagnose gestellt [57].

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei 88% der Patienten eine korrekte Primärdiagnose gestellt. Das waren 97% der MC Patienten, 70,4% der CU Patienten und 75% der CI Patienten. Häufig änderte sich die Diagnose von Colitis Ulcerosa nach Morbus Crohn (30%), selten dagegen von Morbus Crohn nach Colitis Ulcerosa (3%).

Bei 8,3% der Patienten konnte die Erkrankung nicht eindeutig zugeordnet werden und es wurde die endgültige Diagnose Colitis Indeterminata vergeben.

Dies wird von einer Studie von Vermeire et al. (1998) bestätigt, bei welcher nicht alle Untersuchungsbefunde eindeutig zu MC oder CU zugeordnet werden konnten, so daß in 10% der Fälle die endgültige Diagnose CI blieb [84].

Bei einer prospektiven Studie von Moum et al. (1997) in Norwegen mit knapp 800 Patienten, wurde bei 91% der Morbus Crohn Patienten die Primärdiagnose bestätigt, bei 88% der Patienten mit Colitis Ulcerosa und bei 50% der Patienten mit Colitis Indeterminata [50].

Durch die Möglichkeit der Bestimmung des pANCA- und ASCA-Wertes im Serum wird man in Zukunft vermutlich in mehr Fällen als bisher zwischen MC und CU differenzieren können, so daß der Anteil der nichtdifferenzierbaren Koliden (CI Patienten) möglicherweise kleiner wird.

## Alter, Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung zeigt einen Unterschied zwischen den MC Patienten und den CU Patienten. Während bei den MC Patienten etwas weniger Männer (47%) als Frauen (53%) mit Azathioprin behandelt wurden, waren es bei den CU Patienten mit 73% deutlich mehr Männer als Frauen (27%). Der Altersmedian zu Beginn der Therapie liegt bei den MC und CU Patienten bei 35 Jahren (Mittelwert 37,2/40,2; Range 12,5-63 Jahre).

Bei den 78 MC Patienten der retrospektiven Analyse von O'Brien (1991) liegt der Anteil der Männer (42,3%) ebenfalls unter dem Frauenanteil (58%), das mittlere Alter zu Beginn der Therapie mit Azathioprin liegt bei 32 Jahren (Range 14-70 Jahre).

Bouhnik (1996) untersuchte 157 MC Patienten (43,3% Männer, 56,7% Frauen) mit einem mittleren Alter von 31 Jahren (Range 14-64 Jahre).

Bei den 56 von Ardizzone (1997) untersuchten CU Patienten liegt der Anteil der Männer mit 70% deutlich über dem Frauenanteil (30%). Das mittlere Alter liegt bei 34 Jahren (Range 14-65 Jahre) [2].

George (1996) untersuchte 120 CU Patienten (55% Männer, 45% Frauen) mit einem mittleren Alter von 38,6 Jahren (Range 13-76 Jahre) [27].

Für das Auftreten des MC wird in der Literatur ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:1,12 angegeben. Für das Auftreten der CU wird ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,39:1 angegeben. Dies kann erklären, weshalb im vorliegenden Patientenkollektiv die Gruppe der männlichen MC Patienten kleiner ist, als die der weiblichen und weshalb die Gruppe der männlichen CU Patienten größer ist, als die der weiblichen. Der Grund für die unterschiedliche Geschlechtsverteilung bei MC und CU ist allerdings bisher unklar.

Die Erstdiagnose wurde im vorliegenden Patientenkollektiv im Mittel im 27. Lebensjahr gestellt, bei O'Briens untersuchten Patienten im 22. Lebensjahr und bei den untersuchten Patienten von George im 30. Lebensjahr und befindet sich damit im Bereich des Häufigkeitsgipfels des Auftretens dieser Erkrankung, welcher zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt.

## **Erstmanifestation, Erstdiagnose, Beginn der Azathioprintherapie**

Der mittlere Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose war bei den MC Patienten mit 3,38 Jahren deutlich höher als bei den CU Patienten mit 1,22 Jahren. Wie im Ergebnisteil bereits ausführlich dargestellt, lag der Zeitraum zwischen EM und ED bei Patienten mit EM nach dem 1. Januar 1990 im Mittel deutlich niedriger (MC 7 Monate, CU 5 Monate), als bei den Patienten mit EM vor dem 1. Januar 1990. Verschiedene Gründe kommen für die kürzere Zeitdauer zwischen EM und ED in jüngerer Vergangenheit in Frage. Einerseits haben sich die diagnostischen Möglichkeiten in den vergangenen Jahren verbessert, vor allem auf dem Gebiet der Endoskopie. Andererseits hat sich durch Publikation vieler wissenschaftlicher Arbeiten über CED das Wissen über die Erkrankung deutlich vermehrt und ausgebreitet, so daß bei Auftreten gastrointestinaler Beschwerden früher an die Differentialdiagnose CED gedacht wird, als es in länger zurückliegender Vergangenheit der Fall war. Auch die mit den Jahren zunehmende Inzidenz der CED in den industrialisierten Ländern rückt die Differentialdiagnose CED bei Auftreten gastrointestinaler Beschwerden zunehmend in den Mittelpunkt.

Der Zeitunterschied bei MC und CU Patienten zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung kann durch die unterschiedlich fulminant verlaufenden Erkrankungen erklärt werden.

Die Erkrankung Morbus Crohn beginnt meist allmählich mit geringen Diarrhoen und Bauchschmerzen. Bei der Colitis Ulcerosa treten dagegen häufig heftige Diarrhoen bis zu 20 mal täglich meist mit Blut- und Schleimbeimengungen auf. Diese schwereren Symptome führen offensichtlich schneller zu einer Ausbreitungsdiagnostik, so daß die Diagnose CU früher gestellt wird als die Diagnose MC. Bei Lokalisationen der Erkrankung am gesamten Gastrointestinaltrakt, wie sie bei MC vorkommen, sind ferner deutlich mehr Differentialdiagnosen in Erwägung zu ziehen, als bei CU. Dies erschwert die rasche Diagnosestellung des MC zusätzlich.

Die mittlere Zeitdauer zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin lag im vorliegenden Patientenkollektiv bei 10,64 Jahren, die höchste Zeitdauer war 41 Jahre, die niedrigste Zeitdauer lag bei 2 Monaten.

Bei den MC Patienten war die mittlere Zeitdauer mit 11,7 Jahren höher als bei den CU Patienten (8,82 Jahre) und CI Patienten (5 Jahre).

O'Brien (1991) gibt in seiner Studie mit MC Patienten eine ähnliche mittlere Zeitdauer von 9,3 Jahren zwischen Erstdiagnose und Beginn der Therapie mit Azathioprin an.

Bei den CU Patienten von George (1996) liegt der mittlere Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Beginn der Therapie mit Azathioprin bei 7,8 Jahren und damit ungefähr gleich, wie bei der Zeitdauer im vorliegenden Patientenkollektiv.

Auch bei dem Zeitraum zwischen ED und Beginn der Azathioprintherapie zeigt sich im vorliegenden Patientenkollektiv, daß in jüngerer Vergangenheit (ED nach 1. Januar 1990) die Indikation zur Azathioprintherapie deutlich früher nach ED gestellt wird (3,2 Jahre), als bei ED in länger zurückliegender Vergangenheit (vor 1. Januar 1990, 14,8 Jahre).

Dies liegt vermutlich daran, daß mit zunehmender Erfahrung in der Therapie mit Azathioprin bei der CED auch eher ein Behandlungsversuch mit Azathioprin vorgenommen wird.

Nach der Beschreibung der evidenzbasierten Indikationen für die Azathioprintherapie durch Herrlinger und Stange (2000) und damit der Schaffung klarer Leitlinien zur Azathioprintherapie bei der CED, wird in Zukunft vermutlich noch früher nach Diagnosestellung und bei noch mehr CED Patienten die Indikation für eine Azathioprintherapie gestellt werden.

(Alle untersuchten Patienten mit der Diagnose Colitis Indeterminata hatten eine Erstmanifestation nach 1990. Diese 9 Patienten stellen eine eindeutige Negativselektion dar, welche durch die Diagnose allein nicht zu erklären ist. Die erhobenen Daten bei diesen Patienten, von der Schubzahl über die mittlere Steroiddosis bis hin zu den klinischen Parametern unter der Therapie zeigen deutlich abweichende Werte im Vergleich zu den MC und CU Patienten. Auffallend ist bei diesen Patienten gleichzeitig ein gutes langfristiges Ansprechen auf Azathioprin.)

## Lokalisation

Bei 17% der MC Patienten lag die Primärlokalisierung der Erkrankung im Dünndarm, bei 56% im Ileokolon und bei 27% im Kolon/Rektum. Darüber hinaus war bei 16% der Patienten der obere Gastrointestinaltrakt betroffen und bei 13% das Duodenum. Bei 67% der MC Patienten traten im Verlauf der Erkrankung zusätzliche Lokalisationen auf. Insgesamt zeigte sich eine im Verlauf vor der Azathioprintherapie nach distal zunehmende und proximal abnehmende Ausbreitung der Erkrankung: Vor Therapiebeginn mit Azathioprin waren bei 6 Patienten (8%) Dünndarmanteile betroffen, bei 47 Patienten (61%) das Ileokolon und bei 24 Patienten (31%) das Kolon/Rektum. Zusätzlich war bei 4 Patienten (5%) der obere Gastrointestinaltrakt betroffen und bei 3 Patienten das Duodenum (4%).

Bouhnik (1996) beschreibt Lokalisationen im Dünndarm bei 8%, im Ileokolon bei 55% und im Kolon bei 37% der Patienten.

Die Patienten von O'Brien (1991) zeigen in 9% der Fälle Lokalisationen im Dünndarm, 73% Ileokolon und 18,6% Kolon.

Im Patientengut von Candy (1995), der am Groote Schuur Hospital in Südafrika bei 63 MC Patienten eine kontrollierte Studie durchführte, waren bei 22% Dünndarmanteile betroffen, bei 62% das Ileokolon und bei 16% der Patienten das Kolon [10].

Die Ergebnisse der genannten Studien, wie auch das vorliegende Patientenkollektiv zeigen eine leichte Häufung von Patienten mit der Lokalisation im Ileokolon, gegenüber den Angaben, die in Lehrbüchern zur Krankheitslokalisierung bei MC Patienten zu finden sind (Ileum isoliert 30%, Kolon isoliert 25%, Ileum und Kolon 45%) [35]. Insgesamt zeigt sich jedoch ein ähnliches Verteilungsbild. Weshalb Lokalisationen im Ileokolon und Kolon deutlich häufiger vorkommen, als isoliert im Dünndarm oder oberen Gastrointestinaltrakt ist nicht geklärt. Familienanalysen haben jedoch gezeigt, daß bei mehreren CED Fällen innerhalb von Familien gehäuft gleichartige Verläufe und Manifestationsorte der Erkrankung vorkommen. Dies könnte ein Hinweis sein, daß genetische Faktoren für die Lokalisation möglicherweise mitverantwortlich sind.

## **Extraintestinale Manifestationen**

Bei 57% der MC Patienten (44 von 77) und nur 41% der CU Patienten (9 von 22) trat mindestens eine extraintestinale Manifestation auf. Traten EIM auf, waren bei den CU Patienten in jedem Fall die Gelenke betroffen (9 von 9) und bei 4 von 9 Patienten zusätzlich die Haut. Auch bei den MC Patienten waren am häufigsten die Gelenke betroffen (37 von 44) gefolgt von Haut- und Lebermanifestationen (10 bzw. 14 von 44), Sacroileitis (8 von 44) und Manifestationen am Auge (4 von 44).

In einer prospektiven klinischen Studie von Tavarela (1994) wurden die Verläufe von 750 Patienten (416 MC, 334 CU) untersucht. Bei 27% der Patienten traten extraintestinale Manifestationen auf. Bei 12% der MC Patienten waren die Gelenke betroffen, bei 4,3% die Haut und bei 5% die Augen. Bei 20,4% der CU Patienten waren die Gelenke betroffen, bei 8,6% die Haut und bei 6,5% die Augen [79].

Die Häufung der Gelenkmanifestationen im vorliegenden Patientenkollektiv kann daran liegen, daß Gelenkbeschwerden arthrotischer Genese fälschlicherweise ebenfalls als EIM gewertet wurden.

Unter der Therapie mit Azathioprin traten EIM mit 34% bei MC Patienten und 32% bei CU Patienten etwas seltener auf als vor der Azathioprintherapie. Dies kann möglicherweise ein Hinweis sein auf einen positiven Effekt des systemisch wirksamen Immunsuppressivums Azathioprin auf die Aktivität der systemischen Manifestationen der Erkrankung. Allerdings ist bekannt, daß ohne immunsuppressive Therapie keine direkte Korrelation zwischen Krankheitsaktivität am Darm und dem Auftreten von EIM besteht. Zumindest scheint auch Azathioprin das Auftreten oder die Persistenz von EIM nicht verhindern zu können.

## **Azathioprintherapie**

Nach der Konsensuskonferenz für die Therapie des MC von 1997 ist Azathioprin Medikament der ersten Wahl bei Patienten mit chronisch aktiver Entzündung [74]. Als chronisch aktive Entzündung wird die Persistenz von Symptomen über einen Zeitraum von sechs Monaten trotz Standardtherapie bezeichnet.

Für diese Patienten konnte ein eindeutiger steroideinsparender und remissionserhaltender Effekt und eine positive Wirkung auf die Aktivität von Fisteln nachgewiesen werden. Sandborn (1999) wertete die Daten von acht kontrollierten Studien in einer Metaanalyse aus [69]. Er konnte bei 65% eine Steroidreduktion auf unter 10mg Prednisonäquivalent, im Vergleich zu 36% bei Plazebo-Kontrolle zeigen. In der darin enthaltenen Studie von Candy (1995) war es möglich, bei 42% der Patienten die Steroide vollständig auszuschleichen [10].

Die Fallzahlen zur Frage der Wirksamkeit von Azathioprin auf die Aktivität von Fisteln sind nicht sehr hoch, zeigen jedoch eine positive Tendenz. Present (1980), der in einer kontrollierten Studie am Mount Sinai Medical Center 36 Patienten mit Fisteln untersuchte, beschrieb eine Abheilungsquote von 31% gegenüber 6% bei Plazebo-Kontrollen [60]. Auch in der Metaanalyse doppelblinder Plazebo-kontrollierter Studien von Pearson (1995) wird ein positiver Effekt gezeigt [55]. Die remissionserhaltende Wirkung von Azathioprin wurde in dieser Metaanalyse ebenfalls untersucht. Insgesamt 163 Patienten mit Azathioprin wurden mit 183 Plazebo-Kontrollen verglichen. Es zeigte sich eine Remissionsrate von 67% im Gegensatz zu 52% in der Plazebo-Gruppe (Odds ratio 2,16), wobei sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Effektivität und Dosis zeigte. In seiner offenen Studie beschrieb Bouhnik (1996) eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 11% im ersten Jahr und 32% im fünften Jahr nach Beginn der Azathioprintherapie. Bei den Patienten, welche die Therapie abgebrochen hatten, lag die Rezidivwahrscheinlichkeit mit 38% und 75% im ersten und fünften Jahr deutlich höher.

In einem kontrollierten Versuch von O'Donoghue (1978) wurde gezeigt, daß mit 6-Mercaptopurin/Azathioprin therapierte Patienten in den folgenden 1-2 Jahren eine Rezidivrate von nur 5% hatten, während sie bei 40-70% lag, wenn die Therapie unterbrochen wurde [34].

In der Evidenzbasis zur Azathioprintherapie bei CED von Herrlinger und Stange (2000) werden schlußfolgernd als Indikationen Steroideinsparung bei Steroidabhängigkeit, Behandlung von Fisteln und Remissionserhaltung angegeben.

Die Indikation und positive Wirkung von Azathioprin bei CU Patienten sind weniger eindeutig. Kirk et al. (1982) konnte bei 44 Patienten nach sechs Monaten eine



signifikant abnehmende Krankheitsaktivität und Steroidreduktion nachweisen (2,3mg nach sechs Monaten vs. 13,6mg in der Plazebo-Gruppe) [40]. Rosenberg zeigte bei seinem Patientengut, welches doppelblind und Plazebo-kontrolliert untersucht wurde, ebenfalls eine signifikante Steroidreduktion [63]. Dagegen konnte Jewell (1974) bei seiner Plazebo-kontrollierten Studie mit 80 Patienten im aktiven Schub keinen positiven Effekt von Azathioprin auf die Entzündungsaktivität nachweisen. Er stellte aber eine verringerte Rezidivrate unter Erhaltungstherapie mit Azathioprin fest [39]. Hawthorne (1992) untersuchte in einer kontrollierten Studie 79 Patienten und zeigte unter Azathioprin sogar eine signifikant niedrigere Rezidivrate (36%) als unter Plazebo (59%) [33]. Ardizzone (1997) untermauerte diese Ergebnisse, indem er bei seiner retrospektiven Untersuchung von 56 CU Patienten zeigte, daß bei 64% unter Azathioprintherapie die Steroide vollständig abgesetzt werden konnten. Aufsummiert für alle Patienten ergab sich eine erheblich niedrigere kumulierte Steroiddosis im ersten Jahr nach Therapiebeginn als im Jahr vor Therapiebeginn. Auch die Recidivrate ging von 2,25 pro Patient und Jahr auf 0,33 pro Patient und Jahr im dritten Jahr der Azathioprintherapie zurück [2].

In der größten Studie von George et al. (1996) wurden 105 CU Patienten mit 6-MP behandelt, bei welchen Steroide und Aminosalicylate keine ausreichende Besserung gebracht hatten. 65% der Patienten kamen in vollständige Remission, 24% in Teilremission und nur 11% waren Therapieversager. Nur 12% von diesen Patienten mußten kolektomiert werden [27].

In einem kontrollierten Versuch, bei welchem CU Patienten Azathioprin gegeben wurde konnte gezeigt werden, daß doppelt so viele Patienten unter der Therapie in Remission blieben, verglichen mit denen, welche die Therapie beendet hatten [34].

Als evidenzbasierte Indikationen für die Azathioprintherapie bei CU Patienten gibt Herrlinger und Stange (2000) schlußfolgernd Steroidreduktion bei Steroidabhängigkeit und Remissionserhaltung an.

Weder mit einer Steroidtherapie noch mit Aminosalizylaten konnten in der Behandlung der CED vergleichbar positive Ergebnisse erreicht werden [9;76].

Bei den MC Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv war in 72% der Fälle ein chronisch entzündlicher Verlauf mit Steroidabhängigkeit Indikation für die Azathioprintherapie. Bei 17% der Fälle stand die Fistelproblematik im Vordergrund und bei 11% wurde mit dem Ziel einer Remissionserhaltung eine Steroidtherapie begonnen. Bei den CU Patienten war Steroidabhängigkeit in fast allen Fällen gegeben (86%), ein Patient war steroidresistent (4,5%).

Die Azathioprinosis lag im Mittel mit 1,8 mg/kg Körpergewicht deutlich niedriger als die empfohlene Dosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht. Wie im folgenden dargestellt, konnte dennoch ein deutlich positiver Effekt durch die Azathioprintherapie erzielt werden. Als Erfolgsparameter wurden Steroidreduktion, Abnahme von Fistelaktivität bei MC Patienten, stabile Remissionsphasen mit verminderter Schubhäufigkeit bei gleichzeitig tolerierbaren Nebenwirkungsraten gewertet. Wenden wir uns nun den „Erfolgsparametern“ der Azathioprintherapie im Einzelnen zu:

### **Steroide**

Wie oben dargestellt, ist eine Indikation für die Therapie mit Azathioprin die dadurch mögliche Steroideinsparung. Im Verlauf ihrer Erkrankung hatten fast alle Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv über längere Zeit Steroide erhalten. Im Jahr vor der Therapie mit Azathioprin erhielten 79% der Patienten im Mittel 13mg Prednisolonäquivalent pro Tag. Im ersten Jahr der Therapie mit Azathioprin konnte die Steroiddosis bereits sehr deutlich auf 5mg pro Patient und Tag reduziert werden. Im weiteren Verlauf blieb die mittlere Dosis relativ konstant bei 5mg und stieg erst im fünften Jahr der Therapie mit Azathioprin bei den verbleibenden 17 Patienten auf 6mg an.

Bei 68% der Patienten, die im Jahr vor Beginn der Therapie mit Azathioprin Steroide erhalten hatten, konnten diese im Mittel nach 11 Monaten vollständig abgesetzt werden. Lediglich 5 von 90 Patienten (5,6%), die im Jahr vor der Azathioprintherapie keine Steroide einnahmen, erhielten im ersten Jahr der Therapie 11,5mg pro Tag und 3 von 90 Patienten (3,3%) erhielten eine höhere Dosis als im Jahr vor der Azathioprintherapie. Die Unterschiede zwischen MC und CU Patienten waren gering.

Es zeigt sich also, daß unter der Therapie mit Azathioprin eine deutliche Reduktion der Steroiddosis möglich war. Der Steroidsparende Effekt des Azathioprins ist im vorliegende Patientenkollektiv vor allem bis zum dritten Behandlungsjahr zu erkennen und läßt im vierten und fünften Behandlungsjahr nur leicht nach. Dies ist ein Zeichen für die Wirksamkeit des Azathioprins bei der Behandlung der CED über einen langen Zeitraum und unterstreicht die Indikation bei steroidabhängigem Verlauf.

### **Fisteln**

19 Patienten mit fistulierendem Verlaufstyp wurden untersucht. Bei 50% bleibt die Fistelaktivität unverändert, bei den restlichen 50% zeigt sich eine deutliche Abnahme der Fistelaktivität oder Abheilung im Mittel nach 1,6 Jahren bei einem beobachteten Verlauf von durchschnittlich 2,6 Jahren unter der Therapie mit Azathioprin. Die Steroiddosis kann bei diesen 19 Patienten deutlich von 10,4mg im Jahr vor Beginn der Azathioprintherapie auf 2,5mg im dritten Jahr reduziert werden. Insgesamt scheint Azathioprin bei diesen Patienten also einen positiven Effekt zu haben.

### **Verlauf**

Um der Frage nachzugehen, ob unter der Therapie mit Azathioprin eine Besserung des klinischen Verlaufs eintritt, wurden klinische Parameter und Laborparameter zu Beginn der Therapie erfaßt und mit den 3 und 6 Monate, sowie 1 bis 5 Jahre nach Beginn der Azathioprintherapie erfaßten Parametern verglichen. Sowohl die subjektiven klinischen Parameter als auch die objektiven Laborparameter zeigten bereits nach 3 und 6 Monaten eine deutliche Tendenz zur Normalisierung, die während des gesamten folgenden Therapiezeitraums anhielt. Die subjektive und objektive Abnahme der Entzündungsaktivität verläuft im vorliegenden Patientenkollektiv gleichmäßig, d.h. gleichzeitig mit Abnahme der subjektiv empfundenen Beschwerden zeigt sich bei den objektiven Laborparametern ebenfalls eine Abnahme der Entzündungsaktivität. So sinkt die mittlere Stuhlfrequenz von anfangs 5,7 auf ca. 3,5 pro Tag, das CRP sinkt von anfangs 2,8 auf 0,8.

Die Aktivität der Erkrankung bleibt unter der Therapie mit Azathioprin konstant deutlich niedriger als zu Beginn der Azathioprintherapie.

### **Schübe**

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich eine deutliche Abnahme der Schubhäufigkeit unter der Therapie mit Azathioprin.

Im Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Beginn der Therapie, der im Mittel 10,6 Jahre betrug, lag die Schubhäufigkeit bei 0,93 Schüben pro Jahr.

Um im vorliegenden Patientenkollektiv zu untersuchen, ob es unter der Therapie mit Azathioprin zu einer deutlichen Reduktion der Schubhäufigkeit kam, wurden die Schubzahlen im Jahr vor der Azathioprintherapie mit denen in den darauffolgenden Jahren verglichen. Während im Jahr vor Beginn der Azathioprintherapie 98 von 99 erfaßbaren Patienten ein bis drei Schübe hatten (Mittelwert 1,74), hatten im ersten Jahr nach Therapiebeginn nur noch 16 von 90 Patienten einen Schub (Mittelwert 0,18). Im zweiten Jahr unter der Therapie hatten 23 von den verbleibenden 69 Patienten einen Schub (Mittelwert 0,32), im dritten Jahr 7 von 46 (Mittelwert 0,15), im vierten Jahr 7 von 30 (Mittelwert 0,23) und im fünften Jahr 5 von 17 Patienten (Mittelwert 0,24).

Bei 15 der 19 Patienten, welche die Azathioprintherapie im Mittel nach 34 Monaten nicht auf Grund von Nebenwirkungen beendet haben, war eine Nachbeobachtung von einem Jahr gegeben. Diese Patienten hatten im Mittel 0,47 Schübe im Jahr nach Therapieende oder anders ausgedrückt 7 von diesen 15 Patienten hatten einen Schub im ersten Jahr nach Therapieende. Bei diesen Patienten nahm also die Schubhäufigkeit im Ersten Jahr nach Therapieende gegenüber den Patienten, die weiter mit Azathioprin behandelt wurden, deutlich zu.

Es zeigt sich also eine sehr deutliche Abnahme der Schubhäufigkeit unter der Azathioprintherapie im Vergleich zu dem Jahr vor Beginn der Therapie. Unter der Azathioprintherapie bleibt die Schubhäufigkeit außerdem konstant niedrig bis zum fünften Jahr der Therapie, so daß sich hier keine Anhaltspunkte für eine Abschwächung der Azathioprinwirkung nach mehreren Jahren der Therapie ergeben.

Zu bedenken ist allerdings, daß die Patientenzahl mit zunehmender Therapiedauer deutlich abnimmt. Dies kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Daher wurden

die 17 Patienten, die über fünf Jahre eine Azathioprintherapie erhielten gesondert untersucht.

Bei diesen 17 Patienten (10 MC, 5 CU, 2 CI Patienten) zeigte sich eine mittlere Schubhäufigkeit von einem Schub pro Jahr in dem im Mittel 7,3 Jahre dauernden Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Beginn der Therapie mit Azathioprin. Im letzten Jahr von Beginn der Therapie hatten diese Patienten im Mittel 1,9 Schübe. Im ersten Jahr nach Therapiebeginn lag die Schubhäufigkeit bei 0,24, im zweiten Jahr bei 0,35, im dritten Jahr bei 0,29, im vierten Jahr bei 0,12 und im fünften Jahr bei 0,29. Die Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Schubes nach Beginn der Azathioprintherapie betrug im Mittel 22,6 Monate. Auch bei diesem Patientenkollektiv zeigt sich also eine deutliche Abnahme der Schubhäufigkeit unter der Azathioprintherapie und kein Anstieg mit zunehmender Therapiedauer.

### **Nebenwirkungen**

Wirkung und Nebenwirkung sind bei Azathioprin eng miteinander gekoppelt. Der klinische Erfolg der Therapie hängt ab von der Stärke der Immunsuppression und damit von der Azathioprinindosis. Mit Zunahme der Dosis steigt aber auch das Risiko für zytotoxisch bedingte Nebenwirkungen [12]. Die Zytotoxizität beruht vor allem auf dem Einbau von Metaboliten in Nukleinsäuren.

Bei ungefähr 10% aller Patienten, die mit Azathioprin/6-Mercaptopurin behandelt werden, kommt es daher zum Auftreten von schweren Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen [24;36;59]. Man kann allergische Reaktionen (Pankreatitis, schwere gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen, Fieberreaktion) und dosisabhängige toxische Nebenwirkungen unterscheiden (Zytopenie, Infektionen, Hepatitis).

Der Mechanismus der Knochenmarkstoxizität von Azathioprin hängt zusammen mit der Aktivität von TPMT, einem Enzym das an der Metabolisierung von Azathioprin beteiligt ist. Bei diesem Enzym gibt es einen genetischen Polymorphismus. 11% der Bevölkerung haben intermediäre Aktivität und wenige (1/300) haben sehr niedrige oder keine meßbare TPMT Aktivität [47;83]. Eine Bestimmung der TPMT Aktivität kann das Risiko für das Auftreten einer schweren Leukopenie zwar bereits vor Therapiebeginn eingrenzen, sie wird aber derzeit noch nicht routinemäßig durchgeführt.

Present et al. (1989) hat in einer großen Studie 396 Patienten, die mit 6-Mercaptopurin über eine Zeit von 5 Jahren behandelt wurden, untersucht. Bei 3,3% war eine Pankreatitis aufgetreten, bei 2% eine allergische Reaktion mit Fieber, Hautausschlag und Gelenkschmerzen, bei 0,3% eine Hepatitis und bei 2% hämatologische Nebenwirkungen. Alle Nebenwirkungen waren nach Absetzen der Therapie reversibel [60].

In einer retrospektiven Analyse von Connel et al. (1993) wurden die Daten von 739 Patienten, die im Mittel ein Jahr am St. Mark's Hospital in London mit Azathioprin behandelt wurden, analysiert. Bei 5% war eine Leukopenie und/oder Thrombozytopenie aufgetreten, bei 1,2% erreichte die aufgetretene Leukopenie Werte unter 2000/ $\mu$ l [13].

In der vorliegenden Studie traten bei 11,1% der Patienten Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Therapie führten. Bei 3,7% waren schwere hämatologische Nebenwirkungen in den ersten vier Monaten nach Beginn der Therapie der Grund für die Beendigung (Panzytopenie, Leukozytopenie). Weitere schwere Nebenwirkungen waren bei 2,8% Leberwerterhöhung, bei 1,9% Pankreaswerterhöhung, bei 1,9% schwere gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen und bei 0,9% eine Fieberreaktion mit Hautausschlag, Gelenkschmerzen und Schwindel.

Diese Nebenwirkungen traten zwischen 1 und 26 Monaten nach Therapiebeginn mit Azathioprin auf, bei einer Azathioprinosis zwischen 0,7 und 2,5 mg/kg Körpergewicht. Bei 25% der Patienten mit schweren Nebenwirkungen wurde der 6-Methylmercaptopyrimidinspiegel negativ gemessen, was ein Zeichen für eine geringe bis aufgehobene TPMT Aktivität ist. Bei 66,7% bestätigte ein Reexpositionsvoruch die aufgetretene Nebenwirkung und nur bei 8,3% wurde ein zweiter Therapieversuch toleriert.

Im Gegensatz zu anderen Studien trat bei keinem Patienten eine schwere Infektion auf, die Grund für einen Therapieabbruch gewesen wäre.

Dosisabhängige leichtere Nebenwirkungen, die nicht zum Abbruch der Therapie führten, traten bei weiteren 13,8% der Patienten auf. Das waren bei 4,6% hämatologische Nebenwirkungen, wie Lymphozytopenie oder Leukozytopenie, bei 4,6% Leberwerterhöhungen, bei 0,9% Pankreaswerterhöhung und bei 3,7% gastrointestinale Beschwerden. Die Nebenwirkungen traten zwischen 1 und 60 Monaten

nach Therapiebeginn mit Azathioprin auf bei einer Azathioprin-dosis zwischen 1,1 und 2,6 mg/kg Körpergewicht. Hier führte bei allen Patienten eine teils nur vorübergehende Dosisreduktion zu einer Abnahme der Beschwerden.

Dosisunabhängige Beschwerden, bei welchen der Zusammenhang zur Azathioprintherapie nicht gesichert ist, traten bei weiteren 29,6% der Patienten zwischen 2 und 64 Monaten nach Therapiebeginn mit Azathioprin auf.

Es zeigt sich bei diesem Patientengut, wie bei untersuchten Patienten in anderen Studien auch, daß Nebenwirkungen zwar gehäuft im ersten Jahr der Therapie auftreten, aber ebenfalls zu jedem späteren Zeitpunkt der Therapie auch bei einer Dosis unter 2 mg/kg Körpergewicht auftreten können. Dies begründet die regelmäßigen Blutbildkontrollen während des gesamten Therapiezeitraumes. Weiterhin unterstreicht die Häufigkeit der aufgetretenen teils milden, teils schweren Nebenwirkungen, daß eine Therapie mit dem Immunsuppressivum Azathioprin stets abgewogen und eindeutig begründet werden sollte.

### **CED-spezifische Begleitmedikation**

Im Verlauf der Erkrankung zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin haben insgesamt 83 % der MC Patienten und 86% der CU Patienten Aminosalizylate erhalten.

Zu Beginn der Azathioprintherapie erhielten 64% der MC Patienten Aminosalizylate. Im Verlauf der Therapie sank der Anteil der Patienten nur leicht auf 47% im zweiten Jahr und stieg bei den verbleibenden Patienten im bis zum fünften Jahr wieder auf 70%. Bei den CU Patienten verhielt es sich ähnlich, wobei prozentual mehr Patienten Aminosalizylate erhielten. Obwohl die Kombination von Aminosalicylaten und Azathioprin nicht empfohlen wird, wurde die Standardmedikation mit Aminosalizylaten in den meisten Fällen beibehalten.

Im Verlauf der Erkrankung zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin haben insgesamt 19% der MC Patienten und 57% der CU Patienten topische Steroide erhalten. Topisch applizierte Steroide entfalten ihre Wirkung vor allem im distalen Kolon, dies erklärt, warum sie bei CU Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv

häufiger als bei MC Patienten eingesetzt wurden. Offensichtlich hat man besonders häufig bei CU Patienten vor der Indikationsstellung für Azathioprin einen Therapieversuch mit topischen Steroiden unternommen, denn 43% der CU Patienten und nur 1% der MC Patienten erhielten zu Beginn der Therapie topische Steroide. Bei den MC Patienten zeigt sich unter der Azathioprintherapie zunächst eine Zunahme der Zahl der Patienten mit topischen Steroiden, die möglicherweise durch einen Übergang von systemischen Steroiden auf topische Steroide zu erklären ist. Ab dem dritten Therapiejahr mit Azathioprin bekommt kein MC Patient mehr topische Steroide. Bei den CU Patienten zeigt sich dagegen eine deutliche Abnahme der Zahl der Patienten von Beginn der Azathioprin (43%) bis zum zweiten Therapiejahr (23%). Danach erfolgt wieder eine relative Zunahme auf 40% im fünften Therapiejahr.

### **Schlußfolgerung**

Diese retrospektive Analyse unterstreicht die Effektivität von Azathioprin in der Behandlung der CED. Es konnte bei einer mittleren Azathioprinosis von 1,8mg/kgKG eine deutliche Steroidreduktion und Abnahme der Schubfrequenz gezeigt werden, bei gleichzeitiger klinischer und laborchemischer Reduktion der Krankheitsaktivität und Besserung der Fistelproblematik bei MC Patienten. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren zum Teil schwer, aber in allen Fällen reversibel.

Nicht vollständig beantwortet bleibt allerdings die Frage, wie lange CED Patienten mit Azathioprin therapiert werden sollten. In der Literatur wird zur Remissionserhaltung eine Dauertherapie für 2-4 Jahre notwendig erachtet [7;24;36]. In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren unter der Therapie mit Azathioprin beobachtet. Wie oben bereits ausführlich dargestellt, zeigt sich, wenn man die „Erfolgparameter“ im Einzelnen betrachtet, eine deutlich positive Tendenz zugunsten der Azathioprintherapie. Ein sehr wichtiger Marker für die Wirksamkeit der Azathioprintherapie ist der dargestellte steroidsparende Effekt. Hier zeigt sich zwar unter der Therapie eine deutliche Reduktion der Dosis, ab dem vierten Behandlungsjahr steigt allerdings der Anteil der Patienten, der Steroide erhält, sowie die



Steroiddosis etwas an (1.Jahr: 51% der Patienten, mittlere Dosis 5 mg, 5.Jahr: 71% der Patienten, mittlere Dosis 6 mg). Auch der Anteil der Patienten mit einer Begleitmedikation mit Aminosalizylaten und topischen Steroiden steigt ab dem dritten Behandlungsjahr deutlich an.

Die erfaßten subjektiven Beschwerden bleiben unter der Therapie mit Azathioprin konstant niedriger als zu Beginn der Therapie. Lediglich der Anteil der Patienten mit ungeformten Stühlen nimmt ab dem vierten Behandlungsjahr zu. Die objektiven Zeichen für die Aktivität der Erkrankung (Laborparameter) bleiben über den gesamten Beobachtungszeitraum niedriger als zu Beginn der Azathioprintherapie. Auch die Schubfrequenz bleibt niedrig.

Es stellt sich also die Frage, ob die Beschwerdefreiheit und objektiv niedrige Entzündungsaktivität ab dem vierten Behandlungsjahr nur durch vermehrten Einsatz von Steroiden und eine intensivere Begleitmedikation mit Aminosalizylaten und topischen Steroiden erreicht werden kann. Das ursprüngliche Ziel, eine Reduktion der Steroiddosis zu erreichen, scheint im Verlauf der Therapie zunehmend verloren zu gehen. Dennoch wird die Azathioprintherapie nicht beendet, sondern unter Inkaufnahme eines vermehrten Einsatzes von Steroiden weitergeführt. Offensichtlich war nicht zu klären, ob die niedrige Aktivität der Erkrankung auf dem Azathioprineffekt oder dem Steroideffekt beruhte. Folgende Beobachtung unterstreicht diese Problematik:

Drei MC Patienten wurden länger als 10 Jahre mit im Mittel 1,2 mg/kg KG Azathioprintherapie. Indikation für die Therapie war bei allen drei Patienten ein steroidabhängiger Verlauf. Die mittlere Steroiddosis im Jahr vor Therapiebeginn betrug 12,5 mg. nach fünf Jahren lag sie bei 7,5mg und nach 10 Jahren bei 6,7mg. Keiner konnte die Steroide vollständig absetzen. Die Schubzahl lag im Jahr vor Therapiebeginn mit Azathioprin bei 2, in den folgenden 10 Jahren bei 0,3 Schüben pro Jahr. Die drei Patienten haben unter der Azathioprintherapie also eine konstant niedrigere Krankheitsaktivität als in dem Jahr vor der Azathioprintherapie. Da die mittlere Azathioprintherapie von 1,2 mg sehr deutlich unter der empfohlenen Therapiedosis von 2-2,5 mg/kg KG lag, ist es möglich, daß die niedrige Entzündungsaktivität allein auf der konstanten Steroidtherapie beruhte. Andererseits ist es denkbar, daß auch die niedrige Azathioprintherapie über lange Zeit zu der niedrigen Entzündungsaktivität beigetragen hat.

Um zu klären, ob die Wirksamkeit der Azathioprintherapie nach einer Behandlungszeit von vier Jahren erhalten bleibt, könnte eine Studie durchgeführt werden, bei welcher nach vierjähriger Behandlungszeit mit Azathioprin bei 50% der Patienten weiterbehandelt wird und bei 50% der Patienten Azathioprin abgesetzt wird. Aus dem Vergleich der Krankheitsverläufe bei diesen zwei Patientengruppen könnte der bisher umstrittene Azathioprineffekt bei langer Therapiedauer hervorgehen.

## 5 Zusammenfassung

---

**Ziel:** Ziel dieser Studie ist es, den Einsatz von Azathioprin bei den Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung in einer CED Spezialambulanz am Universitätsklinikum Tübingen zu untersuchen und die Ergebnisse mit anderen publizierten Studien in Bezug auf Zusammensetzung des Patientenkollektivs, Ansprechen der Azathioprintherapie, steroidsparenden Effekt und Aufgetretene Nebenwirkungen zu vergleichen.

**Untersuchungsgang:** Es wurde eine retrospektive Verlaufsanalyse bei Patienten der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt, welche an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) litten und im Verlauf ihrer Erkrankung mit dem Immunsuppressivum Azathioprin behandelt wurden.

**Methoden:** Eingeschlossen in die Studie wurden 108 Patienten (57 Männer, 51 Frauen, Altersmedian bei Erstdiagnose 24,5 Jahre), die in der Zeit zwischen Januar 1998 und Juli 1999 in der gastroenterologischen Ambulanz vorstellig wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung mit Azathioprin behandelt wurden. Es wurden demographische und klinische Daten erfaßt.

**Ergebnisse:** 77 MC Patienten, 22 CU Patienten und 9 CI Patienten wurden untersucht. Die Lokalisation der Erkrankung vor Therapiebeginn lag bei 8% der MC Patienten im Dünndarm, bei 61% im Ileokolon und bei 31% im Kolon. Im Verlauf der Erkrankung zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin zeigte sich insgesamt eine Zunahme der Ausbreitung der Erkrankung vor allem nach distal.

59% der MC Patienten hatten einen chronisch entzündlichen Verlauf, 25% einen fistulierenden, 12% einen stenosierenden und 4% einen fistulierend/stenosierenden Verlauf.

Indikation für die Therapie mit Azathioprin war bei 67% der MC Patienten Steroidabhängigkeit, bei 18% die Fistelproblematik und bei 15% sonstige Indikationen.

Bei den CU Patienten stand die Steroidabhängigkeit ebenfalls im Vordergrund (85%), ein Patient (5%) zeigte eine Steroidresistenz.

Die mittlere Azathioprinosis bei den CED Patienten lag bei 1,8 mg/kg KG.

Unter der Therapie mit Azathioprin zeigte sich eine deutliche Besserung sowohl der subjektiven klinischen Beschwerden als auch der objektiven entzündungsanzeigenden Laborparameter.

Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, sind bei 11% der Patienten aufgetreten (4% hämatologische Nebenwirkungen, 3% erhöhte Leberwerte, 2% erhöhte Pankreaswerte, 2% gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit und Erbrechen und 1% allergische Nebenwirkungen mit Ausschlag, Fieber und Gelenkschmerzen).

Die Schubfrequenz sank von 1,74 im Jahr vor Beginn der Therapie deutlich auf 0,18 im ersten, 0,32 im zweiten, 0,15 im dritten, 0,23 im vierten und 0,24 im fünften Jahr der Therapie mit Azathioprin. Bei 15 Patienten, welche die Therapie im Mittel nach 34 Monaten beendet haben, lag die Schubfrequenz im ersten Jahr nach Ende der Therapie mit Azathioprin bei 0,47.

98% der Patienten erhielten zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn mit Azathioprin systemische Steroide über einen längeren Zeitraum. Im letzten Jahr vor Beginn der Therapie waren es 79% der Patienten. Die mittlere Tagesdosis aufsummiert über alle Patienten lag bei 13 mg. 68% der Patienten, die im Jahr vor der Azathioprintherapie systemische Steroide erhalten hatten konnten diese im Mittel nach 11 Monaten vollständig absetzen. Die mittlere Steroiddosis lag ein Jahr nach Beginn der Therapie nur noch bei 5mg, sank im zweiten Jahr auf 4,2mg und stieg bis zum fünften Jahr wieder auf 6mg an. Gleichzeitig stieg der Anteil der Patienten, der eine systemische Steroidtherapie benötigte, ab dem vierten Behandlungsjahr mit Azathioprin an.

**Schlußfolgerungen:** Insgesamt zeigt sich unter der Therapie mit Azathioprin eine klinische Besserung mit deutlicher Abnahme der Schubhäufigkeit und einer deutlichen Abnahme der Steroiddosis. Starke Nebenwirkungen traten bei 12 von 108 Patienten auf und waren in allen Fällen reversibel. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit der Therapie mit Azathioprin. Ob die niedrige Krankheitsaktivität ab dem vierten Behandlungsjahr allein auf der Azathioprintherapie beruht, oder ob der zunehmende Einsatz von Steroiden für den konstant guten Gesundheitszustand der Patienten verantwortlich ist, bleibt allerdings offen.

**Tabelle 24.** Übersicht über die demographischen und klinischen Einzelheiten

		<b>Morbus Crohn</b>	<b>Colitis Ulcerosa</b>
Anzahl der Patienten	n	77	22
Alter zu Therapiebeginn	Jahre	37,2	40,2
Geschlecht	m / w	36 / 41	16 / 6
Lokalisation zu Therapiebeginn	%		
	<b>Dünndarm</b>	8	
	Ileokolon	61	
	Kolon	31	
Verlaufstyp	%		
	Chronisch entzündlich	59	
	Fistulierend	25	
	Stenosierend	12	
	Fistul./Stenosierend	4	
Azathiopridosis	mg/kgKG	1,8	1,8
Steroide	- 1	78 / 12,3	79 / 12,3
Anteil der Patienten mit	0	72 / 11,3	76 / 12,2
systemischen Steroiden (% ) /	+ 1	53 / 5,0	29 / 4,5
Steroiddosis (mg)	+ 2	45 / 4,3	54 / 4,3
	+ 3	50 / 5,9	14 / 1,4
	+ 4	59 / 5,6	33 / 6,7
	+ 5	90 / 6,5	60 / 6,8
Schübe	- 1	1,67	1,81
	+ 1	0,13	0,12
	+ 2	0,24	0,62
	+ 3	0,17	0,14
	+ 4	0,18	0,33
	+ 5	0,2	0,4
Nebenwirkungen die zum Abbruch der Therapie führen		12	
	erhöhte Leberwerte	3	
	erhöhte Pankreaswerte	2	
	Blutbildveränderungen	4	
	Fieberreaktion	1	
	gastrointestinale	2	
	Beschwerden		
Dosisabhängige Nebenwirkungen, die nicht zum Abbruch der Therapie führen		15	
Dosisunabhängige leichte Nebenwirkungen		32	



## 6 Abbildungen und Tabellen

**Tabelle 5.** Änderungen der Ausdehnung

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Primär-lokalisierung</b>	<b>Lokalis. vor Azathioprin</b>	<b>Resizierter Darm</b>	<b>neue Lokalis.</b>
2	ogit ic	ic r	Hemicolon	+
5	ic	c r		+
6	c	c		o
7	ic	ic	Ileohemicolon	+
10	c r	c r	Dünndarmsegment	+
13	ic	r	Ileohemicolon	+
14	ic	ic		o
15	i	i	Ileocoecalpol	+
17	jj i	ic		+
18	ogit ic	i r	Ileohemicolon	+
19	ogit ic	ic	Ileohemicolon	+
20	i	ic		+
21	i	i r	Colon	+
23	i	ic	Ileohemicolon	+
24	ic	ic	Ileohemicolon	+
25	c	c	Hemicolon	+
27	ogit c	ogit c		o
29	c	r	Colon	+
30	ic	ic	Ileocolon	+
32	ogit ic	ic r	Ileohemicolon	+
34	ic	ic		o
36	ic	ic r		+

<b>Pat. Nr.</b>	<b>Primär-lokalisierung</b>	<b>Lokalis. vor Azathioprin</b>	<b>Resizierter Darm</b>	<b>neue Lokalis.</b>
37	c	ic		+
38	c	ic		+
40	ic	ic	Ileohemicolon	+
41	c	c	Hemicolon	+
43	d ic	c r		+
44	ic r	ic		-
45	ic r	i r	Colon	o
46	ogit d jj ic	ogit d i	Ileohemicolon	o
47	ogit d jj ic	i	Ileohemicolon	-
48	ic	c		-
49	ic	jj c	Ileum und Hemicolon	+
50	ic	i	Dünndarmsegment und Colon	o
51	ic	i	Dünndarmsegment und Colon	o
52	c	r	Colon	+
54	jj i	i	Dünndarmsegment	o
55	ic	i	Ileocoecalpol	o
56	ic	ic	Ileocoecalpol	+
57	c	c r	Appendix	+
58	i	i	Colon	+
59	c	c		o
60	ic	i	Dünndarmsegment und Ileohemicolon	+
61	ic	ic	Dünndarmsegment und Ileohemicolon	+
65	ic	i	Ileocoecalpol	+
66	ogit d jj ic	i		-
67	r	c r		+
68	ic	ic r	Ileohemicolon	+
69	ic	i r	Colon	+



<b>Pat. Nr.</b>	<b>Primär-lokalisierung</b>	<b>Lokalis. vor Azathioprin</b>	<b>Resizierter Darm</b>	<b>neue Lokalis.</b>
74	ic	jj i	Dünndarmsegment und Ileocecalpol	+
76	ic	c		-
77	ic r	i r	Colon	o
78	ic	ic		o
79	i	c r	Ileocecal	+
80	c	c	Hemicolon	+
81	c	c	Hemicolon	+
83	c	c r		+
84	c	c		o
85	ic r	ic	Ileocecal	+
86	c	r	Colon	+
87	c	c r	Sigmasegment	+
89	ic	ic r	Hemicolon	+
92	ic	i		-
93	ogit d	ogit d		o
94	ic	i	Ileohemicolon	+
95	ic	ic		o
96	i	ic	Ileocecal	+
98	d i	d i		o
99	c	ic	Rectum	+
100	jj i	jj i	Dünndarmsegment	+
101	ic	i	Ileohemicolon	+
102	ogit d i	i	Ileohemicolon	+
104	ic	ic	Ileohemicolon	+
105	c r	c		-
106	c r	c r	Ileocecalpol	+
107	ogit ic	ogit ic r		+
108	ogit ic	c		-

Erklärung zu Tabelle 5: Lokalisation: ogit = oberer Gastrointestinaltrakt; d = Duodenum; jj = Jejunum; i = Ileum; c = Colon; ic = Ileocolon; r = Rektum;  
 Neue Lokalisationen: + = Zunahme der Ausbreitung; o = keine Zunahme der Ausbreitung; - = Abnahme der Ausbreitung.

**Tabelle 16.** Operative Eingriffe unter der Therapie mit Azathioprin

PatNr	Diag.	Geschl.	Zeitp.	Dosis	OP vor Azathioprin	Lokal.vor Aza	Jetzige OP
2	MC	m	42	2,2	Ileohemicolektomie	Ileocolon	Anastomose >Therapieende
19	MC	w	6	2,2	Ileohemicolektomie	Ileocolon	Hemicolektomie
29	MC	m	2	1,5	Hemicolektomie	Colon	Colektomie
36	MC	w	60	2,4		Colon	Hemicolektomie
40	MC	w	6	2,6	Ileohemicolon	Ileocolon	Hemicolektomie
47	MC	m	5	1,2	Colektomie	Anastomose	Anastomose
67	MC	w	102	2,3		Colon	Colektomie >Therapieende
74	MC	w	20	2,2	Dünndarmsegment- resektion + Ileocoecalresektion	Dünndarm	Dünndarmsegment- resektion
87	MC	w	12	2,2	Hemicolektomie	Restcolon	Bridenileus
94	MC	w	7	1	Hemicolektomie	Anastomose	Anastomose + Bridenileus
82	CU	m	12	2,6		Colon	Colektomie >Therapieende
10	MC	w	126	0,8	Dünndarmsegment- resektion	Colon	Inkarzerierte Nabelhernie
43	MC	m	150			Colon	Sigmaadenom

PatNr=Patientennummer; Diag.=Diagnose; Zeitp.=Zeitpunkt in Monaten nach Therapiebeginn; Dosis in mg/kgKG; Lokal.=Lokalisation

## 7 Literaturverzeichnis

---

1. Anstey A, Lear JT. Azathioprine – clinical pharmacology and current indications in autoimmune disorders. *BioDrugs* 1998;9:33-47
2. Ardizzone S, Molteni F, Imbesi V, Bollani S, Porro GB. Azathioprine in steroid resistant and steroid dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:330-33
3. Asakura H, Sugimura K. HLA; Antineutrophil cytoplasmatic autoantibody, and heterogeneity in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995;108:597-599
4. Baert FJ, D’Haens GR, Peeters M et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody (Infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn’s ileocolitis. *Gastroenterology* 1999;116:22-28
5. Bean RHD. The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust* 1962;2:592-93
6. Binder V, Hendriksen K, Kreiner S. Prognosis in Crohn’s disease – based on results from regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-150
7. Bouhnik J, Lémann M, Mary JY, Scemama G. Long-term follow up of patients with Crohn’s disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347:215-19
8. Brooke BN, Hoffman DC, Swarbrick ET. Azathioprine for Crohn’s disease. *Lancet* 1969;ii:612-14
9. Camma L, Giunta M, Rosselli M et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn’s disease: a metaanalysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73
10. 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;37:674-8
11. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E et al. Correlation between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn’s disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *Gut* 1994;35:231-235

12. Colona T, Korelitz BI. The role of leukopenia in the 6-mercaptopurine-induced remission of refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:362-6
13. 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;34:1081-85
14. Cottone M, Rosselli M, Orlando A et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-648
15. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. *J Am Med Assoc* 1932;99:1323-29
16. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996;39:401-406
17. Curran ME, Lau KF, Hampe J et al. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology* 1998;115:1066-1071
18. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitis/diarrhea illnesses. *Gastroenterology* 1991;100:1590-1596
19. Eckbom A, Helmick CG, Zack M et al. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;103:954-960
20. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-635
21. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow up of 1.116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-1146
22. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Eng J Med* 1995;332:292-297
23. Fellermann K, Ludwig D, Stahl M et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860-1866
24. Fleig WE. Konservative Behandlungsstrategien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Internist* 1998;39:1030-40

25. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M. Disparate CD4+ lamina propria (LP) Lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157:1261-1270
26. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the world congress of gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15
27. George J, Present DH, Pou R et al. The long term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am. J Gastroenterol* 1996;91:1711-14
28. Goebell H, Förster S, Dirks E et al. Morbus Crohn: Klinische Erkrankungsmuster in Beziehung zur Lokalisation. *Med Klin* 1987;82:1-8
29. Goebell H. (1988) Different activity indices in Crohn's disease and their possible role, 253-258. In: Goebell H, Peskar B, Malchow H. *Inflammatory bowel diseases. Basic research and clinical implications*; MTP, Lancaster
30. Greenberg GR. Budesonide for the treatment of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1994;8:369-372
31. Gusella JF, Podolsky DK. Inflammatory bowel disease: is it in the genes? *Gastroenterology* 1998;115:1286-1289
32. Hawkins C. (1983) Historical review, 1-7. In: Allan RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Hawkins C. *Inflammatory Bowel Disease*. Churchill-Livingstone, New York
33. Hawthorne AB, Hawkey CJ. Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. A review of their mechanisms of efficacy and place in therapy. *Drugs* 1989;38:267-88
34. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ et al. Randomized controlled trial of Azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Br Med J* 1992;305:20-22
35. Herold G. (2000) *Innere Medizin*. Herold, Köln
36. Herrlinger K, Stange EF. Azathioprin bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Evidenzbasis. *Med Klin* 2000;95:201-6
37. Hodgson HJF, Bhatti M. Assessment of disease activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Infl Bow Dis* 1995;1:117-134
38. Hugot JP, Laurent Puig P, Gower Rousseau C et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-823

39. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4:627-30
40. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of Azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982;284:1291-92
41. Kirsner JB The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. *Infl Bow Dis* 1995;1:2-26
42. Kuhn R, Lohler J, Rennik D et al. Interleukin -10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:263-274
43. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11
44. Lemann M, Chamiot PC, Mesnard B et al. Methotrexate for the treatment of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:309-314
45. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990;336:16-19
46. Martini GA. Zur Geschichte der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn). *Internist* 1991;32:505-510
47. McLcod HL, Miller DR, Evans WE. Azathioprine-induced myelosuppression in the thimpurine methyltransferase deficient heart transplant recipients (letter). *Lancet* 1993;341:1151
48. Monsen U, Sorstad J, Hellers G et al. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1991;85:711-716
49. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramoxyvirus infection in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenerology* 1999;116:796-803
50. Moum B, Ekbom A, Vatn MH et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997;40:328-32
51. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M et al. Randomized trial of mycofenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999;44:625-628
52. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of azathioprine and 6-mercaptopurine in the initial treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991;101:39-46
53. O'Donoghue VP, Dawson AM, Powell-Tuck J et al. Double blind withdrawl trial of Azathoioprine as maintainance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;2:955-57

54. Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997;150:823-832
55. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease – A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42
56. Pearson DC. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Library* 1999;2:1-15
57. Pera A, Bellano P, Caldera D et al. Colonoscopy in IBD – diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92:181-5
58. Personal communication R. England. Glaxo Wellcome. Middlesex UK
59. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Eng J Med* 1980;302:981-7
60. Present DH. 6-Mercaptopurine and other immunosuppressive agents in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin N Am* 1989;18:57-71
61. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D et al. Anti.Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmatic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998;42:788-791
62. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Br Med J* 1989;298:82-86
63. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975;69:96-99
64. Rowbotham DS, Mapstone NP, Trejdosiewicz LK et al. Mycobacterium paratuberculosis DNA not detected in Crohn's disease tissue by fluorescent polymerase chain reaction. *Gut* 1995;37:660-667
65. Rummelle FM, Targan SR, Levy G et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:822-829
66. Russel GM, Engels LG, Muris JW et al. „Modern life“ in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:243-249

67. Sachs L. (1997) *Angewandte Statistik*. Springer, Berlin, Heidelberg
68. Sadlack B, Merz H, Schorle H et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993;75:253-261
69. Sandborn WJ, Sutherland L, Pearson DC et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochane Library* 1999;1:1-15
70. Satsangi J, Parkes M, Louis E et al. Two stage genome wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996;14:199-202
71. Satsangi J, Landers CJ, Welsh KI et al. The presence of anti-neutrophil antibodies reflects clinical and genetic heretogeneity within inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:18-26
72. Saxon A, Shanahan F, Landers C et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmatic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:202-210
73. Sendid B, Colombel JF, Jaquinot PM et al. Specific antibody response to oligomannosidic epizopes in Crohn's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:219-226
74. Stange EF, Schreiber S, Raedler A, Stallmach A, Schölmerich J, Loeschke K, Starlinger M, Fischbach W, Caspary WF. Therapie des Morbus Crohn – Ergebnisse einer Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenerol* 1997;35:541-54
75. Steinardt HJ, Loeschke K, Kasper H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECDS): Clinical features and natural history. *Digestion* 1985;31:97-108
76. Steinhort AH, Ewek K, Griffiths AM et al. Corticosteroids for maintaining remission of crohns disease. *Cochrane Library* 1999:1:1-9.
77. Tange EF, Modigliani R, Pena AS et al. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995;109:774-782
78. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ et al. A short-term study of chimetric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study Group. *N Eng J Med* 1997;337:1029-1035
79. Tavarela Vesolo F. (1994) Inflammatory extraintestinal manifestations associated with IBD, 232-235. In: Monteiro E, Tavarela Veloso S. *Inflammatory bowel disease* Kluwer, Dordrecht



80. Thomas GAO, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking: A Review. *Am J Gastroenterol* 1998;93:144-149
81. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;312:95-96
82. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-996
83. Vantoon J, Weinshilboum RM. Thiopurine methyltransferase biochemical genetics human lymphocyte activity. *Biochem.Genet* 1982;20:637-58
84. Vermeire S, Peeters M, Rutgeerts P. (1998) The primary diagnosis of inflammatory bowel disease, 31-35. In: Campieri M, Bianchi-Porro G, Fiocchi C, Schölmerich J, editors. *Clinical Challenges in Inflammatory Bowel Diseases*. Kluwer, Dordrecht
85. Vetter, Christine. (2001) Kongressbericht Falksymposium 122. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Vom klinischen Fall zur Pathophysiologie, Diagnose und Behandlung, 16. Falk Foundation e.V.
86. Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP et al. Crohn's disease: Pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995;108:911-916



## **8 Danksagung**

---

Frau Prof. Dr. med. Regina Lamberts danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und vor allem für ihre intensive Betreuung und Geduld. Dem Leitstellenteam der 1. Med. Ambulanz danke ich für die prompte Bereitstellung der Krankenakten und dem Ärzteteam der gastroenterologischen Ambulanz für die Überlassung des Ambulanz-Computers in den Abendstunden.



## 9 Lebenslauf

---

### Personendaten

Vorname: Tobias Christoph

Name: Stollwerck

Geburtsdatum: 24.12.1975

Geburtsort: Filderstadt-Bonlanden

### Ausbildung

1982 – 1995	Freie Waldorfschule Engelberg in Winterbach-Engelberg
1995	Allgemeine Hochschulreife
1995 – 1997	Zivildienst als Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz in Stuttgart
1997-2003	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
25.11.2003	Dritte Ärztliche Prüfung
Famulaturen	Anästhesiologie im Kreiskrankenhaus Schorndorf Innere Medizin (Station) an der Filderklinik in Filderstadt-Bonlanden Innere Medizin (Ambulanz) im Kaiser-Franz-Jodef-Spital in Wien Innere Medizin (Tropenmedizin) im State Hospital Windhoek In Windhoek – Namibia.

