

**Aus dem Institut für klinische Pharmakologie  
der Universität Tübingen  
Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut, Stuttgart**

**Leitung: Professor Dr. M. Schwab**

**In Kooperation**

**Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und  
Endokrinologie,  
Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart**

**Chefarzt: Professor Dr. E. F. Stange**

**Therapiealternativen in der immunsuppressiven  
Behandlung chronisch entzündlicher  
Darmerkrankungen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Daniel Nicolas Barthel**

**aus  
Stuttgart**

**2011**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schwab

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Klump



## ***Inhaltsverzeichnis***

<b>1</b>	<b><i>Einleitung</i></b>	<b>6</b>
1.1	<b>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)</b>	<b>6</b>
1.1.1	Definition	6
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	6
1.1.3	Häufigkeit	7
1.1.4	Unterschiede Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	8
1.1.5	Krankheitsverläufe	9
1.2	<b>Immunsuppressive Therapie bei CED</b>	<b>10</b>
1.2.1	Steroidabhängiger Verlauf	10
1.2.2	Steroidrefraktärer Verlauf	11
1.2.3	Remissionserhaltung	12
1.2.4	Limitationen der immunsuppressiven Therapie	13
1.2.4.1	Therapieversagen	13
1.2.4.2	Unverträglichkeitsreaktionen	13
1.2.4.3	Kombinationsimmunsuppression	14
1.3	<b>Ziele und Aufgaben der Arbeit</b>	<b>16</b>
1.3.1	6-Mercaptopurin als Therapiealternative bei Azathioprin- Unverträglichkeit	16
1.3.2	Infliximab als Rescue-Therapie nach Tacrolimusversagen bei steroidrefraktärem Verlauf der Colitis ulcerosa	17
1.3.3	Leflunomid als Therapiealternative bei Versagen von Azathioprin und Methotrexat	18
<b>2</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b>	<b>19</b>
<b>3</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b>	<b>25</b>
3.1	<b>6-Mercaptopurin als Therapiealternative bei Azathioprin- Unverträglichkeit</b>	<b>25</b>
3.1.1	Patientencharakteristika	25
3.1.2	Medikation	28

3.1.2.1	Azathioprin	28
3.1.2.2	6-Mercaptopurin	30
3.1.3	Nachbeobachtung	34
<b>3.2</b>	<b>Infliximab als Rescue-Therapie nach Tacrolimus Versagen bei steroidrefraktärem Verlauf der Colitis ulcerosa</b>	<b>35</b>
3.2.1	Patientencharakteristika	35
3.2.2	Medikation	39
3.2.2.1	Tacrolimus	39
3.2.2.2	Infliximab	42
3.2.3	Nachbeobachtung	46
<b>3.3</b>	<b>Leflunomid als Therapiealternative nach Versagen von Azathioprin und Methotrexat</b>	<b>49</b>
3.3.1	Patientencharakteristika	49
3.3.2	Medikation	51
3.3.3	Effektivität und Nachbeobachtung	53
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i></b>	<b>54</b>
<b>4.1</b>	<b>6-Mercaptopurin als Therapiealternative bei Azathioprin- Unverträglichkeit</b>	<b>54</b>
<b>4.2</b>	<b>Infliximab als Rescue-Therapie nach Tacrolimus Versagen bei steroidrefraktärem Verlauf der Colitis ulcerosa</b>	<b>57</b>
<b>4.3</b>	<b>Leflunomid als Therapiealternative nach Versagen von Azathioprin und Methotrexat</b>	<b>61</b>
<b>5</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b><i>Danksagung</i></b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b><i>Lebenslauf</i></b>	<b>75</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

### 1.1.1 Definition

Zu den CED werden der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa gezählt. Beide Erkrankungen sind durch eine chronische Entzündung des Intestinaltraktes mit typischerweise schubförmigen Verlauf charakterisiert. Als Colitis indeterminata wird die CED dann bezeichnet, wenn nach Komplettierung der Diagnostik inklusive Endoskopie, radiologischer Schnittbildgebung und Histologie die exakte Zuteilung zu einer der beiden Entitäten bei Diagnosestellung nicht möglich ist. Dies trifft auf etwa 10% der CED Patienten zu <sup>1</sup>. Extraintestinale Manifestationen, von denen Gelenk-, Augen-, und Hautmanifestationen am häufigsten vorkommen <sup>2</sup>, treten bei rund 30% der Erkrankten auf <sup>3</sup>.

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

In den letzten Jahren konnten entscheidende Fortschritte im Verständnis der Ätiologie und Pathogenese der CED erreicht werden. Dabei scheint die Kausalität multifaktoriell zu sein; beeinflusst durch die Genetik und verschiedene unabhängigen Umweltfaktoren. Die Barrierefunktion der Mukosa nimmt dabei eine entscheidende Rolle ein <sup>4</sup>. Neue Erkenntnisse sind in den letzten Jahren auf dem Gebiet der angeborenen Immunität gewonnen worden, die sowohl den Blick auf die Krankheitsentstehung als auch den Ausblick auf eine eventuell kausale Therapie entscheidend verändern <sup>5,6,7</sup>.

Beim Morbus Crohn scheint ein komplexes Zusammenspiel diverser genetischer Faktoren die Funktion der Panethzellen im distalen Dünndarm zu kompromittieren und kausal für die Pathogenese zu sein <sup>8,9</sup>. Ebenfalls scheint ein

Polymorphismus der Genkopienzahl beim Morbus Crohn des Dickdarms die Abwehrfunktion der Mukosa im Colon zu beeinträchtigen <sup>4</sup>.

Weniger klar sind bisher die Ergebnisse zur Colitis ulcerosa <sup>10</sup>. Ein neuer pathogenetischer Ansatz legt nahe, dass hier im Vergleich zum Morbus Crohn unter anderem ein Defekt in der Differenzierung der Becherzellen vorliegt <sup>11</sup>.

Zu den Risikofaktoren, die die Entstehung sowie den weiteren Verlauf der Erkrankungen beeinflussen können, zählen unter anderem Nikotin und insbesondere in der Kindheit ein hoher häuslicher Hygienestandard sowie ein überdurchschnittlich häufiger Einsatz von Antibiotika <sup>10,12,13</sup>.

### 1.1.3 Häufigkeit

Laut Schätzungen der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung DCCV e.V. liegt die Zahl der von einer CED Betroffenen in Deutschland zwischen 268.000 und 333.000, was einer Prävalenz zwischen 331 und 407 pro 100.000 Einwohnern entspricht. Die Inzidenz für den Morbus Crohn liegt bei 5,2 pro 100.000 Einwohnern, die der Colitis ulcerosa zuletzt bei rund 6 pro 100.000 Einwohnern <sup>14</sup>.

Ein Nord-Süd-Gefälle ist sowohl für Europa als auch für Nordamerika belegt <sup>15</sup>. Altersspezifisch liegt die höchste Inzidenz bei den 15 bis 34 jährigen und bedingt dadurch den großen gesellschaftlichen und volkswirtschaftlichen Einfluss dieser Erkrankungen.

#### 1.1.4 Unterschiede Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Trotz der auch im englischsprachigen Raum gemeinsamen Bezeichnung als Inflammatory bowel disease (IBD) gibt es mehrere Möglichkeiten die Entitäten zu unterscheiden <sup>16</sup>.

Der Morbus Crohn ist durch eine diskontinuierliche Entzündung charakterisiert, die den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen kann. Typischerweise treten ein endoskopisch und radiologisch erkennbares Pflastersteinrelief, sowie histologisch der Befall aller Wandschichten und pathognomonisch Granulome auf <sup>10,17</sup>. Am häufigsten ist das terminale Ileum betroffen (Ileitis terminalis). Das Verhalten der Entzündung kann in inflammatorisch, stenosierend und penetrierend untergliedert werden <sup>18</sup>. Leitsymptom des Morbus Crohn ist der chronische Durchfall über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen <sup>19</sup>. Die nächsthäufigen Symptome sind Bauchschmerzen und/oder Gewichtsverlust, die rund zwei Drittel der Patienten betreffen <sup>20</sup>.

Die Colitis ulcerosa hingegen breitet sich kontinuierlich vom Rektum nach proximal aus, wobei histologisch nur die Mukosa mit dem typischen histologischen Befund von Kryptenabszessen betroffen ist <sup>21</sup>. Vom Befallsmuster unterscheidet man einen distalen Befall mit Proktitis und Rektosigmoiditis, die Linksseitencolitis bis zur linken Flexur, sowie die ausgedehnte Colitis über die linke Flexur hinaus bis zur Pancolitis. Die Klinik dominieren blutige Durchfälle, die häufig wegen des Rektalbefalls mit Tenesmen einhergehen.

Nicht zu vernachlässigen ist bei beiden Erkrankungen das erhöhte Risiko eines Kolonkarzinoms. Bei der Colitis ulcerosa liegt die Prävalenz einer Metaanalyse von 116 Studien zufolge bei 3,7 % <sup>22</sup>. Neben einem gering erhöhten Risiko für Dünndarmkarzinome <sup>23</sup> scheint auch bei Morbus Crohn mit ausgedehntem Kolonbefall das Dickdarmkarzinomrisiko erhöht zu sein <sup>24</sup>. Dies zeigt eine Metaanalyse aus sechs Kohortenstudien, die ein zweieinhalbfach erhöhtes Kolonkarzinomrisiko bei Morbus Crohn berechnet hat <sup>25</sup>.

### 1.1.5 Krankheitsverläufe

Etwa die Hälfte der Patienten mit einer CED erleben einen intermittierenden Verlauf ihrer Erkrankung. Ruhephasen der Erkrankung werden unterbrochen von Krankheitsschüben unterschiedlichen Schweregrades, die durch eine entsprechende Therapie wieder in Remission gebracht werden können.

Etwa 16-20% der Patienten mit Morbus Crohn und etwas seltener Patienten mit Colitis ulcerosa sprechen auf den Goldstandard der Remissionsinduktion, die Steroidtherapie nicht an und werden als steroidrefraktär bezeichnet<sup>26,27</sup>.

Bei rund einem Drittel der Patienten mit Morbus Crohn und etwa einem Fünftel der Patienten mit Colitis ulcerosa kann zwar wiederum durch Glukokortikoide eine Remission erreicht werden, allerdings können diese Patienten anschließend die Steroidtherapie nicht beenden ohne einen erneuten Krankheitsschub zu erleiden. Bei Unterschreiten einer individuell unterschiedlichen Schwellendosis bricht die Erkrankung wieder aus (steroidabhängiger Verlauf)<sup>28</sup>.

Während Morbus Crohn Patienten in rund 20% der Fälle steroidresistent und in etwa 30-40% steroidabhängig sind, scheint die Steroidabhängigkeit bei Colitis ulcerosa geringer ausgeprägt zu sein<sup>4</sup>.

Beide Patientengruppen, steroidrefraktär und steroidabhängig, sind Kandidaten für die Einleitung einer aggressiveren, immunsuppressiven und in der Regel langfristigen Therapie.

## 1.2 Immunsuppressive Therapie bei CED

Für die Therapie der CED steht eine Vielzahl von Wirkstoffen zur Verfügung, die unter Berücksichtigung des Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrums, aber auch vor allem bezüglich der Latenz des Wirkeintritts, unterschiedliche Indikationen haben.

### 1.2.1 Steroidabhängiger Verlauf

Evidenzbasierter Goldstandard der Immunsuppression bei steroidabhängigem Verlauf der CED sind die Purinantagonisten Azathioprin und 6-Mercaptopurin<sup>29</sup>.

Für den Morbus Crohn ist dies durch eine Metaanalyse belegt<sup>30</sup>. Nach ausreichender Therapiedauer und Dosierung liegen die Remissionsraten bei über 50%<sup>31</sup>. Als Second-Line Medikation gilt vor allem im Falle einer Unverträglichkeit das Folsäureanalogon Methotrexat<sup>32,33</sup>. Sollten diese Medikamente versagen, stehen die TNF $\alpha$ -Antikörper Infliximab und Adalimumab als Reservetherapeutika zur Verfügung.

Eine Cochrane-Metaanalyse von 2007 mit einer Zusammenfassung von sechs Studien zum Einsatz von Azathioprin zur Colitis ulcerosa stellte zwar ebenfalls einen Nutzen dieser Medikation dar, allerdings ist die Datenlage insgesamt schwächer als für den Morbus Crohn<sup>34</sup>. Jedoch wurde in dieser Metaanalyse eine Mesalzin-kontrollierte Studie zum Einsatz von Azathioprin bei steroidabhängiger Colitis ulcerosa mit einer signifikant besseren Wirksamkeit des Azathioprin noch nicht berücksichtigt<sup>35</sup>. Unkontrollierte Daten unterstützen analog zum Morbus Crohn den Einsatz von Methotrexat bei Azathioprinunverträglichkeit bzw. -versagen<sup>36</sup>. Auch bei der Colitis ulcerosa sind TNF $\alpha$ -Antikörper wirksam<sup>37</sup>. Derzeit besteht die Zulassung allerdings nur für das Infliximab.

### 1.2.2 Steroidrefraktärer Verlauf

Auch bei steroidrefraktärem Verlauf des Morbus Crohn sollte eine Immunsuppression erfolgen; wiederum hat sich das Azathioprin als wirksam erwiesen<sup>30,38</sup>. Als Therapiealternative bei Unverträglichkeit ist ebenso Methotrexat etabliert<sup>32,33</sup>. Allerdings stellt der verzögerte Wirkeintritt dieser Substanzen<sup>39,40</sup> ein Problem bei hoher Krankheitsaktivität dar. Daher kommen beim steroidrefraktären Schub des Morbus Crohn mit hoher Krankheitsaktivität die TNF- $\alpha$  Antikörper zum Einsatz. Die Remissionsraten unter Therapie mit Infliximab und Adalimumab sind vergleichbar und liegen bei etwa 40%<sup>41,42</sup>. Folgerichtig sind beide Antikörper bezüglich ihres Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils in der Behandlung des Morbus Crohn als äquivalent anzusehen<sup>43</sup>.

Für den steroidrefraktären Verlauf der Colitis ulcerosa wurde 1994 als erstes Medikament Ciclosporin erfolgreich in einer kontrollierten Studie getestet und hat sich seither in mehreren unkontrollierten Fallserien und Langzeitbeobachtungen als Reservemedikament bewährt<sup>44</sup>. Als eine Alternative für diese Indikation hat sich ein weiterer Calcineurininhibitor, das Tacrolimus, in mehreren unkontrollierten<sup>45,46</sup> und einer kontrollierten Studie<sup>47</sup> als wirksam erwiesen. Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie konnte ferner die Wirksamkeit von Infliximab bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa zeigen<sup>48</sup>. Bestätigt wurde die Effektivität von Infliximab durch zwei große Langzeitstudien, die ACT 1 und ACT 2 Studie<sup>37,49</sup>.

### 1.2.3 Remissionserhaltung

Zur Remissionserhaltung der komplizierten Krankheits-Verläufe (steroidabhängig und steroidrefraktär) ist eine dauerhafte Immunsuppression indiziert.

Wiederum stellt bei beiden Erkrankungen das Azathioprin die Standardtherapie dar<sup>34,38,50,51</sup>. Die empfohlene Therapiedauer beträgt beim Morbus Crohn mindestens fünf Jahre<sup>52</sup>. Mangels entsprechender Daten wird bei der Colitis ulcerosa in der Regel analog verfahren.

Methotrexat, dessen Wirkung in einer kontrollierten Studie beschrieben wurde, kann als Second-line-Alternative eingesetzt werden<sup>53</sup>.

Eine remissionserhaltende Mono-Therapie mit Infliximab ist bei beiden Indikationen in der Langzeittherapie nicht überzeugend effektiv und sollte daher nur in therapierefraktären Ausnahmefällen zum Einsatz kommen<sup>37,54</sup>.

## 1.2.4 Limitationen der immunsuppressiven Therapie

### 1.2.4.1 Therapieversagen

Bei einem nicht unbeträchtlichen Anteil der Patienten gelingt eine suffiziente langfristige Therapie mit den genannten Immunsuppressiva nicht. Eine Metaanalyse berechnet für die Purinantagonisten einen Anteil der Non-Responder von 46%<sup>30</sup>. Bei Methotrexat liegt der Anteil eher noch höher<sup>53,55</sup>. Die langfristige Remissionserhaltung mit TNF $\alpha$ -Antikörpern gelingt nur bei 20-25%<sup>54</sup>.

In etwa ein Drittel der Patienten mit Colitis ulcerosa haben kurzfristig keinen Nutzen der Calcineurininhibitoren. Langfristig gelingt die Remissionserhaltung nach steroidrefraktärem Verlauf bei nur etwa 50%<sup>56</sup>. Ähnlich wie bei Morbus Crohn sind die langfristigen Erfolgsraten von Infliximab auch bei der Colitis ulcerosa eher ernüchternd<sup>37,49</sup>.

### 1.2.4.2 Unverträglichkeitsreaktionen

Unter der Therapie mit Azathioprin entwickeln 15-30% der Behandelten unerwünschte Arzneimittelwirkungen<sup>31,57,58</sup>. Diese sind bei rund 9% so schwer, dass diese Patienten die weitere Behandlung abbrechen müssen<sup>59</sup>. Unterschieden werden allergische, dosisabhängige und -unabhängige Nebenwirkungen. Allergische Reaktionen treten mit einer Häufigkeit von mehr als 2% auf; hierzu zählen Fieber, Exantheme und Arthritiden. Dosisabhängig treten häufig Übelkeit und/oder Erbrechen auf. Bei 1,4% der behandelten Patienten kommt es zu Leukopenien, die selten durch einen Defekt des Stoffwechsellzyms TPMT bedingt sind<sup>60</sup>. Ein ebenfalls durch Dosisreduktion reversibler Anstieg der Transaminasen wird bei 1-10% beschrieben<sup>38,61</sup>.

1,4% der Patienten entwickeln eine Pankreatitis. Später muss bei diesen Patienten wegen der Rezidivgefahr auf einen erneuten Therapieversuch verzichtet werden.

In einer kontrollierten Studie wurde das Methotrexat von rund 17% der Morbus Crohn Patienten nicht vertragen<sup>40</sup>. Folgende Nebenwirkungen traten auf: Übelkeit/Erbrechen, Kopf- und Bauchschmerzen, Exantheme und ein Anstieg der Transaminasen. Die supportive Gabe von Folsäure analog zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis kann hier hilfreich sein<sup>62</sup>.

Unter der Infliximab-Therapie treten bei 9-26% schwere Nebenwirkungen auf<sup>37</sup>. Die Infusionsreaktionen werden in akut und verzögert eingeteilt. Die akuten sind häufig IgE-vermittelte Reaktionen, die mit Hypotension, Bronchospasmus mit/ohne Urtikaria einhergehen können. In einer an 165 Patienten durchgeführten Studie entwickelten 10% der Patienten mindestens eine akute Nebenwirkung auf die Infliximab-Infusionen<sup>63</sup>. Zu den verzögerten Infusionsreaktionen werden Myalgien, Fatigue, Hautausschlag und Fieber gezählt. Das Risiko für opportunistische Infektionen inklusive Reaktivierung einer Tuberkulose ist unter TNF $\alpha$ -Therapie erhöht<sup>37,64</sup>.

Die häufigste Nebenwirkung der Ciclosporin/Tacrolimus Therapie ist ein milder Tremor der bei rund 40% der Patienten auftritt<sup>65</sup>. Andere neurologische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Krämpfe, Dysästhesien und Depressionen sind seltener und wie auch der Tremor reversibel<sup>66</sup>. Beschrieben wurde auch eine teilweise irreversible Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren, die oft Ursache einer renalen Hypertonie ist<sup>67</sup>. Hyperglykämien traten in einer großen Studie bei rund 20% der Transplantationspatienten auf<sup>65</sup>. Auch Elektrolytverschiebungen kommen vor.

### 1.2.4.3 *Kombinationsimmunsuppression*

Insbesondere unter der initial notwendigen Dreifachimmunsuppression mit Steroiden/Azathioprin/Methotrexat und Cyclosporin/Tacrolimus/Infliximab ist das Risiko opportunistischer Infektionen erhöht, weshalb inzwischen die prophylaktische Gabe von Cotrimoxazol empfohlen wird. Darüber hinaus ist eine Reaktivierung einer latenten Tuberkulose unter einer TNF $\alpha$ -Antikörper-Therapie möglich <sup>68</sup>. Besorgniserregend ist das (sehr seltene) Auftreten von letal verlaufenden T-Zell-Lymphomen unter der kombinierten Immunsuppression mit Purinantagonisten und Infliximab <sup>69</sup>.

## 1.3 Ziele und Aufgaben der Arbeit

### 1.3.1 6-Mercaptopurin als Therapiealternative bei Azathioprin-Unverträglichkeit

Das Standardimmunsuppressivum für den komplizierten Verlauf sowohl des Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa ist das Azathioprin (siehe 1.2). Die Alternative Methotrexat ist weniger wirksam und hat den Nachteil der i.d.R. notwendigen parenteralen Applikation. Wie unter 1.2.4 beschrieben ist das Nebenwirkungsprofil von Azathioprin vielfältig und umfasst sowohl allergische als auch dosisabhängige Toxizitäten, die bei einem nicht unbeträchtlichen Anteil der Patienten einen Therapieabbruch zur Folge haben. Das Azathioprin ist ein Prodrug, das intrazellulär zu 6-Mercaptopurin verstoffwechselt wird. Über verschiedene enzymatische Schritte kommt es zur Bildung von Thio-GTP, dem wahrscheinlich wirksamen Metaboliten des Azathioprin<sup>70,71</sup>. Erste Studien konnten zeigen, dass durch die direkte Verabreichung des 6-Mercaptopurins ein Teil der unspezifischen Nebenwirkungen des Azathioprin vermieden werden kann<sup>72,73</sup>.

Ziel dieser Arbeit war die Überprüfung dieser Ergebnisse. Weiterhin sollte untersucht werden, ob es Unterschiede im erneuten Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen unter 6-Mercaptopurin in Abhängigkeit von der initialen Toxizität gibt und/oder ob neue Unverträglichkeitsreaktionen auftreten. Weiterhin sollte der langfristige Therapieerfolg des Wechsels von Azathioprin auf 6-Mercaptopurin untersucht werden.

### 1.3.2 Infliximab als Rescue-Therapie nach Tacrolimusversagen bei steroidrefraktärem Verlauf der Colitis ulcerosa

Der steroidrefraktäre Schub der Colitis ulcerosa stellt ein schweres Krankheitsbild dar, das bei Versagen der konservativen Therapiemöglichkeiten in der Regel eine Kolektomie erfordert. Mit den Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus und dem TNF $\alpha$ -Antikörper Infliximab stehen zwei komplett unterschiedliche medikamentöse Therapieansätze zur Verfügung, die mit Remissionsraten zwischen 40 und 70% eine vergleichbare Effektivität aufweisen<sup>37,44,47</sup>. Derzeit existieren kaum Daten, die den sequentiellen Einsatz von Calcineurininhibitoren und Infliximab bei Versagen der jeweils anderen Therapieoption untersucht haben.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war daher die Fragestellung, ob nach Versagen einer Tacrolimus-Therapie ein anschließender Therapieversuch mit Infliximab erfolgversprechend ist. Ebenfalls sollte untersucht werden, ob sich Patienten mit primärem Therapieversagen unter Tacrolimus im Ansprechen auf TNF $\alpha$ -Antikörper von Patienten unterscheiden, die die Tacrolimus-Therapie wegen einer Unverträglichkeitsreaktion beenden mussten.

### 1.3.3 Leflunomid als Therapiealternative bei Versagen von Azathioprin und Methotrexat

Leflunomid ist ein Isoxazol Derivat, dessen Metabolit ein Hemmer der Dihydroorotat Dehydrogenase ist <sup>74</sup>. Bisher hat sich sein Einsatz vor allem in der Behandlung der rheumatischen Arthritis sowie der Psoriasis-Arthritis bewährt <sup>75,76,77,78</sup>. Die Erfahrungen zum Einsatz von Leflunomid bei CED beschränken sich auf zwei kleine Fallserien mit uneinheitlichen Ergebnissen <sup>79,80</sup>.

Die dritte Zielsetzung dieser Arbeit war es daher, Effektivität und Toxizität von Leflunomid nach Versagen der Standardimmunsuppressiva Azathioprin und Methotrexat als „Third-line“-Immunsuppressivum in der Behandlung des Morbus Crohn zu untersuchen.

## 2 Material und Methoden

Bei der Arbeit handelt es sich um eine Auswertung von drei Patientenkollektiven mit CED, die zwischen 2001 und 2009 in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie des Robert-Bosch-Krankenhauses in Stuttgart behandelt wurden. Nach Analyse von knapp 4000 Patientenakten konnten schließlich 110 Patienten identifiziert werden, die den drei Patientenkollektiven zugeordnet wurden. Einige Patienten wurden in zwei oder sogar allen drei Fragestellungen untersucht. Die Daten von drei Patienten aus der Tacrolimus/Infliximab Studie (Kapitel 1.3.2) stammen aus der Medizinischen Klinik 1 des Campus Lübeck der Universitätsklinik Schleswig-Holstein.

Das erste Patientenkollektiv besteht aus 74 Patienten, deren Therapie nach Unverträglichkeit von Azathioprin auf 6-Mercaptopurin umgestellt wurde.

Das zweite Patientenkollektiv bilden 27 Patienten, die sowohl mit Infliximab als auch mit Tacrolimus behandelt wurden. Diese wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe mit 24 Patienten hatte zunächst Tacrolimus erhalten. Drei Patienten bilden die zweite Gruppe und sind zunächst mit Infliximab behandelt worden.

Für das dritte Patientenkollektiv konnten neun Patienten identifiziert werden, die nach Versagen der Standard-Immunsuppressiva Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat als experimentelle „Third-line“-Therapie einen Therapieversuch mit dem Pyrimidin-Synthese-Hemmer Leflunomid erhalten hatten.

Aus den vorliegenden Krankenakten mit der Dokumentation stationärer und ambulanter Besuche in Form von Arztbriefen wurden die relevanten Daten erfasst. Bei fehlenden Daten, unklaren Befunden und zur Überprüfung des langfristigen Therapieerfolges wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und ggf. nochmals ambulant einbestellt. Die Auswertungsbögen aller drei Kollektive beinhalteten demographische Daten wie Alter, Geschlecht und Gewicht. Weiterhin wurden folgende krankheitsspezifische Daten erfasst: Diagnose, Alter und Jahr der Diagnosestellung sowie das Befallsmuster der Erkrankung.

Die Klassifikation der CED erfolgte nach der Montreal-Klassifikation <sup>81</sup>, siehe Tab. 1.

Tab. 1 a) Montreal-Klassifikation MC

<b>Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn</b>		
<i>Alter bei Diagnosestellung</i>	A1	Unter 17 Jahren
	A2	Zwischen 17 und 40 Jahren
	A3	Über 40 Jahre
<i>Befallsmuster</i>	L1	Ileum
	L2	Colon
	L3	Ileocolon
	L4	Oberer Gastrointestinal-Trakt
<i>Verhalten der Entzündung</i>	B1	Nicht stenosierend, nicht penetrierend
	B2	Stenosierend
	B3	Penetrierend
	P	Perianal penetrierend

Tab. 1 b) Montreal-Klassifikation CU

<b>Montreal-Klassifikation zur Ausdehnung der Colitis ulcerosa</b>		
<i>Proktitis ulcerosa</i>	E1	Befall auf Rektum beschränkt
<i>Linksseiten Colitis (distal)</i>	E2	Befall bis zur linken Flexur
<i>Extensive Colitis (Pan)</i>	E3	Befall bis proximal der linken Flexur reichend

Weiterhin wurden folgende Daten zum Krankheitsverlauf erhoben: die Indikation für die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, der Zeitpunkt, das Alter und die Krankheitsdauer zu Therapiebeginn. Daten zur immunsuppressiven Therapie beinhalteten die Dosierung (bei Infliximab außerdem die Anzahl der Infusionen, sowie bei Tacrolimus die Nüchternspiegel), die Einnahmedauer sowie die Komedikation. Therapieansprechen anhand klinischer Symptome sowie aufgetretene Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

Die Remission wurde definiert als Abwesenheit von klinischen Symptomen (weniger als drei Stuhlgänge pro Tag, keine Bauchschmerzen sowie ein subjektives Wohlbefinden). Dabei wurde die Komedikation berücksichtigt. Unterschieden wurden Remission mit begleitenden Steroiden und die steroidfreie Remission. Das Therapieansprechen (Response) wurde als ein Zustand definiert, in dem die Patienten unter neuer Therapie entweder eine deutliche Besserung ihrer Symptome bemerkten oder bei steroidabhängigem Verlauf die Steroid-Schwellendosis senken konnten. In dem Patientenkollektiv, in dem Infliximab als Rescue-Medikation bei Tacrolimusrefraktärem Verlauf angewendet wurde, erfolgte zusätzlich eine Einteilung anhand des Lichtiger-Score (modifizierter Truelove-Witts Index)<sup>82</sup>, siehe Tab. 2.

Tab. 2: Lichtiger-Score (modifizierter Truelove-Witts Index)

Klinisches Symptom	Punktzahl					
	0	1	2	3	4	5
Anzahl der Stühle/ Tag	0-2	3-4	5-6	7-9	≥10	
Nächtliche Diarrhoe	Nein	Ja				
Sichtbares Blut im Stuhl (% der Stühle)	0	<50	≥50	100		
Inkontinenz	Nein	Ja				
Abdominelle Schmerzen /Krämpfe	Nein	Mild	Moderat	Schwer		
Allgemeinbefinden	Perfekt	Sehr gut	Gut	Durchschnittlich	Schlecht	Sehr schlecht
Abdomineller Druckschmerz	Nein	Mild/Lokalisiert	Moderat/Diffus	Schwer/Abwehrspannung		
Medikamentöse Durchfall-Therapie	Nein	Ja				

Punktzahl ≥ 10: schwerer Schub    3-10: Response    ≤3: Remission

Folgende Datenverarbeitungsprogramme wurden für diese Arbeit verwendet:  
Microsoft Windows XP, Microsoft Excel, Microsoft Word sowie Microsoft Power  
Point.

Die statische Auswertung erfolgte mittels SPSS PASW Statistics 18.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 6-Mercaptopurin als Therapiealternative bei Azathioprin-Unverträglichkeit**

##### **3.1.1 Patientencharakteristika**

Insgesamt konnten 74 Patienten identifiziert werden, die auf Grund einer Azathioprin-Unverträglichkeit 6-Mercaptopurin erhalten hatten, davon waren 39 weiblich. 39 Patienten litten unter einer Colitis ulcerosa, bei 35 wurde ein Morbus Crohn diagnostiziert. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ihrer Erkrankung zwischen 8 und 69 Jahren alt (Median: 25). Die Einteilung nach dem Alter bei Diagnosestellung, Befallsort und Befallsmuster erfolgte wie oben erwähnt nach der Montreal- Klassifikation, siehe Tab. 3.

Tab. 3: Einteilung der Azathioprin/6-MP Patienten nach Montreal-Klassifikation

a) Morbus Crohn

<b>Alter bei Diagnosestellung</b>	<i>A1</i>	8
	<i>A2</i>	26
	<i>A3</i>	1
<b>Befallsort</b>	<i>L1</i>	12
	<i>L2</i>	7
	<i>L3</i>	14
	<i>L4</i>	0
	<i>Unbekannt</i>	2
<b>Verhalten der Entzündung</b>	<i>B1</i>	10
	<i>B1p</i>	2
	<i>B2</i>	13
	<i>B2p</i>	2
	<i>B3</i>	6
	<i>B3p</i>	0
	<i>Unbekannt</i>	2

b) Colitis ulcerosa

<b>Befallsort</b>	<i>E1</i>	1
	<i>E2</i>	7
	<i>E3</i>	28
	<i>Unbekannt</i>	3

Die Behandelten waren bei der Erstgabe von Azathioprin zwischen 15 und 70 Jahre alt (Median: 32). Die Indikationen für die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin sind in Tab. 4 aufgeführt.

Tab.4: Indikation zum Beginn der Azathioprin Therapie

<b>Indikation</b>	<b>Anzahl der Patienten (n)</b>
<i>Steroidabhängiger Krankheitsverlauf</i>	46
<i>Steroidrefraktärer Krankheitsverlauf</i>	18
<i>Häufige Operationen</i>	5
<i>Häufige Rezidive</i>	3
<i>Steroidunverträglichkeit</i>	2

### 3.1.2 Medikation

#### 3.1.2.1 *Azathioprin*

Das Körpergewicht (KG) bei Aufnahme der Azathioprin Behandlung lag zwischen 40 und 114kg (Median: 69kg). Die verschriebene tägliche Azathioprin-Dosis betrug zwischen 50 und 200mg (Median 150), entsprechend 0,6 bis 3 mg/kg KG (Median: 2,2).

Vor Therapiebeginn mit Azathioprin war bei 37 Patienten die Aktivität des Enzyms Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) gemessen worden, wobei die Werte 33-mal im Normbereich und bei vier Patienten erniedrigt waren (<23 nmol/h/ml RBK).

Bei allen Patienten waren unter der Azathioprin-Therapie ein oder mehrere unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen aufgetreten, die einen Abbruch der Behandlung notwendig machten, siehe Tab 5.

Tab. 5: Azathioprin Nebenwirkungen

<b>Art der Nebenwirkung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
<i>Hepatotoxizität</i>	30
<i>Erbrechen/Übelkeit</i>	27
<i>Grippeähnliche Symptome</i>	10
<i>Arthralgie</i>	7
<i>Exanthem</i>	5
<i>Knochenmarkstoxizität</i>	3
• <i>Panzytopenie</i>	2
• <i>Leukopenie</i>	1

Bei 90% der Patienten, bei denen der Zeitpunkt bis zum Auftreten der Nebenwirkungen bekannt war, traten diese kurze Zeit nach Einnahme von Azathioprin auf, so dass die Behandlung schon innerhalb der ersten drei Monate beendet werden musste, siehe Tab. 6.

Tab. 6: Dauer bis zum Absetzen der Azathioprin-Therapie

<b>Dauer</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
<i>&lt; 1 Monat</i>	31
<i>1-3 Monate</i>	14
<i>&gt; 3 Monate</i>	5
<i>Unbekannt</i>	24

### 3.1.2.2 6-Mercaptopurin

Nach dem Beenden der Azathioprin-Therapie wurden alle 74 Patienten auf 6-Mercaptopurin umgestellt. Bei Ersteinnahme von 6-Mercaptopurin lag das Alter der Patienten zwischen 16 und 72 Jahren (Median 34). Die Patienten bekamen zwischen 50 und 200mg 6-Mercaptopurin (Median 100); entsprechend einer täglichen Dosis von 0,5-2mg/kg KG (Median 1,2).

Nach dem Wechsel des Immunsuppressivums traten bei 59% der Patienten (44/74) wiederum eine oder mehrere Arzneimittelnebenwirkungen auf. Darunter bei 64% (25/39) der Frauen und 54% der Männer (19/35). Diese manifestierten sich ähnlich wie bei Azathioprin hauptsächlich innerhalb des ersten Therapiemonats, siehe Tab. 7.

Keiner der vier Patienten mit erniedrigter TPMT-Aktivität tolerierte nach Azathioprinunverträglichkeit das 6-Mercaptopurin. Zwei entwickelten eine Leukopenie (nach Arthralgie und Exanthem unter Azathioprin) und wiederum zwei entwickelten eine Hepatotoxizität (nach vorheriger Hepatotoxizität bzw. gastrointestinaler Unverträglichkeit).

Insgesamt traten Knochenmarksdepressionen häufiger unter 6-Mercaptopurin (bei elf Patienten) als unter Azathioprin (drei) auf; darunter acht Leukopenien, zwei Panzytopenien und eine makrozytäre Anämie. Die beiden Patienten mit einer Panzytopenie unter 6-Mercaptopurin hatten bereits zuvor, bei einer TPMT-Aktivität im Normbereich, eine ebensolche unter Azathioprin entwickelt.

Tab. 7: Art der Nebenwirkungen und Dauer bis zum Absetzen von 6-MP

<b>6-MP Nebenwirkungen</b>	<b>n</b>	<b>&lt;1 Monat</b>	<b>1-3 Monate</b>	<b>&gt; 3 Monate</b>
<i>Übelkeit/Erbrechen</i>	17	15	1	1
<i>Hepatotoxizität</i>	16	9	3	4
<i>Knochenmarkstoxizität</i>	11	6	2	3
• <i>Leukopenie</i>	8	5	2	1
• <i>Panzytopenie</i>	2	1	0	1
• <i>Makrozytäre Anämie</i>	1	0	0	1
<i>Grippeähnliche Symptome</i>	8	6	0	2
<i>Arthralgie</i>	6	2	2	2
<i>Pankreatitis</i>	3	3	0	0
<i>Exanthem</i>	1	0	0	1

Interessanterweise traten bei fast der Hälfte der Behandelten neue oder zusätzliche Unverträglichkeiten auf, siehe Tab. 8.

Tab. 8: Nebenwirkungen unter 6-MP im Vergleich zu Azathioprin

<b>Azathioprin</b>		<b>Nebenwirkungen unter 6-MP</b>			
<b>Nebenwirkungen</b>	<b>n</b>	<b>gleiche</b>	<b>andere</b>	<b>zusätzliche</b>	<b>Keine</b>
<i>Hepatotoxizität</i>	30	11	2	4	13
<i>Übelkeit/Erbrechen</i>	27	9	7	2	9
<i>grippeähnliche Syptome</i>	10	3	1	1	5
<i>Arthralgie</i>	7	1	3	2	1
<i>Hautausschlag</i>	5	1	2	0	2
<i>Knochenmarkstoxizität</i>	3	2	0	0	1

Von den 18 Patienten, die sich zuvor einer Darmoperation auf Grund ihrer CED unterziehen mussten, konnten sieben (39%) ohne ein erneutes Auftreten von Nebenwirkungen mit 6-Mercaptopurin behandelt werden.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Tolerabilität unter Berücksichtigung der Parameter Geschlecht, Befallsort oder der Indikation zur Einleitung der immunsuppressiven Therapie.

41% der Patienten (30/74) konnten nebenwirkungsfrei auf 6-Mercaptopurin umgestellt werden. Bei den Patienten mit Colitis ulcerosa waren es 36% (14/39). Bei Patienten mit der Diagnose eines Morbus Crohn 46% (16/35).

Insgesamt profitierten von der Therapieumstellung mehr als die Hälfte der 30 Patienten (17/30), siehe Tab. 9.

Tab. 9: Klinischer Erfolg der 6-MP Therapie

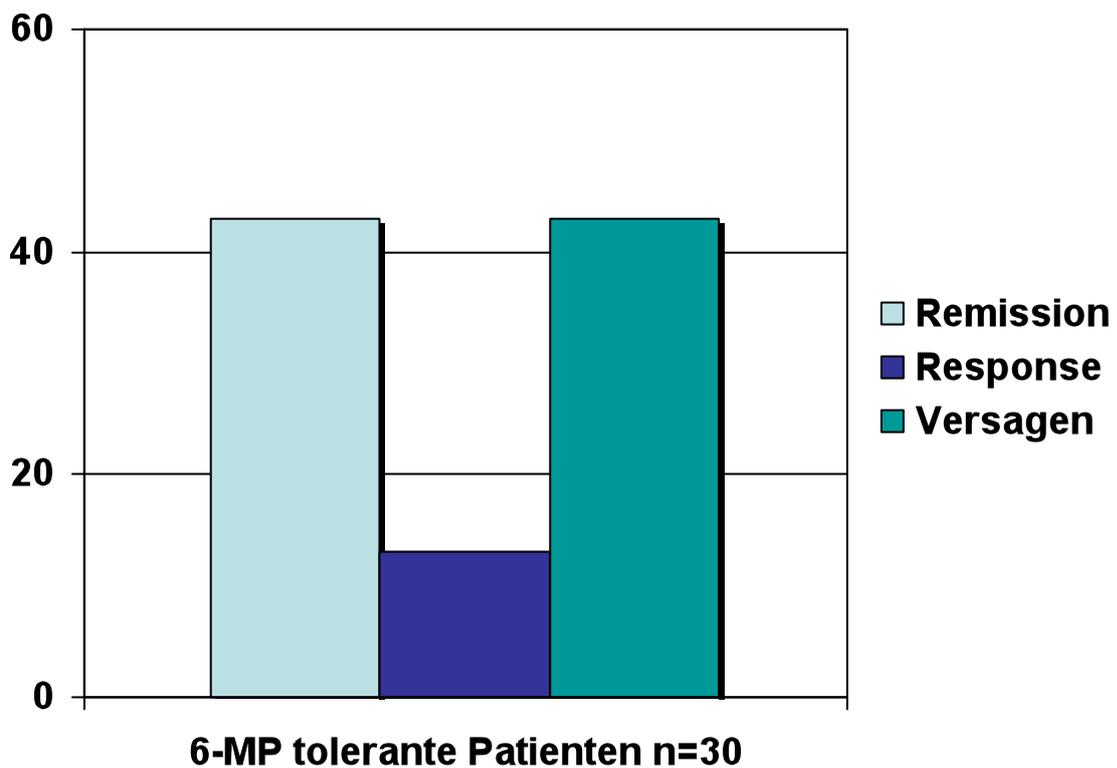
Indikation zur Einleitung der Thiopurin Therapie	Anzahl der Patienten	Ergebnis		
		Remission	Response	Versagen
<i>Steroidabhängiger Verlauf</i>	17	4 (24%)	6 (35%)	7 (41%)
<i>Steroidrefraktärer Verlauf</i>	10	3 (30%)	2 (20%)	5 (50%)
<i>Steroidintoleranz</i>	2	1 (50%)	0	1 (50%)
<i>Häufige Operationen</i>	1	1 (100%)	0	0
<i>Mediane Follow-up Dauer</i>	<i>Wochen</i>			
	68 (16-208)	72 (52-208)	64 (26-112)	68 (16-156)

Bei den vier Patienten die eine protrahierte Response verspürten, konnte eine deutliche Besserung des Befindens festgestellt werden. Drei Patienten konnten bei einem steroidabhängigen Krankheitsverlauf, ihre Glukokortikoiddosis vollständig bei nur noch leichten Krankheitssymptomen ausschleichen. Eine Patientin hatte bei steroidrefraktärem Verlauf mit 6-Mercaptopurin einen Schub beenden können und einen gebesserten Zustand erreicht.

### 3.1.3 Nachbeobachtung

Insgesamt profitierten 57% der Patienten (17/30) von der Therapieumstellung (CU: 8/14, MC: 9/16). Bei diesen Patienten war die Therapie zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung im Median 16 Monate (Range 4-48) lang fortgeführt worden und sie befanden sich zu diesem Zeitraum weiterhin in Remission, beziehungsweise in protrahiertem Response, s. Abb. 1.

Abb. 1: Erfolg der 6-MP Behandlung



## **3.2 Infliximab als Rescue-Therapie nach Tacrolimus Versagen bei steroidrefraktärem Verlauf der Colitis ulcerosa**

### 3.2.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv bestand aus 29 Patienten; darunter zwölf Frauen. Es wurden ausschließlich Patienten mit Diagnose einer Colitis ulcerosa oder Colitis indeterminata in die Auswertung eingeschlossen. Bei zwei männlichen Patienten wurden während der Nachbeobachtung perianale Fisteln festgestellt und die Diagnose zu Morbus Crohn geändert. Diese Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Darunter auch der einzige Patient, der in der vor Therapiebeginn obligaten CMV-Immunhistochemie (monoklonale Antikörper CCH2 und DDG19, 1:50, Daco) einen positiven Befund hatte. Die Einteilung erfolgte anhand der Montreal-Klassifikation. Alle Patienten hatten bei Therapieaufnahme einen schweren Schub ihrer CED mit einem Lichtiger Score  $\geq 10$ .

Die Indikationen für die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus oder Infliximab und die weiteren Patientencharakteristika sind in Tab. 10 aufgeführt.

Tab. 10: Patientencharakteristika

<b>Anzahl der Patienten (n)</b>	27
<b>Geschlecht (w/m)</b>	12/15
<b>Diagnose (%)</b>	
• <i>Colitis ulcerosa</i>	21 (78%)
• <i>Colitis indeterminata</i>	6 (22%)
<b>Alter bei Diagnosestellung</b>	
• <i>Median (Range)</i>	25 (8-56)
<b>Krankheitsausdehnung nach Montreal Klassifikation (%)</b>	
• <i>E1 - Proktitis ulcerosa</i>	7 (26%)
• <i>E2 - Linksseitencolitis</i>	6 (22%)
• <i>E3 - Ausgedehnte Colitis</i>	14 (52%)
<b>Erkrankungsverlauf (%)</b>	
• <i>Steroidrefraktär</i>	21 (78%)
• <i>Steroidabhängig</i>	5 (19%)
• <i>Steroidunverträglichkeit</i>	1 (4%)

Wie oben beschrieben wurden zwei Gruppen gebildet.

In die erste Gruppe konnten 24 Patienten eingeschlossen werden, darunter elf Frauen. Diese Patienten waren zunächst mit Tacrolimus behandelt worden. Bei Versagen dieser Behandlung folgte dann der Therapieversuch mit Infliximab.

Bei den drei Patienten in der zweiten Gruppe war zunächst Infliximab verabreicht worden. Es folgte die Therapie mit Tacrolimus, nachdem in zwei Fällen durch Infliximab keine Besserung erreicht werden konnte und bei einem Patienten die Infliximab Einnahme nach der dritten Infusion auf Grund von Nebenwirkungen beendet werden musste. Für Daten zu der „Rescuetherapie“ siehe Tab. 11.

Tab. 11: Klinische Charakteristika

<p><b>Alter bei Therapieaufnahme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Median (Range)</i></li> </ul>	<p>33 (16-67)</p>
<p><b>Gruppe 1 – Grund für Beginn der Infliximab Therapie (n)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Tacrolimusversagen</i></li> <li>• <i>Wirkungsverlust von Tacrolimus</i></li> <li>• <i>Tacrolimus-Intoleranz</i></li> </ul>	<p>9 11 4</p>
<p><b>Gruppe 2 – Grund für Beginn der Tacrolimus Therapie (n)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Infliximabversagen</i></li> <li>• <i>Infliximab-Intoleranz</i></li> </ul>	<p>2 1</p>

Die Mehrzahl der Patienten erhielt aufgrund des refraktären Verlaufs zeitweise eine hochdosierte systemische Steroidtherapie.

Die Komedikation neben Infliximab/Tacrolimus ist in Tab. 12 aufgeführt.

Tab. 12: Komedikation mit Steroiden und Immunsuppressiva (Gruppe 1 und 2)

<b>Medikamente</b>	<b>n</b>	<b>In %</b>	<b>Range (mg)</b>	<b>Median (mg)</b>
<i>Glukokortikoide</i>	26	96	10-100	50
<i>Aza</i>	6	22	100-200	150
<i>6-MP</i>	4	15	50-150	100
<i>Methotrexat</i>	4	15	15-25	25
<i>Keine ISs</i>	13	48	-	-

IS: Immunsuppressiva

13 Patienten nahmen wegen Unverträglichkeit oder unzureichender Wirkung keine Immunsuppressiva ein. Bei jedem dieser Patienten war zuvor ein Therapieversuch mit Purinantagonisten durchgeführt worden, bei acht dieser Patienten zusätzlich eine Therapie mit Methotrexat. Die genauen Gründe für das Abbrechen der Behandlung sind in Tab. 13 dokumentiert

Tab. 13: Gründe für das Beenden der vorangegangenen immunsuppressiven Therapie

<b>Medikamente</b>	<b>n</b>	<b>Toxizität</b>	<b>Insuffizienz</b>
<i>Azathioprin/6-MP</i>	13	9	4
<i>Methotrexat</i>	8	3	5

## 3.2.2 Medikation

### 3.2.2.1 Tacrolimus

Die mediane Dosis für Tacrolimus vor Abbrechen der Therapie betrug 0,1 mg/kg KG (Range 0,07-0,23). In der Regel wurden bei allen Patienten die Tacrolimus-Nüchternspiegel bestimmt. Der angestrebte Zielspiegel bei unzureichendem Ansprechen betrug 10ng/ml. Die mediane Einnahmedauer von Tacrolimus in Gruppe eins vor Therapieabbruch betrug 16 Wochen (Range 1-60). Zwei Patienten nahmen Tacrolimus intermittierend über einen Zeitraum von mehreren Jahren ein.

Die Gründe für das Abbrechen der Therapie mit Tacrolimus bzw. die Umstellung auf Infliximab in der ersten Gruppe waren folgende: bei 19 Patienten kam es zu einem Primärversagen bzw. kurzfristigen Wirkungsverlust der Tacrolimus-Therapie und vier Patienten mussten die Therapie wegen Toxizität beenden. Ein Patient aus dem Lübecker Kollektiv wurde bei mangelhaftem Ansprechen auf Tacrolimus zusätzlich mit Infliximab behandelt und erhielt die beiden Medikamente über drei Monate parallel.

Fünfzehn Patienten aus der ersten Gruppe entwickelten unter Tacrolimus eine oder mehrere unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen. Vier Patienten mussten die Tacrolimus-Therapie auf Grund der aufgetretenen Nebenwirkungen beenden; drei davon im Laufe der ersten Woche.

In der zweiten Gruppe Infliximab/Tacrolimus profitierten zwei der drei Patienten von der Therapieumstellung auf Tacrolimus, siehe Tab. 14. Alle drei Patienten entwickelten unter der Therapie mit dem Calcineurin-Inhibitor Nebenwirkungen. Von den beiden Patienten, die erfolgreich mit Tacrolimus behandelt werden konnten, entwickelte einer dosisabhängig Kopfschmerzen und eine therapierefraktäre Blutdruckentgleisung bei bekannter arterieller Hypertonie. Der andere entwickelte einen leichten Fingertremor. Bei der dritten Patientin kam es zu generalisierten Parästhesien und Hitzewallungen, worauf sie die Behandlung beenden musste.

Tab. 14: Gruppe 2 (Infliximab/Tacrolimus): Wirksamkeit von Tacrolimus

<b>2</b>	<b>(n)</b>	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Erhaltungsdosis Tacrolimus (mg)</b>	<b>Steroide vor Therapie (mg)</b>	<b>Steroide während Therapie (mg)</b>	<b>Kolektomie (%)</b>	<b>Follow-up Dauer (w)</b>
<i>Total</i>	3	38 (19-43)	12 (8-15)	50	10 (0-15)	33	28 (12-52)
<i>Remission (steroidfrei)</i>	1	43	8	0 (Intoleranz)	0	0	28
<i>Remission</i>	1	38	15	50	15	0	52
<i>Therapieversagen</i>	1	19	12	50	10	100	12

Median (Range), Follow-up: Nachbeobachtung oder Zeit bis Kolektomie

### 3.2.2.2 *Infliximab*

Infliximab wurde allen Patienten in einer Dosierung von 5mg/kg KG intravenös zu den Zeitpunkten 0, 2 und 6 Wochen verabreicht und bei Ansprechen im Folgenden im Abstand von acht Wochen. Alle Patienten bekamen zwischen einer und zwölf Infusionen (Median vier). Dies entspricht einer Therapiedauer von bis zu 68 Wochen (Median 16).

In der ersten Gruppe konnte durch Infliximab bei 25% der Patienten (6/24) eine klinische Remission erreicht werden, bei vier dieser Patienten konnten zusätzlich die Steroide komplett ausgeschlichen werden. Der Beobachtungszeitraum der sechs erfolgreich behandelten Patienten lag zwischen 26 und 64 Wochen (Median: 48). Bei all diesen Patienten konnte eine Reduktion der begleitenden Steroiddosis erreicht werden, siehe Tab. 15.

Tab. 15: Gruppe 1: Wirksamkeit von Infliximab nach Tacrolimusversagen

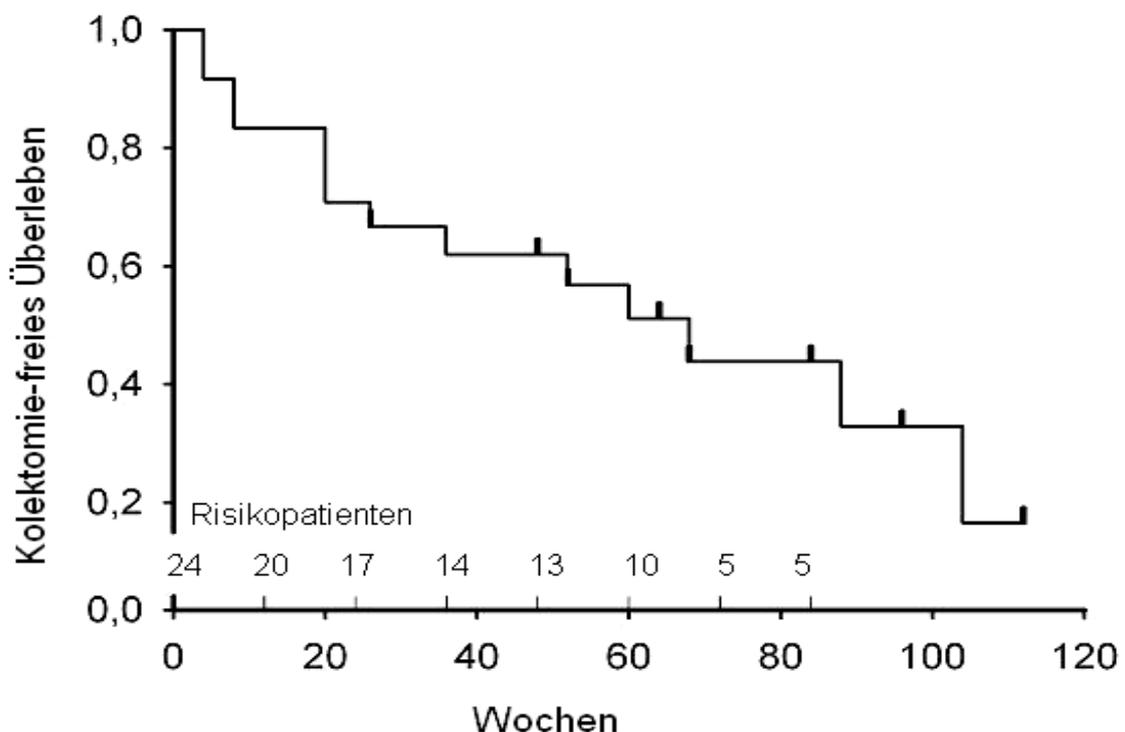
<b>1</b>	<b>(n)</b>	<b>Alter bei Diagnose</b>	<b>Infliximab Infusionen (n)</b>	<b>Steroide vor Therapie (mg)</b>	<b>Steroide während Therapie (mg)</b>	<b>Kolektomie (%)</b>	<b>Follow-up Dauer (w)</b>
<i>Total</i>	24	25 (8-56)	3 (1-12)	50 (20-100)	15 (0-100)	58	48 (4-112)
<i>Remission (steroidfrei)</i>	4	48 (16-56)	6 (5-10)	60 (35-100)	0	0	48 (26-64)
<i>Remission</i>	2	18 (18-21)	12 (10-12)	30 (20-30)	10	0	68 (48-68)
<i>Response</i>	4	38 (13-40)	5 (4-12)	50 (20-60)	40 (5-40)	100	96 (64-112)
<i>“Bridging”</i>	4	22 (20-54)	3 (2-4)	50 (20-50)	15 (7.5-20)	0	56 (12-96)
<i>Therapieversagen</i>	10	25 (8-34)	2 (1-6)	50 (20-80)	20 (5-100)	100	26 (4-104)

Median (Range), Follow-up: Nachbeobachtung, oder Zeit bis Kolektomie

Weitere vier Patienten, die kurzfristig auf die Therapie mit Infliximab angesprochen hatten, erlitten einen Wirkungsverlust nach im Median 26 Wochen (Range 12-68) und mussten kolektomiert werden.

Eine Kaplan-Meier Analyse zum Kolektomie-freien Überleben in der ersten Gruppe ist in Abb. 2 dargestellt.

Abb. 2: Gruppe 1: Kaplan-Meier Analyse des Kolektomie-freien Überlebens unter Infliximab



Keine Unterschiede im Ansprechen bestanden in Hinsicht auf den Grund für den Abbruch der Tacrolimus-Therapie. Nach vorheriger Tacrolimusunverträglichkeit konnten 25% der Patienten (1/4) erfolgreich mit Infliximab behandelt werden, während es in der Subgruppe mit initialem Tacrolimusversagen ebenfalls 25% waren (5/20).

In der ersten Gruppe (Tacrolimus/Infliximab) traten bei acht Patienten unter Infliximab Nebenwirkungen auf, worauf die Therapie bei drei Patienten abgebrochen werden musste, siehe Tab. 16. Ein Patient erlitt eine allergische Reaktion auf die erste Infliximab-Gabe mit generalisiertem Erythem und thorakalem Druckgefühl. Ein weiterer Patient entwickelte nach der zweiten Infusion eine schwere virale Pneumonie. Bei dem dritten Patienten trat eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion vom Typ 4 auf, die nach der fünften Infusion mit einem thorakalen Druckgefühl, Rippenschmerzen und Globusgefühl einherging.

Tab. 16: Gruppe 1: Nebenwirkungen der Infliximab-Therapie

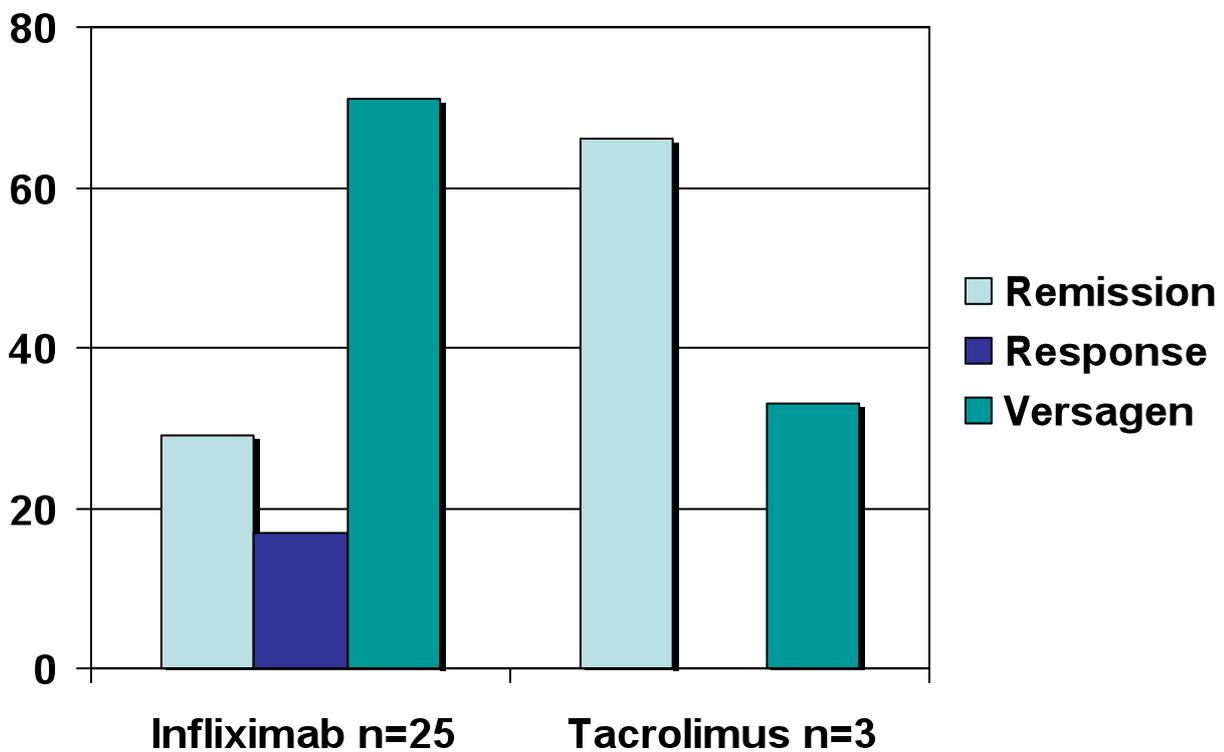
<b>Unverträglichkeit</b>	<b>Total (n)</b>	<b>Abbruch (n)</b>
<i>Allergische Reaktion mit thorakalem Druckgefühl und Erythem</i>	2	2
<i>Arthralgie</i>	2	-
<i>Hitzewallungen</i>	1	-
<i>Herpes zoster</i>	1	-
<i>Pneumonie (Herpes simplex)</i>	1	1
<i>Verschlechterung einer manifesten Depression, Bauchschmerzen, Übelkeit</i>	1	-

Bei den Patienten, die unter dem Infliximab eine Infektion entwickelten, konnte die Therapie in einem Fall nach antiviraler Therapie gegen Herpes Zoster fortgeführt werden. Der Patient mit einer Herpes simplex Pneumonie musste die Therapie abbrechen (s.o.).

### 3.2.3 Nachbeobachtung

Insgesamt konnte in beiden Gruppen durch die Umstellung von Infliximab auf Tacrolimus und vice versa nach Versagen der vorherigen Therapie in 30% (8/27) ein längerfristiger Erfolg, verzeichnet werden, s. Abb. 3.

Abb. 3: Erfolg der „Rescue-Therapie“



Das Ergebnis der Therapieumstellung ist in Tab. 17 veranschaulicht.

Tab. 17: Ergebnis der Therapieumstellung von Infliximab auf Tacrolimus und vice versa

<b>Ergebnis</b>	<b>Gruppe 1: Infliximab nach Tacrolimus</b>	<b>Gruppe 2: Tacrolimus nach Infliximab</b>
<i>Total</i>	24 (11)	3 (1)
<i>Steroidfreie Remission</i>	4 (1)	1
<i>Remission</i>	2	1
<i>Response</i>	4 (2)	-
<i>Non Response</i>	10 (6)	1 (1)
<i>„Bridging“</i>	4 (2)	-

( ): Anzahl der Frauen

Die CRP-Level lagen während der „Rescue-Therapie“ im Median bei 3.15 mg/dl (Range 0,2-39,9) nach 4.05 mg/dl (0,4-14,9) zu Beginn. Bei den Patienten die in Remission gingen sanken diese von im Median 6,2 mg/dl (Range 0,1-14,9) auf 0,9 mg/dl (0-3).

Die sechs Patienten aus der ersten Gruppe (Tacrolimus/Infliximab), bei denen durch die Infliximab-Infusionen ein positiver Effekt erzielt werden konnte, wurden auch über den Beobachtungszeitraum hinaus weiterbehandelt. Diese Patienten erhielten im Median sechs Infusionen (Range 5-12).

Ebenfalls fortgesetzt wurde die Tacrolimus-Therapie bei den beiden Patienten aus der zweiten Gruppe (Infliximab/Tacrolimus), die durch Tacrolimus eine steroidfreie Remission (seit 30 Wochen), bzw. Remission (seit 52 Wochen) erreichen konnten.

Bis zu dem Ende des Beobachtungszeitraums mussten 15 der 27 Patienten kolektomiert werden (14 aus der ersten Gruppe (58%) und einer aus der zweiten Gruppe 2 (33%)).

Bei den restlichen Patienten konnte ein Bridging zu einer alternativen Therapie erfolgen. Ein Patient erhielt Azathioprin und befand sich darunter in Remission. Eine Patientin erhielt bei Colitis indeterminata Adalimumab. Bei einem Patienten konnte mit Lecithin eine Remission induziert werden. Der vierte Patient wurde, nachdem er die Tacrolimuseinnahme wegen Unverträglichkeit hatte abbrechen müssen und auch die Infliximabtherapie wegen Wirkungslosigkeit nach vier Infusionen beendet hatte, wieder auf niedrig dosiertes Tacrolimus eingestellt.

### 3.3 Leflunomid als Therapiealternative nach Versagen von Azathioprin und Methotrexat

#### 3.3.1 Patientencharakteristika

Neun Patienten wurden in dieses Kollektiv eingeschlossen; sechs davon weiblich. Alle Patienten litten unter einem Morbus Crohn. Bei Diagnosestellung waren die Patienten im Median 24 Jahre alt (Range 13-53). Auch bei dieser Patientengruppe erfolgte die Klassifizierung nach der Montreal-Klassifikation, siehe Tab. 18.

Tab. 18: Einteilung der Leflunomid Patienten nach der Montreal-Klassifikation

<b>Alter bei Diagnosestellung</b>	<i>A1</i>	2
	<i>A2</i>	6
	<i>A3</i>	1
<b>Befallsort</b>	<i>L1</i>	1
	<i>L2</i>	2
	<i>L3</i>	6
	<i>L4</i>	0
<b>Verhalten der Entzündung</b>	<i>B1</i>	3
	<i>B1p</i>	1
	<i>B2</i>	4
	<i>B3</i>	1

Die Indikationen zur Einleitung der immunsuppressiven Therapie sind in Tab. 19 dargestellt.

Tab. 19: Indikationen für die immunsuppressive Therapie

<b>Indikation</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
<i>Steroidabhängiger Verlauf</i>	7
<i>Steroidrefraktärer Verlauf</i>	1
<i>Steroid-Nebenwirkungen</i>	1

Das Alter bei Leflunomid Erstgabe lag zwischen 21 und 54 Jahren (Median 43). Die mediane Krankheitsdauer betrug zwei bis 33 Jahre (Median 8). Zu Beginn der Therapie wurde allen Patienten drei Tage lang eine „Loading-Dosis“ von 100mg Leflunomid verabreicht. Anschließend betrug die tägliche Dosis 20mg pro Tag. Bei einer Patientin wurde die tägliche Dosis im Verlauf auf 10mg reduziert.

### 3.3.2 Medikation

Alle Patienten hatten zunächst Azathioprin und bei Unverträglichkeit anschließend Methotrexat erhalten. Einige Patienten erhielten in ihrer Krankheitsgeschichte noch weitere Immunsuppressiva. Die immunsuppressive Vorgeschichte der Patienten ist in Tab. 20 dargestellt.

Tab. 20: Immunsuppressiva (IS) vor Beginn von Leflunomid

Patient	IS	Toxizität	IS	Toxizität	Weitere IS
1	IS 1	Panzytopenie	IS 2	Kein Effekt	
2	IS 1	Panzytopenie	IS 2	Hepatotoxizität	
3	IS 1	Hepatotoxizität	IS 2	Hepatotoxizität, Übelkeit	6-MP, 6-TG (Thioguanin)
4	IS 1	Hepatotoxizität	IS 2	Stomatitis, Übelkeit	
5	IS 1	Übelkeit	IS 2	Übelkeit, Grippesymptome	6-MP, 6-TG
6	IS 1	Übelkeit	IS 2	Grippesymptome	6-MP
7	IS 1	Pankreatitis	IS 2	Stomatitis	Adalimumab
8	IS 1	Exanthem	IS 2	Stomatitis	Infliximab, Cylophosphamid
9	IS 1	Kein Effekt	IS 2	Stomatitis, Grippesymptome	

IS 1: Azathioprin    IS 2: Methotrexat

67% der Patienten (6/9) entwickelten unter der Leflunomid-Therapie wiederum Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, siehe Tab. 21.

Tab. 21: Ergebnisse der Leflunomid Therapie

<b>Patient</b>	<b>Einnahmedauer (Monate)</b>	<b>Grund für Therapieabbruch</b>	<b>Unverträglichkeit</b>
1	50	-	Keine
2	8	sine effectu	Keine
3	2	sine effectu	Keine
4	1	Toxizität	allergische Reaktion
5	3	Toxizität	Diarrhoe
6	1	Toxizität	Abszess
7	3	Toxizität	Infektionen, Furunkel, Konjunktivitis
8	3	Toxizität	Diarrhoe
9	3	Toxizität	Stomatitis

### 3.3.3 Effektivität und Nachbeobachtung

Ausschließlich bei einer Patientin konnte ein positiver Einfluss von Leflunomid auf die Krankheitsaktivität festgestellt werden. Diese Patientin litt gleichzeitig unter einer primär sklerosierenden Cholangitis. Sie war bis zum Studienende von Seiten ihres Morbus Crohn beschwerdefrei und befand sich bei vormals steroidabhängigem Verlauf ihrer Erkrankung in dauerhafter steroidfreier Remission. Die Dauer der Therapie betrug insgesamt 50 Monate, die von einigen mehrwöchigen Behandlungspausen unterbrochen wurde. Bei den beiden anderen Patienten ohne Toxizität durch Leflunomid konnte kein Effekt der Therapie nach einer medianen Behandlungsdauer von drei Monaten festgestellt werden und die Therapie wurde beendet.

Im weiteren Krankheitsverlauf konnte nur zwei weitere Patienten suffizient behandelt werden. Unter Therapie mit Adalimumab befanden sich diese seit 25 bzw. 30 Monaten in Remission. Bei keinem der anderen Patienten konnte im zwischen einem und 48 Monaten dauernden Beobachtungszeitraum (Median 36) ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 6-Mercaptopurin als Therapiealternative bei Azathioprin-Unverträglichkeit

Azathioprin ist in Europa der Gold-Standard der Immunsuppression bei den beiden chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Allerdings entwickeln bis zu 30% der Patienten<sup>31,59,60</sup> unter Therapie mit Azathioprin Nebenwirkungen, die häufig zum Therapieabbruch führen. Kleinere Fallserien<sup>73,83,84</sup> und eine größere Studie<sup>72</sup> haben in den letzten Jahren den positiven Effekt eines Wechsels auf den Metaboliten 6-Mercaptopurin zeigen können. Ziel dieser Arbeit war es, den positiven Effekt an einem größeren Patientenkollektiv zu bestätigen und weitere Informationen zu gewinnen. 74 Patienten konnten in diese Studie eingeschlossen werden. Damit war dieses Kollektiv zu Beginn der Auswertung das bisher größte zu dieser Fragestellung. Während der Erstellung dieser Arbeit ist eine weitere Arbeit erschienen<sup>85</sup>, so dass die Ergebnisse aus unserem Patientenkollektiv mit den Ergebnissen der beiden anderen großen Fallserien verglichen werden können.

In unserem Kollektiv tolerierten 41% der Azathioprin-intoleranten Patienten das 6-Mercaptopurin (30/74) und entwickelten keine erneuten Nebenwirkungen. Dies ist in etwa vergleichbar mit den beiden anderen großen Studien zu diesem Thema, die eine Verträglichkeit von 52%<sup>85</sup> und 59%<sup>72</sup> beschreiben. In den kleineren Fallserien tolerierten zwischen 55 und 73% eine anschließende 6-Mercaptopurintherapie.

Die unter der 6-Mercaptopurin Therapie entwickelten Nebenwirkungen traten in unserem Kollektiv größtenteils innerhalb des ersten Monats auf. Auch Hindorf et

al. beschreiben in ihrem Kollektiv ein Auftreten von 70% der Nebenwirkungen während der ersten drei Monate<sup>85</sup>.

Interessanterweise entwickelten rund die Hälfte unserer Patienten neue oder zusätzliche Nebenwirkungen unter 6-Mercaptopurin im Vergleich zur Azathioprinunverträglichkeit. Insbesondere bei den Patienten, die unter der Azathioprin-Einnahme eine Arthralgie entwickelt hatten, traten in 83% der Fälle andere oder zusätzliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Ebenfalls war bei diesen Patienten der Anteil der Behandelten, die nebenwirkungsfrei auf 6-Mercaptopurin umgestellt werden konnten, mit 14% sehr gering. Damit können wir die Ergebnisse von Hindorf et al. nicht bestätigen, die bei über der Hälfte der Patienten gerade dann einen erfolgreichen Wechsel beschreiben, wenn zuvor Arthralgien oder Myalgien unter der Azathioprin-Therapie aufgetreten waren<sup>85</sup>. Allerdings schließen diese Subgruppenanalysen in beiden Kollektiven nur relativ wenige Patienten ein, so dass eine endgültige Wertung hier mit Vorsicht vorgenommen werden muss. Neben dem Auftreten von neuen Nebenwirkungen kommt es unter 6-Mercaptopurin vermehrt zum Auftreten von Knochenmarkstoxizität. Während in unserem Kollektiv eine Knochenmarkstoxizität nur bei 4% der Grund für den Einschluss in diese Studie war, traten Leukopenien und Panzytopenien bei 37% der Patienten während der 6-Mercaptopurin Behandlung auf; unter diesen Patienten befinden sich zwei Patienten, deren intermediäre TPMT-Aktivität interessanterweise erst durch den Wechsel auf 6-Mercaptopurin demaskiert wurde.

Klinisch relevant wäre die Identifikation von prädiktiven Faktoren für die erfolgreiche Umstellung von Azathioprin auf 6-Mercaptopurin. Hindorf et al. konnten in ihrem Kollektiv vorherigere abdominelle Eingriffe als negativen prädiktiven Faktor für den erfolgreichen Wechsel des Thiopurinpräparates identifizieren<sup>85</sup>. Dieses Ergebnis können wir nicht bestätigen. In unserem Kollektiv war der Anteil der Patienten, die 6-Mercaptopurin tolerieren konnten in der Subgruppe der operierten Patienten in etwa gleich groß wie in der Gruppe der nicht operierten

Patienten (39% vs. 41%). Geringe Unterschiede zwischen Patienten mit Morbus Crohn (46%) und Colitis ulcerosa (36%) konnten dargestellt werden, die jedoch wie bei Lees et al. nicht signifikant sind <sup>72</sup>. Lees et al. beschreiben weiterhin eine deutlich bessere Tolerabilität gegenüber 6-Mercaptopurin bei Männern als bei Frauen. Einen ähnlichen (nicht signifikanten) Trend können wir in unserem Kollektiv bestätigen. 46% der männlichen Patienten entwickelten keine Nebenwirkungen, während es nur 36% der Frauen waren, die das 6-Mercaptopurin tolerierten.

Neben der Verträglichkeit des 6-Mercaptopurins ist natürlich die Effektivität bei diesem schwierigen Patientenkollektiv von besonderem Interesse. Hierzu gibt es bisher kaum Ergebnisse. Die einzige uns bekannte Studie von Nagy et al. rekrutierte nur Patienten mit einer Hypersensitivitätsreaktion unter Azathioprin <sup>86</sup>. In dieser Studie konnten nur 29% (4/14) mit Morbus Crohn erfolgreich mit 6-Mercaptopurin behandelt werden; allerdings war dieser Effekt nicht anhaltend und hatte nach 12 Monaten vollständig nachgelassen. In unserem Kollektiv war die Erfolgsquote vergleichbar, es erreichten 30% der erfolgreich umgestellten Patienten eine Remission (9/30), sowie 27% einen Response (8/30) (Steroidreduktion bei Steroidabhängigkeit (4/30), bzw. klinisches Ansprechen bei steroidrefraktärem Verlauf (4/30)). Die mediane Nachbeobachtungszeit bei diesen erfolgreich behandelten Patienten betrug in unserem Kollektiv allerdings 68 Wochen (26-208).

Zusammenfassend stellt bei Azathioprin-intoleranten Patienten der Wechsel der Immunsuppression auf 6-Mercaptopurin einen vielversprechenden Ansatz bezüglich der Toleranz aber auch in Hinsicht auf die Effektivität der immunsuppressiven Therapie dar. Dies ist insbesondere angesichts der limitierten Therapiealternativen von Bedeutung. Die von uns identifizierten Subgruppen mit höherer Toleranz, insbesondere männliche Patienten mit isoliertem Ileumbefall und steroidrefraktärem Verlauf sollten in weiteren, größeren Kollektiven bestätigt werden.

## **4.2        Infiximab als Rescue-Therapie nach Tacrolimus Versagen bei steroidrefraktärem Verlauf der Colitis ulcerosa**

Die Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus sowie der TNF $\alpha$ -Antikörper Infiximab stellen - auch wenn es keine direkte Vergleichsstudie gibt - Alternativen in der Behandlung der steroidrefraktären Colitis ulcerosa dar <sup>46,47,48</sup>. Allerdings gibt es kaum Daten zur Effektivität der jeweiligen Stoffklasse als „Reservemedikation“ bei Versagen der jeweils anderen.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 24 Patienten mit Colitis ulcerosa ausgewertet, die nach Versagen des Calcineurininhibitors Tacrolimus Infiximab erhalten hatten. In unserer Fallserie konnten wir bei diesem ansonsten therapie-refraktären Kollektiv eine klinische Remission bei 25% (6/24) der Patienten erreichen. Alle Patienten dieser Studie hatten sich bei Einschluss unter hoch dosierter Steroidtherapie befunden. Bei vier von sechs Patienten konnten die Steroide komplett ausgeschlichen werden; die anderen zwei erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung noch eine geringe Steroiddosis als Komedikation. Bei weiteren vier Patienten führte die Infiximabtherapie zu einem anfänglichen Ansprechen (Response) der Erkrankung, allerdings kam es bei jedem dieser vier Patienten zum anschließenden Wirkungsverlust und sie mussten kolektomiert werden.

In der kleinen Gruppe mit drei Patienten, die zunächst Infiximab erhalten hatten, erreichten zwei Patienten unter Tacrolimus eine Remission. Bei einem Patienten entwickelte sich aus einem initial steroidrefraktären Verlauf eine Steroidabhängigkeit mit niedriger Steroidschwellendosis. Der dritte Patient musste kolektomiert werden.

Zusammengenommen profitierten demnach in unserer Studie 30% der Patienten (8/27) von der sequentiellen „Rescuetherapie“.

Die einzige bisher komparable Studie ist eine kleine Fallserie mit 19 Patienten, die im Vergleich Ciclosporin und Infliximab als gegenseitige „Rescuemedikation“ beschreibt<sup>87</sup>. Von den zehn Patienten, die nach erfolgloser Ciclosporintherapie auf Infliximab umgestellt wurden, erreichten vier eine steroidfreie Remission (40%; Nachbeobachtung 4-17 Monate) sowie zwei Patienten einen Response. Bei den neun Patienten, die zunächst erfolglos mit Infliximab und anschließend mit Ciclosporin behandelt wurden, erreichten drei eine steroidfreie Remission (30%; Nachbeobachtung 5–42 Monate) und wiederum zwei einen Response. Insgesamt profitierten also 58% der Patienten (11/19) von der Umstellung. Die Kolektomierate lag in dieser Studie nach einem Jahr bei 42% (8/19).

Die Remissionsraten in der beschriebenen Studie liegen höher als in unserem Kollektiv, insbesondere unter der Berücksichtigung, dass die Remission als steroidfrei definiert wurde. Allerdings scheint unser Kollektiv insgesamt schwerer erkrankt zu sein. Dies spiegelt die hohe Kolektomierate von 56% bei Versagen der Therapie wider (15/27). Die vier Patienten, die in der Ciclosporin/Infliximab-Studie einen Response erreichten, waren weder symptom- noch steroidfrei. Dies sind Patienten, die in unserem Kollektiv wahrscheinlich kolektomiert worden wären. In unserem Kollektiv konnte die Erkrankung bei Nichterreichen der klinischen Remission durch die „Rescuemedikation“ bei keinem Patienten suffizient im Sinne eines Response kontrolliert werden; jeder dieser Patienten erhielt eine Kolektomie. Nach Versagen beider Therapieoptionen erreichten nur vier Patienten eine Kontrolle ihrer Erkrankung mit alternativen Medikationen (je 1x Azathioprin/Adalimumab/Lecithin/niedrig-dosiertes Tacrolimus).

Der Nachbeobachtungszeitraum der beiden Studien scheint vergleichbar (Median in unserer Studie elf Monate) und ausreichend, um das Therapieansprechen zu beurteilen. Insgesamt scheint unser Ergebnis mit einem Viertel erfolgreich behandelter Patienten sogar vergleichbar mit den publizierten Langzeitergebnissen zu Infliximab bei Colitis ulcerosa. Die 30 bzw. 54-Wochen-Daten der ACT 1 und 2 Studien berichten über eine Langzeit-Remissionsrate von 35-37% der Patienten unter Infliximab<sup>37</sup>. Allerdings handelte es sich hier um ein deutlich weniger krankes Patientenkollektiv. Dies lässt sich aus der Kolektomiequote von nur 17% im Placeboarm ablesen<sup>49</sup>. Sicherlich ist bei der kleinen Fallzahl eine Subgruppenanalyse nur bedingt aussagekräftig. In unserem Kollektiv kann man weder aus dem Befallsmuster noch aus der ursprünglichen Indikation zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie einen Einfluss auf den Erfolg der Therapie ablesen. Erstaunlicherweise spielt auch die Ursache für das Versagen der Vortherapie (Unverträglichkeit oder Therapieversagen) keinen Einfluss auf den Erfolg der nachfolgenden „Rescue-Therapie“. Interessanterweise profitierten Männer (50%) häufiger vom „Rescue“-Einsatz mit Infliximab als Frauen (8%). Allerdings ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Allenfalls bedingt aussagekräftig ist unsere kleine zweite Gruppe, die Tacrolimus erst nach Infliximabversagen erhielten. Die Erfolgsrate von 67% (2/3) Kolektomievermeidung ist allerdings in etwa vergleichbar mit den Ergebnissen der unkontrollierten Fallserien zur steroidrefraktären Colitis ulcerosa<sup>46,47</sup>.

In der von uns durchgeführten Studie traten unter Infliximab bei rund 1/3 der Patienten Nebenwirkungen auf, infolge derer 17% der Patienten die Behandlung abbrechen mussten (4/24). Besondere Aufmerksamkeit muss dabei den beiden infektiologischen Komplikationen gewidmet werden: ein Patient entwickelte unter kombinierter Infliximab und 6-Mercaptopurin Therapie eine Herpes simplex Pneumonie; ein weiterer eine Herpes zoster Infektion.

In der Fallserie zum Einsatz von Ciclosporin und Infliximab wurde bei 16% der Patienten schwere Komplikationen beschrieben<sup>87</sup>. Ein Patient starb nach einer durch gram-negative Bakterien ausgelösten Sepsis zwei Wochen nach der ersten Infliximabgabe unter kombinierter Azathioprin und Infliximab Therapie. Zwei Patienten entwickelten zehn und elf Tage nach isolierter Ciclosporin-Therapie eine Pankreatitis mit Klebsiellen- bzw. Enterokokkensepsis sowie eine Herpesösophagitis.

Zusammenfassend scheint ein sequentieller Einsatz von Infliximab und Tacrolimus nach jeweiligen Versagen der anderen Therapie durchaus eine Option bei diesen schwer kranken Patienten darzustellen. In der von uns durchgeführten Studie ist der Einsatz der genannten Immunsuppressiva auch als „Rescue-Medikation“ nach Versagen anderer Alternativen durchaus mit den Ergebnissen bei primärem Einsatz vergleichbar. Nichtsdestotrotz muss der Einsatz sorgfältig gegen das Nebenwirkungsprofil abgewogen werden. Eine Entscheidung zur weiteren Eskalation bzw. Verlängerung der immunsuppressiven Therapie muss stets individuell in Abwägung von Nutzen und Risiko gegenüber der Kolektomie erfolgen.

### **4.3 Leflunomid als Therapiealternative nach Versagen von Azathioprin und Methotrexat**

Leflunomid ist ein etabliertes Immunsuppressivum in der Rheumatologie. Aufgrund der komplett verschiedenen Wirkweise im Vergleich zu den etablierten klassischen Immunsuppressiva (Thiopurine und Methotrexat) ist ein Einsatz in der Therapie der CED insbesondere bei Unwirksamkeit der etablierten Therapeutika interessant. Zwei kleinere Studien hatten divergente Ergebnisse bei der Behandlung des Morbus Crohn ergeben <sup>79,80</sup>.

In unserer Studie wurden neun Patienten mit Morbus Crohn mit Leflunomid behandelt. Alle Patienten hatten in der Vorgeschichte die klassischen Immunsuppressiva Azathioprin/6-Mercaptopurin und Methotrexat erhalten und waren entweder refraktär gegenüber diesen gewesen, oder hatten Unverträglichkeitsreaktionen entwickelt. Nur eine von neun Patienten konnte in unserem Patientenkollektiv erfolgreich mit Leflunomid behandelt werden (11%); zwei Drittel der Patienten mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen frühzeitig beenden (6/9).

Der Stellenwert von Leflunomid in der Rheumatologie ist durch eine Cochrane Analyse belegt <sup>88</sup>. Die Wirksamkeit und Nebenwirkungen in einem Behandlungszeitraum von 24 Monaten waren vergleichbar mit denen von Sulfasalazin und Methotrexat. Eine im folgenden Jahr von Kalden et al. veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass dieser Nutzen über fünf Jahre andauert <sup>89</sup>. Allerdings scheint auch in der Rheumatologie die Tolerabilität von Leflunomid problematisch zu sein. Eine an 3325 Patienten durchgeführte Studie berichtete über eine Abbruchrate infolge unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Höhe von rund 30% <sup>90</sup>.

Die bisher erhobenen Daten zum Einsatz von Leflunomid bei Morbus Crohn sind spärlich. Prajapati et al. untersuchten die Wirkung von Leflunomid bei zwölf Patienten, die zuvor eine Behandlung mit Azathioprin/ 6-Mercaptopurin infolge unerwünschter Arzneimittelwirkungen beendet hatten und konnten einen Response mit einem Rückgang des Krankheitsaktivitätsindex nach Harvey-Bradshaw bei acht von zwölf Patienten feststellen<sup>80</sup>. Unverträglichkeitsreaktionen traten in diesem Kollektiv in selteneren Fällen (33%) als in unserer Studie auf.

Holtmann et al. schlossen in ihre Studie 24 Patienten mit Azathioprintoleranz, oder -versagen ein<sup>79</sup>. Die Aussage der Studie ist - ähnlich wie in unserem Kollektiv - limitiert durch eine hohe nebenwirkungsbedingte Abbruchrate, aber vor allem auch durch methodische Schwächen. Nur 14 Patienten (58%) erhielten eine Therapie über mindestens 16 Wochen (primärer Endpunkt der Studie). Eine Remission wurde nach 16 Wochen von 42% der Patienten (10/24) erreicht, allerdings befanden sich bei Einschluss in die Studie bereits fünf dieser zehn Patienten aus nicht erklärten Gründen in Remission. 16 Patienten beendeten die Therapie vor Erreichen des primären Endpunktes: in drei Fällen auf Grund eines mangelnden Ansprechens, bei zwölf Patienten infolge von Nebenwirkungen und in einem Fall aus anderen Gründen. Die Interpretation dieser Studie ist problematisch, da die Endpunkte der Studie anscheinend post-hoc definiert worden sind. Die verschiedenen Subgruppen der Interimsanalysen sind nicht sicher nachzuvollziehen. Dadurch ist die Effektivität an diesem Patientenkollektiv schwer zu beurteilen. Vergleichbar zu unserer Studie scheint die sehr hohe Rate an Unverträglichkeiten zu sein.

Unser Patientenkollektiv stellt durch die zuvor gescheiterten Therapieversuche mit den Standardimmunsuppressiva eine problematische Patientengruppe dar. Bei diesen neun Patienten wurde mit der Leflunomid Therapie erst dann begonnen, als die zuvor stattgefundenen Therapieversuche mit Azathioprin und Methotrexat meist auf Grund von Nebenwirkungen abgebrochen worden waren.

Die hohe Rate von Unverträglichkeitsreaktionen macht eine Interpretation der Ergebnisse schwierig. Von den drei Patienten, die die Therapie nicht wegen Nebenwirkungen abbrechen mussten, hatten nur zwei das Leflunomid über einen interpretierbaren Zeitraum erhalten. Einer dieser Patienten profitierte bemerkenswert über einen Beobachtungszeitraum von über vier Jahren in Langzeitremission trotz kompliziertem Krankheitsverlauf mit begleitender primär sklerosierender Cholangitis.

Zusammenfassend scheint zum jetzigen Zeitpunkt insbesondere die hohe Rate an Unverträglichkeitsreaktionen den breiten Einsatz von Leflunomid in der Behandlung des Morbus Crohn nicht zu rechtfertigen. Erstrebenswert wäre eine große prospektive kontrollierte Studie, um den Stellenwert von Leflunomid in der Behandlung des Morbus Crohn abschließend bewerten zu können.

## 5 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der immunsuppressiven Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Drei komplizierte Kollektive wurden mit dem Ziel untersucht, Therapiealternativen zu untersuchen. Im Folgenden werden die Ergebnisse nochmals kurz zusammengefasst.

Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Unverträglichkeit gegenüber Azathioprin ist ein Therapieversuch mit dem zweiten zur Verfügung stehenden Thiopurinpräparat 6-Mercaptopurin erfolgversprechend. Knapp die Hälfte der Patienten toleriert das Ausweichpräparat. Bei den übrigen Patienten treten bemerkenswerterweise häufig andere oder zusätzliche Nebenwirkungen im Vergleich zur Azathioprin-Therapie auf. Mehr als die Hälfte der 6-Mercaptopurin toleranten Patienten profitiert auch bezüglich des klinischen Ansprechens.

Bei Patienten mit steroidrefraktärer Colitis ulcerosa, die auf die Behandlung mit dem Calcineurininhibitor Tacrolimus oder dem TNF $\alpha$ -Antikörper Infliximab nicht ansprechen ist ein Therapieversuch mit dem jeweilig anderen Reservemedikament durchaus lohnenswert. Längerfristig konnte bei diesem schwer refraktären Kollektiv durch dieses Therapiekonzept bei fast einem Drittel der Patienten eine Remission erzielt werden. Allerdings sollte angesichts des Nebenwirkungsprofils der genannten Immunsuppressiva Nutzen und Risiko gegenüber der Kolektomie kritisch abgewogen werden.

Leflunomid ein Standardtherapeutikum in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, weist bei der Behandlung von gegenüber Azathioprin und Methotrexat refraktären/intoleranten Patienten mit Morbus Crohn eine hohe Rate von Unverträglichkeiten auf. Dies macht die Interpretation des klinischen Nutzens schwierig. In Einzelfällen kann Leflunomid unter Umständen eine Therapiealternative für ansonsten therapierefraktäre Patienten darstellen.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J. Clin. Pathol* 2004; 57: 1233-44.
- 2 Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger K. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-31.
- 3 Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401-12.
- 4 Herrlinger K, Wittig B, Stange EF. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Pathophysiologie und Therapie. *Internist* 2009; 50: 1229-46.
- 5 Mündel M, Schroeder BO, Zimmermann K, Huber H, Nuding S, Beisner J, Fellermann K, Stange EF, Wehkamp J. Probiotic E.coli treatment mediates antimicrobial human beta-defensin synthesis and fecal excretion in humans. *Mucosal Immuno* 2009; 2: 166-72.
- 6 Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR, Bevins CL, Stange EF. Mechanisms of disease: defensins in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 406-15.
- 7 Kübler I, Koslowski MJ, Gersemann M, Fellermann K, Beisner J, Becker S, Rothfuss K, Herrlinger KR, Stange EF, Wehkamp J. Influence of standard treatment on ileal and colonic antimicrobial defensin expression in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 621-33.
- 8 Gersemann M, Wehkamp J, Fellermann K, Stange EF. Crohn's disease - defect in innate defence. *World J gastroenterol* 2008; 14: 5499-503.
- 9 Wehkamp J, Wang G, Kübler I, Nuding S, Gregorieff A, Schnabel A, Kays RJ, Fellermann K, Burk O, Schwab M, Clevers H, Bevins CL, Stange EF. The paneth-cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J Immunol* 2007; 179: 3109-18.
- 10 Stange EF. Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie. Eduard F. Stange (Hrsg.), *Colitis ulcerosa - Morbus Crohn*. 3. Auflage, Bremen: UNI-MED 2009; 15-30.
- 11 Gersemann M, Becker S, Kübler I, Koslowski M, Wang G, Herrlinger KR, Griger J, Fritz P, Fellermann K, Schwab M, Wehkamp J, Stange EF. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation* 2009; 77: 84-94.
- 12 Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-54.

- 13 Bridger S, Lee JC, Bjarnson I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *GUT* 2002; 51: 21-5.
- 14 Timmer A. Epidemiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B (Hrsg.). *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Das CED Handbuch für Klinik und Praxis*. 1. Auflage, New York: Thieme 2004; 8-19.
- 15 Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 5: 690-7.
- 16 Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 521-36.
- 17 Lennard-Jones LE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 353-9.
- 18 Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sacher DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the world congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
- 19 Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1464-86.
- 20 Farmer R, Hawk WA, Turnbull RB Jr.. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627-35.
- 21 Tanaka M, Riddell RH, Saito H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 55-67.
- 22 Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
- 23 Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006; 130: 1039-46.
- 24 Stange EF, Travis SP, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 Suppl1: i1-15.

- 25 Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2724-9.
- 26 Faubion WA Jr., Loftus EV Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
- 27 Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
- 28 Reinisch W, Gasche C, Wyatt J, Moser G, Lochs H, Vogelsang H, Gangl A. Steroid dependency in Crohn's disease. *Lancet* 1995; 345: 859.
- 29 Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 225: 92-9.
- 30 Sandborn W, Sutherland L, Pearson D. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000545 .
- 31 Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
- 32 Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 225-31.
- 33 Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003459.
- 34 Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000478.
- 35 Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependant ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
- 36 Cummings JR, Herrlinger KR, Travis SP, Gorard DA, McIntyre AS, Jewell DP. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 385-9.
- 37 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
- 38 Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD000067.
- 39 Present DH, Korelitz BI, Wisch N. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-7.

- 40 Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-7.
- 41 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
- 42 Hanauer SB, Dandborn WJ, Rurgeerts P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the Classic-1 trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
- 43 Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55: i16-35.
- 44 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* .1994; 330: 1841-5.
- 45 Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD007216.
- 46 Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoeft T, Homann N, Bruening A, Ludwig D, Stange EF. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 317-24.
- 47 Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-62.
- 48 Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
- 49 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-60.
- 50 Ludwig D, Stange EF. Efficacy of azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: prospective one-year follow-up study. German Imurek Study Group. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 1085-91.
- 51 Kamm MA. Review article: chronic active disease and maintaining remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 102-5.

- 52 Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Ducloux B, Soule JC. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
- 53 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's study group investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
- 54 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the Accent 1 randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- 55 Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7: CD006884.
- 56 Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 73-8.
- 57 Present DH, Meltzer SJ, Krumholz M, Wolke A, Korelitz BI. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: Short-term and long-term Toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-9.
- 58 Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 813-21.
- 59 Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Crohn Disease. A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
- 60 Schwab M, Schäffeler E, Marx C, Fischer C, Lang T, Behrens C, Gregor M, Eichelbaum M, Zanger UM, Kaskas BA. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 429-36.
- 61 Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT. Hepatotoxicity of 6-Mercaptopurine and Azathioprine in Adult IBD patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2488-94.
- 62 Hornung N, Ellingsen T, Steengard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine and cobalmine status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol* 2004; 31: 2374-81.

- 63 Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, Plevy S. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
- 64 Lees CW, Heys D, Ho GT. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 411-9.
- 65 Randomised trial comparing tacrolimus and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet* 1994; 344: 423-8.
- 66 Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA. Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology* 1995; 45: 1962-4.
- 67 Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481-508.
- 68 Dixon WG, Watson K, Lunt M. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.
- 69 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.
- 70 Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, Lehr HA, Wirtz S, Becker C, Atreya R, Mudter J, Hildner K, Bartsch B, Holtmann M, Blumberg R, Walczak H, Iven H, Galle PR, Ahmadian MR, Neurath MF. CD28-dependant Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T-Lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-45.
- 71 Poppe D, Tiede I, Fritz G, Becker C, Bartsch B, Wirt S, Strand D, Tanaka S, Galle PR, Bustelo XR, Neurath MF. Azathioprine suppresses ezrin-radixin-moesin-dependant T cell-APC conjugation through inhibition of Vav guanine exchange activity on Rac proteins. *J Immunol* 2006; 176: 640-51.
- 72 Lees CW, Maan AK, Hansoti B, Satsangi J, Arnott IDR. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 220-7.
- 73 Boulton-Jones JR, Pitchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1561-5.

- 74 Davis JP, Cain GA, Pitts WJ, Magolda RL, Copeland RA. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry* 1996; 35: 1270-3.
- 75 Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, Popovic M, Dimitrijevic M, Zivkovic M, Campion G. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1595-1603.
- 76 Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, Byrne VM, Kaymakcian MV, Strand V. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322-8.
- 77 Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW, Tugwell P, Crawford B. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 590-601.
- 78 Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, Van den Bosch F, Nordstrom D, Bjornobeboe O, Dahl R. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 655-665.
- 79 Holtmann MH, Gerts AL, Weinman A, Galle PR, Neurath MF. Treatment of Crohn's Disease with Leflunomide as Second-Line Immunosuppression A Phase 1 Open-Label Trial on Efficacy, Tolerability and Safety. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1025-32.
- 80 Prajapati DN, Knox JF, Emmons J, Saeian K, Csuka ME, Binion DG. Leflunomide treatment of Crohn's disease patients intolerant to standard immunomodulator therapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 125-8.
- 81 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5-36.
- 82 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
- 83 Bowen DG, Selby WS. Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1810-3.
- 84 Domenech E, Nos P, Papo M, Lopez-San Roman A, Garcia-Planella E, Gassull MA. 6-Mercaptopurine in patients with inflammatory bowel

- disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 52-5.
- 85 Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SH. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 654-61.
  - 86 Nagy F, Molnar T, Szepes Z, Farkas K, Nyari T, Lonovics J. Efficacy of 6-mercaptopurine treatment after azathioprine hypersensitivity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4342-6.
  - 87 Maser EA, Deconda D, Lichtiger S, Ullmann T, Present DH, Kornbluth A. Cyclosporine and Infliximab as Rescue Therapy for Each Other in Patients With Steroid-Refractory Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1112-6.
  - 88 Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002047.
  - 89 Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H. The efficacy and safety of leflunomide in Patients with active rheumatoid arthritis: a five year follow up study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1513-20.
  - 90 Siva C, Eisen SA, Shepherd R, Cunningham F, Fang MA, Finch W, Salisbury D, Singh JA, Stern R, Zarabadi SA. Leflunomide use during the first 33 months after food and drug administration approval: experience with a national cohort of 3,325 patients. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 745-51.

## **7 Danksagung**

Vielen Dank Herrn Professor Schwab und Herrn Professor Stange zur Bereitstellung des Themas und dafür dass sie mich als Doktoranden betreut haben.

Herzlichen Dank auch Herrn Professor Herrlinger für die hervorragende Betreuung dieser Dissertation, seinen Einsatz und die Zuverfügungstellung eines Arbeitsplatzes.

Ausserdem möchte ich meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Freundin aus ganzem Herzen für Ihre Unterstützung und dafür dass sie immer für mich da sind - für Alles - danken.

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Daniel Nicolas Barthel
Geburtsdatum	07.12.1983
Geburtsort	Stuttgart
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

### Ausbildung

10-06-2011	<b>Ärztliche Prüfung, zweiter Abschnitt</b>
Seit 04-2009	<b>Eberhard-Karls-Universität Tübingen</b>  Doktorarbeit zum Thema „Therapiealternativen in der immunsuppressiven Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen“
Seit 10-2006	<b>Ludwig-Maximilians Universität München</b>  Medizinstudium
30-08-2006	<b>Ärztliche Prüfung, erster Abschnitt</b>
10-2004 – 10-2006	<b>Technische Universität Dresden</b>  Medizinstudium
08-2003 – 06-2004	<b>Deutsches Rotes Kreuz e.V. Ludwigsburg</b>  Zivildienst im Rettungsdienst/ Krankentransport
08-1994 - 06-2003	<b>Gymnasium Korntal-Münchingen</b>  Abschluss Abitur

## Praktika

---

08-2010 – 12-2010	<b>Klinikum Augsburg</b> Drittes Tertial des Praktischen Jahres (Dermatologie)
06-2010 – 08-2010	<b>Spitalnetz Bern, Spital Ziegler</b> Zweites Tertial des Praktischen Jahres (Innere Medizin: zweite Hälfte)
04-2010 – 06-2010	<b>Kantonspital Sankt Gallen, Spital Rohrschach</b> Zweites Tertial des Praktischen Jahres (Innere Medizin: erste Hälfte)
01-2010 – 04-2010	<b>Klinikum Memmingen</b> Erstes Tertial des Praktischen Jahres (Chirurgie)
02-2009 – 03-2009	<b>Klinikum Stuttgart, Krankenhaus Bad-Cannstatt</b> Famulatur in der Dermatologie
08-2008 – 09-2008	<b>Allgemeinärzte Dres. Barthel, Korntal-Münchingen</b> Famulatur in der Allgemeinmedizin
02-2008 – 03-2008	<b>Klinikum Ludwigsburg</b> Famulatur in der Pädiatrie
09-2007 - 10-2007	<b>Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart</b> Famulatur in der Kardiologie
03-2007	<b>Krankenhaus Freudenstadt</b> Famulatur in der Allgemein- und Unfallchirurgie

---

## Veröffentlichungen

---

02-2010	<b>Herrlinger KR, Barthel DN, Schmidt KJ, Büning J, Barthel CS, Wehkamp J, Stange EF, Fellermann K.</b>  Infliximab as rescue medication for patients with severe ulcerative/indeterminate colitis refractory to tacrolimus  Aliment Pharmacol Ther. 2010
---------	---