

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**ENTWICKLUNG DER SCHUBFREQUENZ UND
DER OPERATIONSZAHLEN
BEI MORBUS CROHN
UNTER AZATHIOPRINTHERAPIE**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin,

dem Fachbereich Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz vorgelegt

von

Olivia Rainer

aus Pinneberg

Mainz, 2007

Meiner Großmutter und meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Klinik.....	1
1.3	Ätiologie und Pathogenese	2
1.4	Therapie	3
1.5	Azathioprin	4
1.6	Studienlage	6
1.6.1	Studienlage zum klinischen Einsatz von Azathioprin/6-MP bei MC.....	6
1.6.2	Studienlage zum klinischen Einsatz von Azathioprin/6-MP bei CU	7
1.7	Defizite der aktuellen Studienlage.....	8
2	Ziel der Untersuchung	10
3	Methoden und Materialien	12
3.1	Methoden.....	12
3.1.1	Zentren.....	12
3.1.2	Einschlusskriterien	13
3.1.3	Definitionen.....	13
3.1.4	Datenerhebung.....	13
3.1.5	Statistik.....	14
3.1.5.1	Studiendesign	14
3.1.5.2	Fallzahl und Power	14
3.1.5.3	Auswertungsstrategien und Methoden	15
3.1.5.4	Auswertung der Schubinzidenzen unter Azathioprin.....	15
3.2	Materialien.....	16
4	Ergebnisse.....	18
4.1	Epidemiologie.....	18
4.2	Schubinzidenzen unter Langzeittherapie mit Azathioprin	20
4.3	Intraindividuelle Schubinzidenzänderung unter AZA-Medikation.....	23
4.4	Einfluss der Lokalisation der Entzündung	27
4.4.1	Schubinzidenzen unter AZA bei reinem Colonbefall.....	28
4.4.2	Schubinzidenzen unter AZA bei reinem Dünndarmbefall	30
4.5	Operationen	32
4.5.1	Anzahl der Ileocecalresektionen vor/ unter/ nach AZA	36
4.5.2	Anzahl der Fistel-Operationen vor/ unter/ nach AZA	36

4.5.3	OP-Zahlen bei perityphlitischem Abszess vor/ unter/ nach AZA	36
4.5.4	Anzahl der Darmresektionen vor/ unter/ nach AZA	37
4.5.5	Anzahl der Anus praeter-Operationen vor/ unter/ nach AZA	37
5	Diskussion	39
5.1	Ziel und Aufgabenstellung	39
5.2	Epidemiologie.....	40
5.3	Schubinzidenzen unter Langzeittherapie mit Azathioprin	42
5.4	Intraindividuelle Schubinzidenzänderung unter Azathioprin.....	45
5.5	Einfluss der Lokalisation der Entzündung	46
5.6	Operationen	48
5.7	Schlussfolgerung	50
6	Zusammenfassung	51
7	Literaturverzeichnis	52
8	Anhang	59
	Lebenslauf	65

Abkürzungsverzeichnis

Azathioprin	AZA
Morbus Crohn	MC
Colitis ulcerosa	CU
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	CED
Interferon- γ	IFN- γ
Tumornekrosefaktor	TNF
Interleukin-1	IL-1
6-Mercaptopurin	6-MP
Thiopurinmethyltransferase	TPMT
6-Thioguaninribonukleotid	6-TGN
Crohn's Disease Activity Index	CDAI
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	DGVS

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind die häufigsten Formen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Beide Krankheiten haben einen chronischen Verlauf, treten meist in Schüben auf und werden gewöhnlich zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr manifest. Männer und Frauen sind etwa zu gleichen Anteilen betroffen. Die Inzidenzen haben in den westlichen Industrienationen in den letzten 20 Jahren zugenommen und liegen gegenwärtig in Europa und Nordamerika bei 5,9 (MC) und 11,2 (CU), ihre Prävalenz bei 60 bzw. 100 pro 100.000 Einwohnern (Loftus, 2004). Derzeit sind in Deutschland ca. 320.000 Patienten von einer CED betroffen. Aufgrund der Chronizität der Erkrankungen sowie dem meist frühen Beginn und der damit verbundenen Einschränkung von Lebensqualität und Leistungsfähigkeit nimmt die medizinische Bedeutung der CED zu.

1.2 Klinik

Beim MC kann der gesamte Magen-Darm-Trakt entzündlich verändert sein, wobei das terminale Ileum und der angrenzende Dickdarm am häufigsten befallen sind. Die Darmwand ist diskontinuierlich entzündlich verändert, d.h. gesunde Segmente wechseln sich mit entzündeten ab. Typisch ist die Entzündung der gesamten Darmwand (transmurale Entzündung), welche häufig zu chronischen Komplikationen, wie Granulom-, Abszess-, Stenose-, Striktur- und Fistelbildung führen kann. Epitheloidzellige Granulome sind charakteristisch, jedoch oft nicht nachweisbar. Bei 80% der Patienten führen die Komplikationen im Laufe der Erkrankung zur Notwendigkeit chirurgischer Maßnahmen. Da die Komplikationen häufig rezidivieren, folgt man dem Prinzip der „minimalen Chirurgie“, um bei wiederholten Operationen ein Kurzdarmsyndrom zu vermeiden.

Klinisch stehen Diarrhöen und krampfartige Leibscherzen im Vordergrund, des weiteren sind stärkere Gewichtsverluste zu beobachten (Reinshagen, 2004). Der MC kann sich auch extraintestinal manifestieren, vor allem in Form von Arthralgien oder durch Hautveränderungen (Erythema nodosum) sowie Augenerkrankungen, wie Iritis und Uveitis. Die Ausbreitung der Erkrankung nimmt mit der Krankheitsdauer zu. Prognostisch ungünstig sind eine Erstmanifestation vor dem 20. Lebensjahr sowie der perianale Befall.

Der MC wird in drei Untergruppen unterteilt: Unterschieden werden der obstruierend-stenosierende, der chronisch-inflammatorische und der zu Abszessen neigende fistulierende Verlauf (Gasche *et al.*, 2000). Die eindeutige Zuordnung zu einer dieser drei Gruppen ist aber aufgrund der häufigen Überlappungen der Symptome schwierig. Etwa 50% der Crohn-Patienten entwickeln intermittierende Krankheitsverläufe, bei denen sich Schub- und Remissionsphasen abwechseln. Unter einem Schub versteht man das Wiederauftreten von klinischen Symptomen, wie Bauchschmerzen, Diarrhoe, Fistelsekretion sowie anderen intestinalen und extraintestinalen Symptomen. Eine Remissionsphase ist hingegen gekennzeichnet durch das Fehlen entsprechender klinischer Symptome. Die andere Hälfte der Crohn-Patienten leidet an einem chronisch-aktiven Verlauf, der wiederum in steroidrefraktäre und steroidabhängige Fälle unterteilt wird.

Klinisch lässt sich die CU bei der Erstmanifestation kaum vom MC unterscheiden. Im Vordergrund stehen bei der CU häufig blutige Durchfälle und krampfartige Bauchschmerzen. An extraintestinalen Manifestationen können Gewichtsverlust, Fieber, Anämie, Arthralgien, Augen- und Hautbeteiligungen (Erythema nodosum) auftreten. Chronische Komplikationen wie beim MC sind selten, dafür kommt es bei schweren Schüben im Vergleich öfter zu akuten Komplikationen wie Massenblutungen, toxischem Megacolon, Sepsis oder Perforation, die dann in der Regel eine Operationsindikation darstellen.

Charakteristisch und für die diagnostische Einordnung wichtig ist das streng kontinuierliche und nach proximal fortschreitende Befallsmuster der CU mit Beginn im distalen Rektum. Die CU ist bis auf seltene Ausnahmen („backwash ileitis“) auf das Colon beschränkt. Histologisch gesehen geht die Entzündung bei der CU, im Gegensatz zum MC, nicht über Mucosa und Submucosa hinaus; charakteristisch - aber nicht pathognomonisch - sind Kryptenabszesse.

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Bezüglich der Ätiologie von MC und CU wird eine multifaktorielle Genese diskutiert: Es spielen wahrscheinlich genetische sowie Umwelteinflüsse und infektiöse, Ernährungs- und psychische Faktoren eine Rolle, ohne dass ein einzelnes krankmachendes Agens bisher identifiziert werden konnte (Shanahan, 2002). Für den MC gibt es eine Reihe von chromosomalen Kopplungsregionen, IBD1 bis IBD9 genannt (Schreiber, 2004). Besondere Bedeutung hat hier das Genlocus IBD1 auf Chromosom 16q12, auch CARD15 genannt, erlangt. Dieser Locus

kodiert für das NOD2 Protein, das einen intrazellulären Rezeptor für bakterielle Antigene darstellt [(Hugot *et al.*, 2001), (Ogura *et al.*, 2001)]. Für eine Subgruppe von MC Patienten scheinen Mutationen in diesem Gen hinreichend für die Entwicklung der Krankheit zu sein.

Die größten Fortschritte im pathogenetischen Verständnis der beiden Erkrankungen wurden durch Untersuchungen des intestinalen Immunsystems erreicht. In Anbetracht der durch den anatomischen Aufbau aus Schlingen, Falten, Zotten und Bürstensaum riesigen Oberfläche des Darmes kann dieser als das größte Immunsystem des menschlichen Körpers gelten (Holtmann und Neurath, 2004). Einerseits nimmt der Darm große Mengen an Nahrungsbestandteilen, die immunologisch ein immenses Antigenreservoir darstellen, ungehindert auf, ohne eine Immunantwort auszulösen, andererseits ist er eine Barriere für infektiöse bzw. schädliche Pathogene. Es konnte gezeigt werden, dass die CED immunologisch vermittelte Erkrankungen sind, charakterisiert durch eine pathologische Aktivierung des intestinalen Immunsystems. Histologisch fällt die Infiltration der Mucosa mit Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen auf [(Schreiber *et al.*, 1995), (Rugtveit *et al.*, 1994)]. Auf humoraler Ebene produzieren T-Zellen und Monozyten vermehrt proinflammatorische Zytokine, wie Interferon- γ (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor (TNF), die das Entzündungsgeschehen weiter unterhalten [(Fuss *et al.*, 1996), (Neurath *et al.*, 2002)]. Auf der Ebene der Genregulation spielt der proinflammatorische Transkriptionsfaktor NF-kappa B eine besondere Rolle.

1.4 Therapie

Da die Ätiologie der CED bislang unbekannt ist, fehlen kausale Behandlungsansätze. Die Therapie erfolgt symptomatisch durch antiinflammatorische Medikamente, die mehr oder weniger gezielt die Entzündungskaskade im Darm hemmen [(Stange *et al.*, 1997), (Podolsky, 2002)]. Eine wichtige Substanzgruppe sind die Aminosalicylsäure-Derivate. Die prototypische Substanz stellt das Sulfasalazin dar, das aus dem nicht resorbierbaren antiinflammatorisch wirksamen Mesalazin und dem für die systemischen Nebenwirkungen wahrscheinlich verantwortlichen, nicht-antiinflammatorisch wirksamen Salazosulfapyridin besteht. Neuere galenische Zubereitungen erlauben die Verabreichung von Mesalazin als Monosubstanz. Während die Wirksamkeit von Mesalazin bei leichten bis mäßig schweren Schüben der CU erwiesen ist, gibt es für den MC hierzu widersprüchliche Daten (Sandborn und Feagan, 2003). Die Anwendung von Mesalazin kann beim MC bei leichten Schüben versucht werden. In der Dauerbehandlung zur Remissionserhaltung ist Mesalazin bei CU etabliert, beim MC dagegen nahezu wirkungslos.

Mittel der Wahl zur Remissionsinduktion bei CU und MC sind die Corticosteroide, insbesondere das Prednisolon (Munkholm *et al.*, 1994). Die Wirksamkeit der Corticosteroide zur Remissionsinduktion ist studienmäßig gut belegt und besitzt den Evidenzgrad Ia (Stange *et al.*, 1997). In der Remissionserhaltung spielen sie hingegen keine Rolle. Steroidabhängige bzw. refraktäre Verläufe zwingen jedoch häufig zu einem langandauernden Einsatz.

Die starke antiinflammatorische Wirkung der Corticosteroide beruht auf einer Hemmung entzündungsspezifischer Zellen (neutrophiler Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen), der Apoptoseinduktion von Monozyten und Lymphozyten sowie einer Hemmung humoraler Faktoren wie Prostaglandine, Leukotriene, Interleukin-1 (IL-1) und Immunglobuline. Auf transkriptioneller Ebene wird NF-kappa B gehemmt, des weiteren wird die Gefäßpermeabilität eingeschränkt (Auphan *et al.*, 1995).

Eine Behandlung mit Cortisonpräparaten, gerade in einer hohen und langandauernden systemischen Dosierung, führt häufig zu erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen. Durch galenische Zubereitungen in Form von Klysmen und Schäumen sowie pharmakologische Modifikationen, wie Budenosid, die zu einem hohen first-pass Effekt in der Leber führen und damit faktisch eine topische Anwendung erlauben, können systemische Corticosteroidgaben häufig vermieden und die Nebenwirkungen verringert werden (Rutgeerts *et al.*, 1994). Die regelhaften und manchmal ausgeprägten Nebenwirkungen sowohl der kurzfristigen, aber vor allem der langfristigen Behandlung mit systemischen Corticosteroiden sind ein großes klinisches Problem.

1.5 Azathioprin

Zur Remissionserhaltung und zur Steroideinsparung bei der Remissioninduktion hat sich die Substanzklasse der Immunsuppressiva als wirksam erwiesen: Das am häufigsten eingesetzte und am effektivsten wirkende Immunsuppressivum ist Azathioprin (AZA), welches sich als Goldstandard in der immunsuppressiven Therapie des MC etabliert hat.

Azathioprin - die exakte Bezeichnung lautet 6-(1-Methyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-Thiopurin - gehört in die Gruppe der Purine. Es wird nach oraler Aufnahme zu 80% intestinal resorbiert; auch bei Patienten mit CED kann eine rasche Aufnahme beobachtet werden. Die Hauptabbauorte sind die Leber und die Niere. Nach einigen Minuten flutet Azathioprin bereits im Blut

an, maximale Spiegel werden nach ca. zwei Stunden erreicht. Die Serumhalbwertszeit beträgt fünf Stunden. Durch nicht-enzymatische Spaltung wird Azathioprin zu 88 % zu 6-Mercaptopurin (6-MP) abgebaut, welches leichter als die Ausgangssubstanz intrazellulär metabolisiert werden kann (Elion, 1969). Das 6-MP wiederum wird über drei konkurrierende Wege verstoffwechselt: Die Xanthinoxidase wandelt 6-MP zu Thioharnsäure um, die Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase und die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) - in Verbindung mit weiteren Enzymen des Purinstoffwechsels - bauen 6-MP und seine Abbauprodukte in unterschiedliche Thiopurinnukleotide um (Anstey, 1998).

Diese Nukleotide, unter anderem das 6-Thioguaninribonukleotid (6-TGN) und das 6-Thioguanindesoxyribonukleotid, wirken als Antimetabolite in der DNA- bzw. RNA-Synthese, indem sie als falsches Nukleotid in die DNA und die RNA eingebaut werden und damit Basenfehlpaarungen bewirken (Bach und Bach, 1972). Die für die Pathogenese der CED entscheidende Proliferation von T- und B-Lymphozyten wird somit unterdrückt. Außerdem hemmen die oben genannten Nukleotide die Produktion von IFN- γ und des Tumornekrosefaktors in Lymphozyten und bewirken somit deren Apoptose [(ten Berge *et al.*, 1981), (Hildner *et al.*, 1998), (Tiede *et al.*, 2003)]. Weitere methylierte Metabolite von Azathioprin können durch eine Enzymhemmung die Purinbiosynthese reduzieren (Krynetski *et al.*, 1996). In einer neueren Arbeit konnte gezeigt werden, dass Azathioprin die T-Zell spezifische GTPase Rac1 hemmt (Tiede *et al.*, 2003).

Die Nebenwirkungen von Azathioprin werden in allergische und nicht-allergische Nebenwirkungen eingeteilt. Die allergischen Nebenwirkungen, wie Fieber, Hautausschlag, reduziertes Allgemeinbefinden, Diarrhoe, bestimmte Formen der Hepatitis sowie Pankreatitis, weisen keine Dosisabhängigkeit auf; eine Desensibilisierung ist gelegentlich möglich [(Haber *et al.*, 1986), (Present *et al.*, 1989)]. Hingegen werden Leukozyto- und Thrombozytopenie, verursacht durch eine Knochenmarkssuppression, sowie andere Hepatitisformen, zu den nicht-allergischen, dosisabhängigen Nebenwirkungen gezählt, welche bei Dosisreduktion rückbildungsfähig sind. Die hämatologischen Nebenwirkungen korrelieren stark mit dem intrazellulären 6-Thioguaninribonukleotid (6-TGN), welches in den Erythrozyten gemessen wird (Schutz *et al.*, 1996).

Zu einer schädlichen Ansammlung von 6-MP kann es kommen, wenn das für den Arzneimittelabbau wichtige Enzym Thiopurinmethyltransferase (TPMT) in seiner Aktivität eingeschränkt ist. Die Enzymaktivität der TPMT ist genetisch determiniert - eine niedrige Aktivität

kann eine Dosisanpassung (halbe Standarddosierung bis zu einer Reduktion auf 10% der üblichen Dosis) zur Vermeidung der hämatologischen Nebenwirkungen erforderlich machen [(Lennard *et al.*, 1989), (Snow und Gibson, 1995)]. Häufig sind die Nebenwirkungen nur passager und selbstlimitierend, in einigen Fällen verschwinden sie durch Dosisreduktion. Insgesamt liegt die Abbruchrate der Azathioprintherapie bei 9-15%. Indiziert sind auf jeden Fall regelmäßige Kontrollen des Blutbildes und der Leber- und Nierenwerte [(Lamers *et al.*, 1999), (Present *et al.*, 1980)].

Für ein durch Azathioprin bedingtes erhöhtes Malignom- und insbesondere Lymphomrisiko gibt es bei umfangreicher Datenlage keinen Hinweis. Ein lange, wegen entsprechender Hinweise aus tierexperimentellen Daten, befürchtetes teratogenes Risiko scheint aufgrund zunehmender klinischer Erfahrung nicht zu bestehen.

1.6 Studienlage

1.6.1 Studienlage zum klinischen Einsatz von Azathioprin/6-MP bei MC

Die Wirksamkeit von Azathioprin in der Remissionsinduktion ist bei MC studienmäßig gut belegt und besitzt den Evidenzgrad Ia. In der Metaanalyse von acht randomisierten, doppelblind durchgeführten und placebokontrollierten Studien mit insgesamt 425 Patienten (Verumgruppen: 209 Patienten, Placebogruppen: 216 Patienten) lag die Ansprechrate bei 54% versus 33%, entsprechend einem signifikanten therapeutischen Gewinn zugunsten AZA/ 6-MP von 21% (Sandborn *et al.*, 2000). Die therapeutische Wirkung setzte im Mittel erst nach drei Monaten ein, bei 20 % der Patienten wurden vier bis sieben Monate benötigt (Present *et al.*, 1980).

Die remissionserhaltende Wirkung von Azathioprin bei MC wurde ebenfalls untersucht. In einer offenen und unkontrollierten Studie mit 89 Patienten befanden sich 79 % der Patienten nach einem Jahr in Remission (Ludwig und Stange, 1999). Eine Metaanalyse von fünf kontrollierten Studien mit 319 Patienten in initialer Remission kam zu dem Schluss, dass noch „während“ eines erneuten Schubes die immunsuppressive Therapie eingeleitet werden sollte, um eine möglichst stabile Remissionserhaltung zu erreichen (Pearson *et al.*, 1995).

In den letzten Jahren wird Azathioprin / 6-MP auch vermehrt bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Dies liegt zum einen an der guten Verträglichkeit, die sich in einer Studie mit 95

jungen Patienten bei 82% der Teilnehmer zeigte (Kirschner, 1998); zum anderen kann der Einsatz von Cortison - und somit der corticoiden, unerwünschten Nebenwirkungen (wie gestörtes Knochenwachstum und kataboler Abbau) - reduziert bzw. vermieden werden, bei gleichzeitiger Besserung der Krankheitsaktivität (Markowitz *et al.*, 1990).

1.6.2 Studienlage zum klinischen Einsatz von Azathioprin/6-MP bei CU

Azathioprin wird zwar ebenfalls bei der CU routinemäßig eingesetzt, allerdings ist die Datenlage hier weniger gut und erreicht allenfalls den Evidenzgrad IIb. Studien mit retrospektivem Design zum Einsatz von Azathioprin / 6-MP bei CU gehen bis 1962 zurück. Nach Studienergebnissen von 1990, die Adler und Korelitz aus einem über 18 Jahre beobachteten, 81 Patienten umfassenden Kollektiv ermittelten, kann Azathioprin / 6-MP bei CU die Remissionen effektiv einleiten und ein Absetzen von Steroiden ermöglichen (Adler und Korelitz, 1990). In einer anderen Studie mit 105 Patienten erreichten 65% der Patienten eine komplette Remission mit Absetzen der Steroide und 24% der Personen eine partielle Remission. 87% der zuerst erfolgreich Behandelten erlitten nach Absetzen von Azathioprin ein Rezidiv. Bei den fortgesetzt Therapierten hingegen lag die Rezidivrate nur bei 32% (George *et al.*, 1996). Auch in Ardizzones Studie erzielten von 40 Patienten 64% im ersten, 66% im zweiten und 69% im dritten Behandlungsjahr eine steroidfreie Remission (Ardizzone *et al.*, 1997). Die Oxford-IBD-Clinic lieferte nach über 30 Beobachtungsjahren von 346 CU Patienten, die im Durchschnitt 600 Tage AZA eingenommen hatten, Remissionsraten von 58% (Fraser *et al.*, 2002).

Frühe prospektive Studien aus den 70iger Jahren von Jewell und Truelove, gefolgt von Caprilli, zeigten bei insgesamt 100 Patienten mit aktiver CU unter Azathioprintherapie noch keinen signifikanten klinischen Effekt [(Jewell und Truelove, 1974), (Caprilli *et al.*, 1975)]. Rosenberg *et al.* konnten erstmalig darlegen, dass es unter einer sechsmonatigen Azathioprintherapie bei 30 Patienten mit einer aktiven CU zu einer signifikanten Steroidreduktion kam (Rosenberg *et al.*, 1975). Kirk und Lennard-Jones bestätigten dies bei einem Patientengut von 44 Personen und konnten zusätzlich eine signifikante Krankheitsbesserung nachweisen (Kirk und Lennard-Jones, 1982).

Die Studie von Hawthorne *et al.* lieferte unter anderem die Erkenntnis, dass bei einer Fortführung der Azathioprintherapie für noch mindestens ein Jahr über das Eintreten der Remission hinaus, sich die Rate an Remissionserhaltungen signifikant erhöht (Hawthorne *et al.*, 1992). Sood *et al.* (Sood *et al.*, 2003) demonstrierten an 35 CU Patienten, die initial alle Ste-

roide erhielten, dass nach einem Jahr Personen, die mit Sulfasalazin in Kombination mit Azathioprin behandelt wurden, signifikant seltener Rezidive erlitten (23,5%) im Vergleich zu den Patienten, die ausschließlich mit Sulfasalazin behandelt wurden (56%).

1.7 Defizite der aktuellen Studienlage

Ein großes Defizit der bestehenden Datenlage ist, dass es kaum Aussagen zur nötigen bzw. sinnvollen Dauer einer Immunsuppression mit Azathioprin gibt. Die prospektiven Daten gehen nicht über einen Beobachtungszeitraum von 15 Monaten hinaus. Die derzeitige Empfehlung, nach ca. vier Jahren die Azathioprinbehandlung zu beenden, basiert auf einer einzigen monozentrischen und retrospektiven Untersuchung von Bouhnik et al (Bouhnik *et al.*, 1996).

In dieser Studie wurden aus 1131 Krankheitsfällen 157 MC Patienten ausgewählt, die wenigstens sechs Monate Azathioprin / 6-MP erhielten und eine mindestens sechsmonatige Vollremission ohne Steroideinsatz (Harvey-Bradshaw Index < 4) erreicht hatten. 42 der 157 Patienten brachen die Therapie aus persönlichen Gründen, geplanter Schwangerschaft, aufgrund sonstiger Nebenwirkungen oder auf Anordnung des behandelnden Arztes ab. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, im Gesamtkollektiv nach einem Jahr einen Schub erlitten zu haben, lag bei 11%, nach fünf Jahren bei 32%. Nach dem Abbruch der Azathioprintherapie konnte nach einem Jahr eine Rezidivwahrscheinlichkeit von 38%, bzw. von 75% nach fünf Jahren ermittelt werden.

Patienten, die im ersten bis vierten Jahr der Remission unter AZA die Azathioprinbehandlung beendet hatten, erlitten im Vergleich zu Patienten, welche Azathioprin weiterhin eingenommen hatten, deutlich häufiger ein Rezidiv. So betrug die Zwei-Jahres-Rezidivrate 55% bei Absetzen des Medikaments im zweiten Jahr nach Remissionseintritt, im Vergleich zu 10% bei weitergeführter Einnahme; ein deutlich geringerer Unterschied von 28% zu 18% ergab sich bei Absetzen bzw. Nicht-Absetzen der Therapie im fünften Jahr. Für eine Remissionsphase von länger als fünf Jahren unter Azathioprin zeigte sich interessanterweise sogar eine geringere Zwei-Jahres-Rezidivrate (0%) bei Patienten, welche die Azathioprinbehandlung beendet hatten, im Vergleich zu Patienten, die weiterbehandelt wurden (10%). Aus diesen Ergebnissen wurde die Schlussfolgerung abgeleitet, dass nach einer länger als vierjährigen Remissionsphase unter Azathioprin kein signifikanter Unterschied in den Rezidivraten bei Patienten mit oder ohne Weiterbehandlung mit Azathioprin besteht, und infolgedessen die Azathioprintherapie nach vierjähriger Remission eingestellt werden kann.

Die Studie hat jedoch einige methodische Defizite: Der aufgeführte Unterschied der Zwei-Jahres-Rezidivraten erreichte mit $p=0,82$ für die Remissionsphase von vier bis fünf Jahren, bzw. $p=0,93$ für die länger als fünf Jahre bestehende Remission, keine statistische Signifikanz. Bei genauerer Betrachtung der Studie ergibt sich zudem, dass das Patientenkollektiv mit einer Remissionsdauer von vier bis fünf Jahren, welches mit Azathioprin weiterbehandelt wurde, nur 24 Patienten umfasste, während das zugehörige Vergleichskollektiv, bei dem das Medikament abgesetzt worden war, sogar nur aus vier Patienten bestand. Für die Remissionsphase größer als fünf Jahre wurden zwölf (mit Azathioprin) versus fünf Patienten (Azathioprin abgesetzt) gegenübergestellt. Diese geringen Fallzahlen erlauben keine fundierte Aussage zur sinnvollen Dauer der Immunsuppression.

Ein weiterer, bislang nicht hinreichend untersuchter Aspekt ist das Steroid-einsparende Potential einer Immunsuppression mit Azathioprin. Wie oben erläutert, muss in Anbetracht der regelhaften und teils schwerwiegenden Nebenwirkungen einer langandauernden oder wiederholten Steroidbehandlung die Steroideinsparung als wichtiges, eigenständiges Therapieziel angesehen werden. Es gibt bisher keine quantitativen Langzeitdaten zum steroideinsparenden Effekt von Azathioprin bei MC und CU.

Zur Beantwortung der Frage nach der sinnvollen Dauer einer Azathioprinbehandlung, dem steroideinsparenden Effekt und dem Einfluss verschiedener demographischer Faktoren auf das Ansprechen von Azathioprin haben wir die folgende multizentrische Studie mit 1176 Patienten und einem kumulativen Beobachtungszeitraum von 3278 Behandlungsjahren unter AZA-Therapie, bzw. 616 Nachbehandlungsjahren, durchgeführt.

Da es bisher auch kaum Forschungsergebnisse gibt, die sich mit dem Verlauf der Operationszahlen unter Langzeiteinsatz von Azathioprin beschäftigen, wollen wir auch zu diesem Punkt mithilfe unserer großen Datensammlung Aussagen treffen.

Die entstandene Datenbasis ist damit die größte, jemals zu diesem Thema durchgeführte Erhebung. Gegenstand der vorliegenden Dissertation soll dabei die Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit von Azathioprin zur Krankheitskontrolle des MC sein. Die Ergebnisse basieren auf der Auswertung der 818 Krankenakten der MC Patienten.

2 Ziel der Untersuchung

Aufgrund der in den letzten 20 Jahren stetig steigenden Inzidenz der CED, der Erstmanifestation der Erkrankungen im Jugendalter und der in Schüben auftretenden Krankheitssymptome, die das Allgemeinbefinden der Patienten stark einschränken, ist es von hohem therapeutischen Interesse, die bestmögliche remissionserhaltende medikamentöse Therapie bei Patienten mit CED einzuleiten.

Azathioprin (AZA) gilt als der Goldstandard für die Immunsuppression bei MC mit Evidenzgrad 1a, d.h. es besteht eine evidenzbasierte Indikation zur Remissionseinleitung bei chronisch aktivem Verlauf der Erkrankung, zur Steroideinsparung bei Steroidabhängigkeit und zur Remissionserhaltung. Demzufolge senkt Azathioprin die Schubfrequenz und den Steroidverbrauch.

Bezüglich der notwendigen Dauer des Azathioprineinsatzes bei CED gibt es bisher keine prospektive Studie. Diese wäre auch mit erheblichen Schwierigkeiten in der Durchführung verbunden, denn um signifikante Aussagen zu erhalten, würden sowohl eine große Patientenzahl als auch ein langes „follow-up“ benötigt - beides ist in prospektiven Studien schwierig zu realisieren.

Die einzige Studie zum Langzeitnutzen von Azathioprin, welche in einem Zentrum retrospektiv durchgeführt wurde, beruht auf einem kleinen Kollektiv von 157 Patienten, ist statistisch bezüglich einer ihrer Hauptaussagen nicht signifikant und lässt sich von den immunpathogenetischen Mechanismen nicht herleiten. Von dieser Studie wurde aber bislang die Schlussfolgerung bzw. die Therapieempfehlung abgeleitet, dass die Azathiopringabe nach einer Therapiedauer von vier Jahren (bei Rezidivfreiheit) keinen weiteren therapeutischen Nutzen mehr bringt und somit die Azathioprinmedikation nach vier Jahren abgesetzt werden kann.

Das Ziel der von vier weiteren Doktoranden und mir in 16 gastroenterologischen Zentren in Deutschland, Holland und Belgien durchgeführten retrospektiven Studie war es, den Langzeitnutzen von Azathioprin bei den CED anhand von Patientenakten zu überprüfen und mittels großer Fallzahlen und langen Beobachtungszeiten erstmals verlässliche Aussagen zu treffen. Insbesondere der Verlauf der Schubinzidenzen sowie der Steroidverbrauch unter Langzeit-Azathiopringabe wurden für den MC sowie die CU untersucht. Des Weiteren wurden epidemiologische und demographische Einflussfaktoren bei der Langzeit-Azathioprinbehandlung

bei den CED überprüft. Zudem wurde der Einfluss des klinischen Aktivitätsstatus bei Therapiebeginn auf die Wirksamkeit von Azathioprin untersucht und es wurden Kosten-Nutzen-Analysen bei Therapie mit Azathioprin gegenüber einer reinen steroidalen Medikation bei MC angefertigt. Des weiteren erfolgte die Auswertung der Operationsinzidenzen unter Langzeiteinsatz von AZA bei MC.

Die zentrale Fragestellung meiner Dissertation ist die Entwicklung der Schubfrequenz sowie der Operationszahlen bei MC-Kranken unter Langzeittherapie mit Azathioprin. Insbesondere wurde untersucht, in welcher Weise sich eine Fortführung der Azathioprintherapie über vier Jahre hinaus auf die Schubfrequenz auswirkt.

3 Methoden und Materialien

3.1 Methoden

3.1.1 Zentren

Für die Datenerhebung wurden 16 europäische gastroenterologische Zentren mit Schwerpunktambulanzen für CED gewählt, welche jeweils hohe Patientenzahlen mit langen Beobachtungsverläufen (bis zu 15 Jahren) aufwiesen. Insgesamt wurden zwischen Mai 2002 und März 2004 Patientenakten von 818 Morbus Crohn-Kranken und 358 an Colitis ulcerosa Erkrankten der gastroenterologischen Zentren der Universitätskliniken Mainz, Mannheim, Marburg, Berlin Charité, Berlin Benjamin Franklin, Berlin Virchow, Essen, Regensburg, Münster, Ulm, Homburg/Saar, Frankfurt, Amsterdam (Niederlande), Leuven (Belgien), des Krankenhauses Köln-Kalk sowie Daten der chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Heidelberg in die Studie aufgenommen (siehe Tabelle 1).

Zentrum	Anzahl der Fälle Morbus Crohn	Anzahl der Fälle Colitis ulcerosa
Amsterdam, Niederlande	92	40
Benjamin Franklin, Berlin	46	17
Charité, Berlin	27	13
Virchow, Berlin	61	35
Essen	35	33
Frankfurt	72	21
Heidelberg	20	21
Homburg	34	11
Köln	49	16
Mainz	69	33
Mannheim	32	14
Marburg	27	11
Münster	34	23
Leuven, Belgien	17	1
Regensburg	116	36
Ulm	87	25
gesamt	818	358

Tabelle 1: Fallzahlverteilung der MC- und CU-Patienten in den einzelnen Zentren

3.1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Aufnahme der Patienten in unsere retrospektive Datenerhebung war die endoskopische, radiologische oder histologische Diagnosesicherung der CED. Außerdem wurde die Behandlung mit Azathioprin über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten gefordert. Eine geringe Anzahl von Patienten wurde mit 6-Mercaptopurin behandelt. Die Daten dieser Patienten wurden ebenfalls in die Studie eingebracht und in gleicher Weise analysiert. Es wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen, die mit weiteren immunmodulatorischen Therapien behandelt wurden. Die Verwendung von Corticosteroiden und 5-Aminosalicylaten zusätzlich zu Azathioprin war kein Ausschlusskriterium.

3.1.3 Definitionen

Wir haben die in den Patientenakten dokumentierte Dosiserhöhung eines systemischen Steroids als Vorliegen einer Schubaktivität, die Dosisreduktion hingegen als Ende eines Schubes gewertet. Die orale Gabe von Budenosid oder die Verabreichung von Budenosid-Klysmen wurde nicht als Schub gewertet. Steroidrefraktäre Verläufe zeichnen sich definitionsgemäß dadurch aus, dass nach einer Akutphase-Therapie mit fortgesetzter Steroidgabe (auch über sechs Wochen und in hoher Dosis) eine Durchbrechung der klinischen Krankheitsaktivität nicht gelingt. Steroidabhängig sind diejenigen Patienten, welche 10mg/d oder mehr Prednisolonäquivalent zur Aufrechterhaltung einer stabilen Remission benötigen oder zwei gescheiterte Steroid-Reduktionsversuche innerhalb von sechs Monaten durchlebt haben.

3.1.4 Datenerhebung

Zur einheitlichen Datenerhebung wurden im Vorfeld standardisierte Erhebungsbögen erstellt, wie im Punkt 3.2 „Materialien“ näher beschrieben und im Anhang unter Punkt 8 abgedruckt. In den verschiedenen Zentren wurden die unseren Einschlusskriterien entsprechenden Patientenakten manuell oder mit Hilfe von elektronischen Datenbank-Programmen (im Falle des Universitätsklinikums Ulm) aus dem gesamten Patientenkollektiv herausgesucht. Anschließend wurden die für die Studie relevanten Informationen in die Erhebungsbögen eingetragen. Die Daten aus den Erhebungsbögen wurden in Exceltabellen (Version Excel 2000) übertragen, wobei jeweils ein Datensatz für MC und für CU generiert wurde. Dann wurden die Ex-

celtabellen in das Statistik-Programm SPSS (Version 10.0) überführt, mit dem nachfolgend die statistische Detailauswertung erfolgte.

3.1.5 Statistik

3.1.5.1 Studiendesign

Die Studie wurde multizentrisch, unter Einbeziehung von 16 europäischen Zentren, durchgeführt. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, wurde keine Verblindung (einfach- bzw. doppel-blind) oder Maskierung der Therapieschemata vorgenommen. Es wurden zwei parallele Arme konzipiert, einer für MC, der andere für CU, welche getrennt, aber in identischer Weise ausgewertet wurden. Für die meisten Fragestellungen wurden die Patienten jeweils in Subgruppen aufgeteilt, d.h. in Patienten mit weniger als drei Jahren Behandlungszeit mit Azathioprin, drei bis vier Jahren und mehr als vier Jahren Therapiedauer. Für die Berechnung der Schubinzidenzen und der Steroiddosen wurden die Anzahl der Schübe pro Jahr und das Prednisolonäquivalent in mg/ Monat für die Zeit vor der Azathioprinbehandlung, während der ersten vier Behandlungsjahre, für die Zeit über vier Behandlungsjahre hinaus und für die Zeit nach der Azathioprinmedikation bestimmt. Die Ergebnisse wurden mithilfe von Medianen und Quartilen beschrieben. Änderungen im zeitlichen Verlauf dieser Endpunkte wurden mit Vorzeichentests auf lokale statistische Signifikanz ($p < 0,05$) geprüft. Weitere sekundäre Endpunkte waren beispielsweise die individuellen Co-Faktoren, die Lokalisation der CED, die operative Anamnese und die Abbruchgründe einer Azathioprinbehandlung.

3.1.5.2 Fallzahl und Power

In den 16 Zentren wurden insgesamt 1176 Patientenakten bearbeitet, von denen 818 Patienten einen MC aufwiesen und 358 eine CU. Die primäre Analyse der Studie erfolgte gemäß den Kriterien der ICH-GCP Guideline E6 (ICH E6, 1996), angepasst an einen möglichen Zentrumseffekt. Die sekundäre Analyse führte die Daten aus allen Zentren zusammen, um somit die Power der Auswertung zu erhöhen. Die Korrektur des Zentrumseffekts erfolgte mittels entsprechender Adjustierung in multiplen Regressionsmodellen. In weiteren Analysen wurden Auswertungen univariater und multivariater Herkunft für die einzelnen Zentren erstellt. Die primären Analysen, insbesondere die der primären klinischen Endpunkte, erfolgten mittels multipler Poisson-Regression zur Modellierung der individuellen Schubinzidenz eines einzelnen Patienten. Es wurde eine Änderung der individuellen Schubinzidenz unter Azathiopringa-

be um mindestens 20% (Mittelwert) mit einer Streuung von bis zu 30% (Standardabweichung) angenommen, so dass für die Gesamtfallzahl in einer gepoolten verbundenen Auswertung mit t-Test (oder bei verbundenem Vorzeichentest) von einer Mindestpower von 80% ausgegangen werden konnte.

3.1.5.3 Auswertungsstrategien und Methoden

Die Auswertung der erhobenen Parameter erfolgte nach ihrem Skalenniveau; d.h. die deskriptive Analyse stetiger Endpunkte, wie z.B. der individuellen Schubinzidenz, erfolgte mittels Medianen und Quartilen - sowohl für beide Gesamtkollektive als auch für deren Subgruppen - in Bezug auf den Vergleich einzelner Zentren bzw. Co-Faktoren. Intraindividuelle Änderungen, z.B. beim Vergleich von Schubinzidenzen vor und während der Azathioprintherapie, wurden durch intraindividuelle Differenzbildung zur zeitlich früher erhobenen Baseline bestimmt. Die graphische Darstellung erfolgte mittels non-parametrischer Boxplots. Die Auswertung kategorialer Daten wurde mit Hilfe von Kontingenztafeln unter Angabe geeigneter absoluter und relativer Häufigkeiten durchgeführt. Zum Signifikanzvergleich verbundener Messreihen (bei stetigen Endpunkten) wurde der Vorzeichentest verwendet; der McNemar-Test wurde bei kategorialen Endpunkten angewandt. Der Wilcoxon- und der Fisher-Test kamen beim Vergleich unverbundener Messreihen zum Einsatz. Die Ergebnisse der Powerkalkulation mittels verbundenem t-Test und der primären Analyse der gepoolten Daten (Auswertung mit dem non-parametrischen Vorzeichentest) wurden zu einem p-Wert zusammengefasst und ein p-Wert von $<0,05$ als Indikator für eine statistische Signifikanz erachtet.

3.1.5.4 Auswertung der Schubinzidenzen unter Azathioprin

Für die Auswertung des Schubverlaufs unter Langzeit-Azathioprintherapie wurden drei primäre klinische Endpunkte festgelegt: Der erste war die intraindividuelle Veränderung der kumulativen Schubinzidenz (die Gesamtzahl der in einem Jahr bei einem Patienten beobachteten Schübe) in den ersten vier Jahren unter Azathioprintherapie im Vergleich zu der Schubinzidenz vor Beginn der Azathiopringabe. Der zweite primäre klinische Endpunkt war die intraindividuelle Schubinzidenz während der ersten vier Jahre der Azathioprinbehandlung im Vergleich zur Schubinzidenz, die sich für die über vier Jahre hinaus fortgeführte Behandlung ermitteln ließ. Die intraindividuelle Änderung der Schubinzidenzen unter den ersten vier Jahren der Azathioprinbehandlung versus der Schubinzidenz nach Abbruch der Medikation wurde als dritter klinischer primärer Endpunkt festgelegt. Ein therapeutischer Gewinn durch die

länger als vierjährige Azathiopringabe wurde angenommen bei klinisch relevant niedrigeren individuellen Schubinzidenzen für die Zeit der Azathiopringabe über vier Jahre hinaus im Vergleich zu den intraindividuellen Schubinzidenzen der Patienten, welche die Azathioprintherapie nach vier Jahren abgebrochen hatten. Als eine klinisch relevante Veränderung der jährlichen Schubinzidenz wurde eine Abnahme der jährlichen Schubinzidenz um 0,5 und mehr angesehen. Um die klinische Relevanz der intraindividuellen Veränderungen der Schubinzidenzen zu veranschaulichen, wurden Interquartilsabstände und 95%-Konfidenzintervalle für die mediane Schubdifferenzen angegeben. Die Frage nach dem Langzeitnutzen von Azathioprin wurde mit dem Endpunkt „individuelle Schubinzidenz“ durch Vergleich mit den einzelnen Subgruppen über den Wilcoxon-Test untersucht.

3.2 Materialien

Die von uns erstellten Erhebungsbögen, jeweils getrennt für MC und CU, waren nach dem selben Schema aufgebaut (siehe Anhang Punkt 8). Sie beinhalteten folgende Punkte: Name der Klinik und Patientendaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht sowie Größe. Darüber hinaus sollten der Zeitpunkt der Erstdiagnose der CED, das Alter bei Erstdiagnose sowie der Beginn der Verlaufskontrolle dokumentiert werden. Die Lokalisation der Entzündung im Magen-Darm-Trakt (bzw. extraintestinal), das Vorhandensein von Fisteln beim MC, die Operationen vor, unter und nach Azathioprintherapie wurden ebenfalls als Punkte in unsere Erhebungsbögen aufgenommen. Der Therapieverlauf, d.h. die Schub- und Remissionsphasen mit den entsprechenden Prednisolondosen (vor, unter und nach Azathioprin) sollte erhoben, die jeweiligen kumulativen Prednisolondosen berechnet werden. Für CU-Patienten wurde der Einsatz von Cortison-Klysmen dokumentiert. Die Indikationen für den Einsatz von Azathioprin, wie Steroidrefraktärität, Steroidabhängigkeit, postoperative Immunsuppression oder Remissionserhaltung wurden aufgeführt. Ferner wurden der Dosisverlauf, die Gesamtdosis der Azathioprinmedikation und etwaige Unterbrechungen der Verlaufskontrolle in die Erhebungsbögen aufgenommen. Im Falle des Abbruchs der Azathioprintherapie sollten die Abbruchgründe (Patientenwunsch, geplante/ bestehende Schwangerschaft, ärztliches Ermessen, oder Nebenwirkungen wie Knochenmarkstoxizität, Hepatotoxizität, allergische Pankreatitis) genannt werden. Für mehrmalige Azathioprineinsätze wurden Zusatzbögen nach gleichem Schema erstellt und verwendet.

Um die handschriftlich aufgenommenen Daten digital zu erfassen, wurden jeweils Tabellen für MC und CU entworfen, in die jeder Doktorand seine Daten übertrug; hierfür verwendeten

wir das Tabellenkalkulations-Programm Excel (Version Excel 2000) für Windows XP. Die eigentliche statistische Auswertung sowie die numerische und graphische Darstellung der von uns erhobenen Daten/ Ergebnisse wurde mit Hilfe der aktuellsten Versionen der Statistikprogramme SAS und SPSS (Version 10.0) durchgeführt, hierzu wurden die entsprechenden Exceltabellen in die beiden genannten Programme überführt.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

In unsere Studie wurden 818 Patienten mit MC unter Azathioprintherapie aufgenommen. Die epidemiologischen Daten sind in den Tabellen 2 bis 4 zusammengefasst.

	Morbus Crohn Patienten
Geschlechtsverhältnis	463 Frauen (56,6%) 355 Männer (43,4%)
Medianes Alter bei Diagnosestellung	23,0 (18,0-31,0) Jahre
Medianes Alter bei Beginn der AZA-Behandlung	32,6 (24,4-41,0) Jahre
Mediane Dauer der Erkrankung von Erstdiagnose bis AZA-Einsatz	5,92 (2,08-12,72) Jahre
Medianer Body-Maß-Index (BMI)	21,97 (19,88-24,62)

Tabelle 2: Epidemiologische Daten der MC-Patienten

Von den 818 Patienten, vergleiche Tabelle 2, waren 463 Personen weiblichen (56,6%), 355 Patienten männlichen Geschlechts (43,4%). Das mediane Alter der Erkrankten bei Erstdiagnose des Morbus Crohn lag bei 23,0 Jahren (Interquartilsabstand 18,0- 31,0 Jahre), das mediane Alter bei erstmaliger Behandlung mit Azathioprin war 32,6 Jahre (24,4- 41,0 Jahre). Die Dauer der Erkrankung von Erstdiagnose bis zum ersten Azathioprineinsatz betrug im Median 5,92 Jahre (2,08- 12,72), der mediane Body-Maß-Index (BMI) lag bei 21,97 (19,88- 24,62).

Indikation für den Beginn der AZA-Therapie	Morbus Crohn Patienten Anzahl
Steroidrefraktärität	256 (28,38%)
Steroidabhängigkeit	222 (24,61%)
postoperative Immunsuppression	50 (5,54%)
Remissionserhaltung	374 (41,46%)

Tabelle 3: Indikation für den Beginn der AZA-Therapie bei MC-Patienten

In 374 Fällen (41,46%) war die Indikation zur Azathiopringabe die Remissionserhaltung, gefolgt von der Steroidrefraktärität in 256 Fällen (28,38%), siehe auch Tabelle 3. 222 Patienten (24,61%) waren steroidabhängig und 50 Patienten (5,54%) setzten Azathioprin zur postoperativen Immunsuppression ein. Die Gesamtzahl von 902 Angaben bei 818 Patienten ergibt es sich aus Mehrfachnennungen.

Grund für den Abbruch der AZA-Therapie	Morbus Crohn Patienten Anzahl
Patientenwunsch	57 (24,89%)
Knochenmarkstoxizität	13 (5,68%)
Hepatotoxizität	8 (3,49%)
Allergische Pankreatitis	5 (2,18%)
Geplante Schwangerschaft	19 (8,30%)
ärztliches Ermessen	112 (48,91%)
Sonstige Abbruchgründe	15 (6,55%)

Tabelle 4: Abbruchgründe für die AZA-Therapie bei MC-Patienten (Prozentzahlen bezogen auf die Gruppe der Abbrecher, N=229 Patienten)

In Tabelle 4 sind die Abbruchgründe für die Azathioprinbehandlung dargestellt. Insgesamt haben 229 Patienten die Azathioprinbehandlung abgebrochen. Dies entsprach einer Abbruchrate von 28,00%, bezogen auf das MC-Gesamtkollektiv bestehend aus 818 Patienten. Bei 112 Patienten war das ärztliche Ermessen Grund für den Abbruch der Azathioprintherapie (48,91% bezogen auf das "Abbruch- Kollektiv"), 57 Patienten (24,89%) hatten den eigenständigen Wunsch, die Behandlung abzubrechen, 19 Patientinnen (8,30%) planten eine Schwangerschaft, in 15 Fällen (6,55%) wurden sonstige Gründe angegeben und 13 Patienten (5,68%) wiesen eine Knochenmarkstoxizität auf, die zum Abbruch der Therapie führte. Bei acht Crohn-Kranken (3,49%) wurde eine Hepatotoxizität beobachtet, die zur Beendigung der Therapie führte und bei fünf Personen (2,18%) trat eine allergische Pankreatitis auf.

Es wurde nur eine ganz geringe Rate an Infektionen (ohne nähere Angabe) unter Azathioprinbehandlung beobachtet, die einen stationären Aufenthalt notwendig machten. Unter den MC-Patienten waren es nur 19 Personen, die aufgrund einer Infektion stationär behandelt werden mussten und zwei Patienten, die zwei bis drei Mal mit Infekten hospitalisiert waren. Im Bezug zur Gesamt-Behandlungszeit von 2332 Jahren aller Patienten mit MC ergab sich daraus eine

Hospitalisations-Rate von 0,009/ Jahr. Todesfälle unter Azathioprintherapie wurden in keinem Fall beobachtet.

4.2 Schubinzidenzen unter Langzeittherapie mit Azathioprin

Das Hauptkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit einer remissionserhaltenden Langzeittherapie bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Entwicklung der Schubinzidenz. In den meisten Studienprotokollen wird allerdings als Endpunkt die Länge des rezidivfreien Intervalls betrachtet. Dieses ist ebenfalls in der retrospektiven Analyse von Bouhnik et al. der Fall, welche die Grundlage für die bisherige Therapieempfehlung einer Immunsuppression bis maximal vier Jahre darstellt.

Bei dieser Endpunktdefinition bleibt jedoch unberücksichtigt, dass eine Reduktion der Anzahl der Schübe, auch wenn keine vollständige Schubfreiheit erreicht wird, schon ein eindeutiger therapeutischer Gewinn ist. Diese Betrachtung ist vor allem aus dem Grunde relevant, dass akute Schübe in der Regel einer Schubtherapie mit Corticosteroiden bedürfen, die langfristig bei steigenden Kumulativdosen mit schweren, irreversiblen Nebenwirkungen verbunden ist. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, entgegen der für Studien zur Remissionserhaltung üblichen Endpunktdefinition „Rezidivfreies Intervall“, die Senkung der Schubinzidenz unter AZA zu untersuchen.

Da nach derzeit vorherrschender Meinung eine Behandlung des MC mit AZA über vier Jahre hinaus keinen therapeutischen Gewinn mehr bringt, wurde dieser kritische Zeitpunkt im Design der Studie auf folgende Weise besonders berücksichtigt: Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasste Patienten, welche weniger als drei Jahre mit AZA behandelt wurden, das zweite Patientenkollektiv wies eine drei- bis vierjährige Behandlungszeit mit AZA auf und die dritte Gruppe waren diejenigen Patienten, die über vier Jahre Azathioprin eingenommen hatten.

Für jede Subgruppe wurde die mediane Schubinzidenz (Anzahl der Schübe pro Jahr) für die Zeit vor Azathiopringabe, für die ersten vier Jahre unter Azathioprintherapie, für die Zeit der Behandlung über vier Jahre hinaus und die Zeit nach Abbruch der Azathioprinbehandlung ermittelt. Aus statistischen Gründen wurden die Subgruppen für die Zeiträume vor Azathiopringabe und während der ersten vier Jahre nicht „gepoolt“. Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 und Tabelle 5 zusammengefasst.

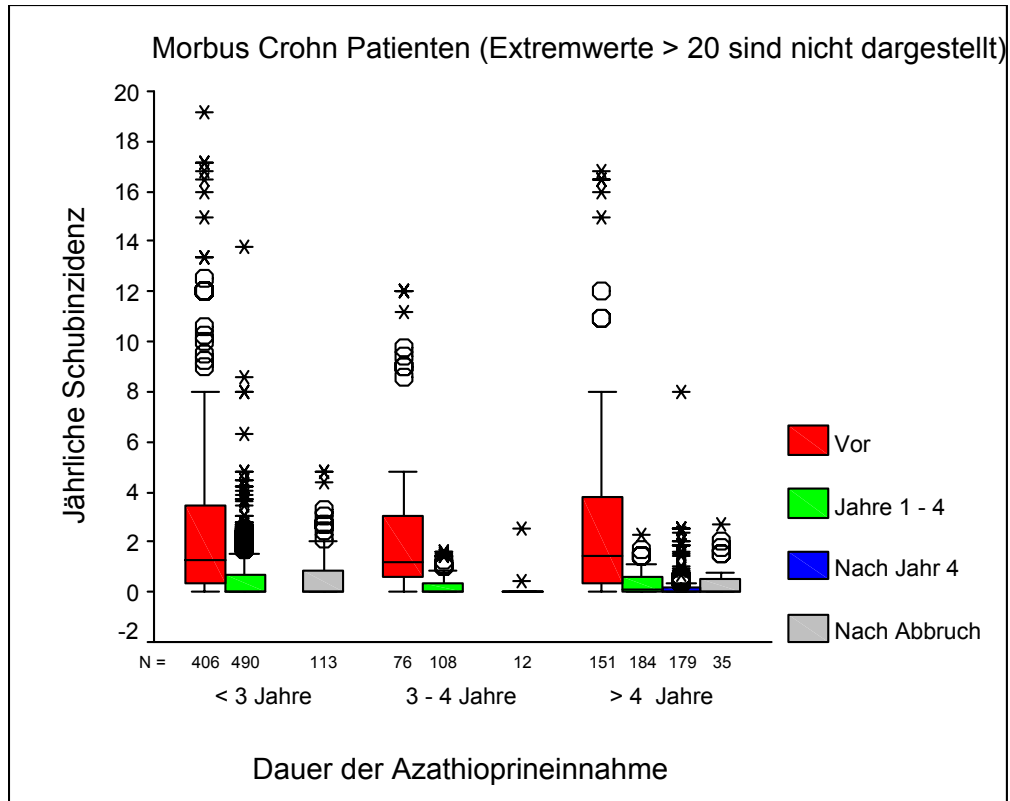


Abbildung 1: Mediane Schubinzidenz (Schübe/ Jahr) bei MC-Patienten unter AZA-Gabe. Dargestellt für die Subgruppen <3/ 3-4/ >4 Jahre der AZA-Behandlung (x-Achse), Boxplots stellen die Schubinzidenzen in den Beobachtungszeiträume vor AZA/ erste 4 Jahre AZA/ AZA über 4 Jahre hinaus/ nach AZA-Einsatz dar. N: Patientenzahlen

	A	B	C	D
Dauer der AZA-Behandlung	Vor AZA-Behandlung	Erste vier Jahre der AZA-Behandlung	Nach vier Jahren der AZA-Behandlung	Nach Abbruch der AZA-Behandlung
<3 Jahre	1,32 (0,36-3,48) n=406	0 (0-0,6)*** n=490		0 (0-0,84) n=113
3-4 Jahre	1,20 (0,60-3,00) n=76	0 (0-0,36)*** n=100		0 (0-0) n= 12
>4 Jahre	1,44 (0,36-3,84) n=151	0,12 (0-0,6)*** n=184	0 (0-0,12)*** n=179	0 (0-0,6) n=35

Tabelle 5: Mediane Schubinzidenz (Schübe/ Jahr) bei MC-Patienten unter AZA. Dargestellt für die Subgruppen <3/ 3-4/ >4 Jahre der AZA-Behandlung, unterteilt in die Beobachtungszeiträume vor AZA/ erste 4 Jahre AZA/ AZA über 4 Jahre hinaus/ nach AZA-Einsatz. Interquartilsabstände in Klammern. „***“ = statistisch signifikante Schubinzidenzabnahme zum zeitlich früheren Beobachtungszeitraum bei $p < 0,001$, „n“ = Patientenzahlen.

406 MC Patienten wurden weniger als drei Jahre mit Azathioprin behandelt (siehe Tabelle 5, Spalte A). Die mediane Schubfrequenz vor Beginn der Azathioprinbehandlung lag bei 1,32/ Jahr (0,36-3,48). Für die Subgruppe bestehend aus 76 Patienten, die drei bis vier Jahre mit Azathioprin therapiert wurden, ergab sich eine mediane Schubinzidenz von 1,20/ Jahr (0,60-3,00), bei den 151 Patienten, die mehr als vier Jahre behandelt wurden, konnten 1,44 Schübe/ Jahr (0,36-3,48) beobachtet werden. Aus statistischen Gründen konnten diese Gruppen nicht gepoolt werden.

Betrachtet man nun die Spalte B der Tabelle 5, so erhält man die Werte für die ersten vier Jahre der Azathioprintherapie. Die mediane Schubfrequenz sank bei den unter drei Jahre behandelten Patienten durch die Azathioprinbehandlung von 1,32 Schüben/ Jahr (0,36-3,48) auf 0/ Jahr (0-0,6), in der Gruppe der drei bis vier Jahre behandelten Patienten von 1,2 Schüben/ Jahr (0,6-3,0) auf 0/ Jahr (0-0,36) und in der Untergruppe der über vier Jahre Behandelten von 1,44 Schüben/ Jahr (0,36-3,84) auf 0,12/ Jahr (0-0,6). Die Abnahme der Schubinzidenzen war in allen Fällen hochsignifikant mit $p < 0,001$. Diese Ergebnisse bestätigen noch einmal die gute Wirksamkeit von Azathioprin in der Remissionserhaltung in den ersten vier Jahren der Behandlung. Es sei betont, dass diese Art der Betrachtung auch den therapeutischen Gewinn durch Azathioprin wiedergibt, der sich durch eine Abnahme der Schubfrequenz auch ohne Erreichen der vollständigen Schubfreiheit ergibt.

Die Spalte C in Tabelle 5 stellt die Entwicklung der Schubinzidenzen für die über vier Jahre hinaus fortgeführte Therapie mit Azathioprin dar. In der betreffenden Gruppe der mehr als vier Jahre Behandelten war in diesem Zeitraum eine weitere Abnahme der jährlichen medianen Schubfrequenz von 0,12 Schüben/ Jahr (0-0,6) auf 0 Schübe/ Jahr (0-0,12) zu verzeichnen. Die Senkung der Interquartildifferenz auf 0-0,12 machte diese Abnahme mit $p < 0,001$ erneut hoch signifikant. Diese Aussage, die an einem Kollektiv von 179 Patienten getroffen werden konnte, ist klinisch von besonderer Bedeutung. Sie verdeutlicht, dass im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung, eine Behandlung mit Azathioprin über vier Jahre hinaus erbringe keinen weiteren therapeutischen Vorteil, eine Fortführung der Behandlung durchaus zu einer weiteren signifikanten Senkung der Schubinzidenz führt und damit für den Patienten einen therapeutischen Gewinn darstellt.

Bei der Betrachtung der medianen Schubfrequenzen im Zeitraum nach Abbruch der Azathioprintherapie (Tabelle 5, Spalte D) zeigte sich keine erneute signifikante Zunahme der Schub-

inzidenzen. Diese waren in der Gruppe der weniger als drei Jahre Behandelten 0 Schübe/ Jahr (0-0,84), in der Gruppe der drei bis vier Jahre Behandelten 0 Schübe/ Jahr (0-0) und in der Gruppe der länger als vier Jahre Behandelten 0 Schübe/ Jahr (0-0,6).

4.3 Intraindividuelle Schubinzidenzänderung unter AZA-Medikation

Die Wirksamkeit von Azathioprin in der Langzeittherapie bei Morbus Crohn-Kranken kann auch durch die Bestimmung der intraindividuellen Änderung der Schubinzidenz untermauert werden, denn eine Reduktion der intraindividuellen Schubinzidenz unter Langzeittherapie oder eine intraindividuelle Inzidenzzunahme bei Patienten, die das Medikament vorzeitig abgesetzt hatten, spiegelt den günstigen Effekt von Azathioprin auf die Schubfrequenz bei Morbus Crohn-Patienten wider.

Hierzu wurde für jeden einzelnen Patienten die individuelle Schubinzidenz eines definierten Zeitraumes von der Schubinzidenz des zeitlich früheren Zeitraumes subtrahiert, z.B. wurde die Schubinzidenz in den ersten vier Jahren der AZA-Behandlung von der Schubinzidenz, welche die Patienten vor AZA-Gabe hatten, abgezogen. Aus den intraindividuellen Veränderungen der Schubinzidenzen wurden dann die Mediane und Quartile gebildet. Ergaben sich nach der Subtraktion positive Werte, bedeutete dies für den beobachteten Zeitverlauf eine Reduktion der intraindividuellen Schubinzidenz und somit einen günstigen Effekt, negative Werte hingegen standen für eine Schubinzidenzzunahme. Zur Veranschaulichung dienen Abbildung 2 und zusätzlich die Tabelle 6.

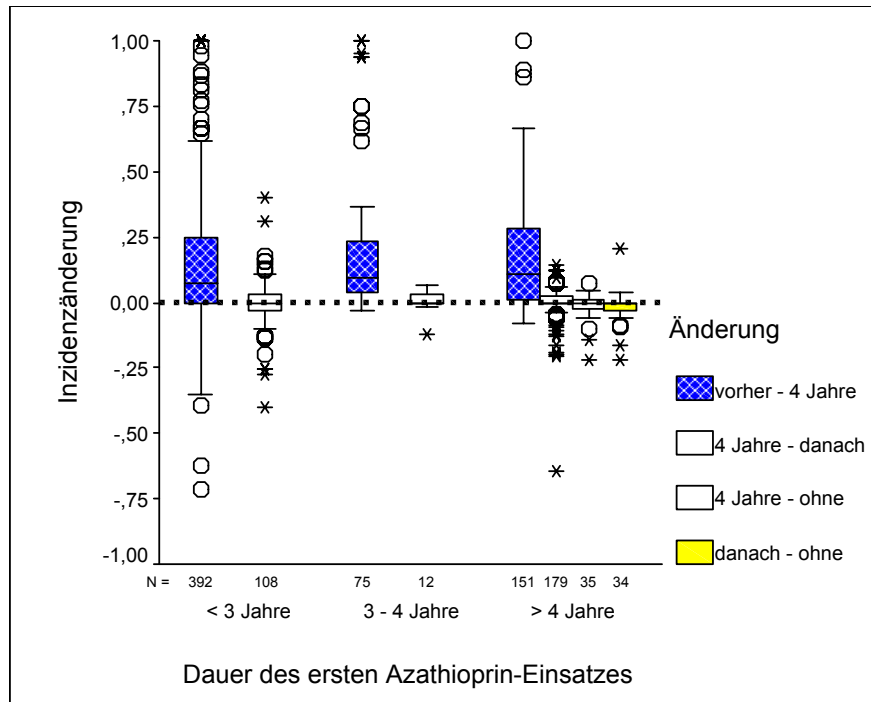


Abbildung 2: Intraindividuelle Schubinzidenzänderung (Schübe/ Jahr) für die Subgruppen <3/ 3-4/ >4 Jahre der AZA-Behandlung. Die Boxplots stellen die intraindividuelle Schubinzidenzänderung zum zeitlich früheren Beobachtungszeitraum dar. Beobachtungszeiträume: Vor AZA (vorher)/ erste 4 Jahre AZA (4 Jahre)/ AZA über 4 Jahre hinaus (danach)/ nach AZA-Einsatz (ohne). "N"= Patientenzahlen.

		A	B	C	D
Vergleichszeiträume zur Bestimmung der intraindividuellen Schubinzidenzänderung vor/ unter/ nach Absetzen von AZA		Vor Beginn der AZA-Behandlung – Erste 4 Jahre unter Behandlung	Erste 4 Jahre der Behandlung – Behandlung über 4 Jahre hinaus	Behandlung über 4 Jahre hinaus – Nach Abbruch der Behandlung	Erste 4 Jahre der Behandlung – Nach Abbruch der Behandlung
	Dauer der AZA-Behandlung				
1	<3 Jahre	0,07 (0-0,25)*** n 392			0,00 (-0,03-0,03) n 108
2	3-4 Jahre	0,10 (0,03-0,25)*** n 75			0,00 (0-0,03) n 12
3	>4 Jahre	0,11 (0,01-0,29)*** n 151	0,00 (0-0,02)*** n 179	0,00 (-0,03-0,01) n 34	

Tabelle 6: Mediane und Interquartilsabstände der intraindividuellen Schubinzidenzänderung (Schübe/ Jahr) bei MC-Patienten für die Subgruppen <3/ 3-4/ >4 Jahre der AZA-Behandlung. Unter A bis D ist die intraindividuelle Schubinzidenzänderung zum zeitlich früheren Beobachtungszeitraum dargestellt. Beobachtungszeiträume: Vor AZA/ erste 4 Jahre AZA/ AZA über 4 Jahre hinaus/ nach AZA-Einsatz. Interquartilsabstände in Klammern. „***“ = statistisch signifikante Schubinzidenzabnahme zum zeitlich früheren Beobachtungszeitraum bei $p < 0,001$, „n“ = Patientenzahlen.

Der erste Boxplot der Patientengruppe (392 Personen), die AZA weniger als drei Jahre eingenommen hatten (in Abbildung 2), stellt die Differenz der intraindividuellen Schubinzidenzen dieser Patienten zwischen der Zeit vor Beginn der Azathioprintherapie und den ersten vier Jahren der Behandlung dar. Der Median (vergleiche Tabelle 6, Spalte A, Zeile 1) von 0,07 Schüben/ Jahr (0-0,25) zeigt eine Abnahme der Schubinzidenz durch Azathioprin.

Eine Abnahme der intraindividuellen Schubinzidenz zeigte sich auch für die 75 Patienten, die für drei bis vier Jahre mit Azathioprin therapiert wurden (Abbildung 2, Tabelle 6 Spalte A).

Die Differenz in der medianen Schubinzidenz zwischen der Zeit vor Beginn der Azathioprinbehandlung und unter Behandlung von 0,10 Schüben/ Jahr (0,03-0,25) verdeutlicht ebenfalls die Wirksamkeit von Azathioprin zur Senkung der Schubfrequenz. Das gleiche gilt in der Gruppe der Patienten (n=151), die über vier Jahre hinaus behandelt wurden. Die intraindividuelle Abnahme der Schubfrequenz betrug hier im Median 0,11 Schübe/ Jahr (0,01-0,29). Statistische Signifikanz mit $p < 0,001$ wurde in allen Gruppen erreicht. Die Betrachtung der Veränderungen der intraindividuellen Schubinzidenzen in diesen Gruppen bestätigt noch einmal die Wirksamkeit von Azathioprin in der Remissionserhaltung in den ersten Jahren.

Zusammenfassend kann hier festgestellt werden, dass die Patienten, welche Azathioprin länger als vier Jahre eingenommen hatten, im Trend den günstigsten Effekt auf die Änderung der intraindividuellen Schubinzidenz zeigten.

In der Gruppe der Patienten, die länger als vier Jahre mit Azathioprin behandelt wurden, bot sich ein Vergleich der intraindividuellen Schubinzidenzen zwischen den ersten vier Jahren der Behandlung und der Zeit darüber hinaus an. Dies konnte an 179 Patienten untersucht werden und ist im zweiten Boxplot in Abbildung 2 dargestellt. Wie auch in Tabelle 6, Spalte B, Zeile 3 aufgeführt, lag die Differenz der intraindividuellen Schubfrequenzen im Median bei 0 Schüben/ Jahr (0-0,02), was verdeutlichte, dass ein weiterer günstiger Effekt auf die Schubinzidenz bei über vierjähriger Azathioprineinnahme erreicht wurde. Diese Differenz war mit einem p-Wert von 0,001 ebenfalls hochsignifikant.

Der gelb gefärbte Boxplot der Gruppe der länger als vier Jahre Behandelten in Abbildung 2 stellt die Differenz der intraindividuellen Schubfrequenz derer dar, die über vier Jahre hinaus therapiert wurden - zwischen dem Zeitraum unter Therapie und nach Beendigung der Therapie. Diese Betrachtung ist natürlich nur für die Gruppe der Patienten, die länger als vier Jahre behandelt wurden, möglich. Die Differenz lag bei 0 Schüben/ Jahr (-0,03-0,01) und war statistisch nicht signifikant (mit $p = 0,424$). Dies bestätigt erneut, dass ein Abbruch der Azathioprinbehandlung nicht zu einer Reaktivierung der Entzündungsaktivität führt. Das untere Quartil von -0,03 bis 0 weist jedoch daraufhin, dass es bei einigen Patienten zu einer Zunahme der Schubfrequenz gekommen war.

Des Weiteren ist in Abbildung 2 die Änderung der intraindividuellen Schubfrequenzen zwischen den ersten vier Jahren der Behandlung und der Zeit nach Abbruch der Behandlung dargestellt. Diese Betrachtung ist nur für die Patientengruppen möglich, die weniger als drei Jah-

re bzw. drei bis vier Jahre behandelt wurden. Aus der Spalte D in Tabelle 6 ergibt sich, dass sich die Schubinzidenzen für diese beiden Gruppen mit 0 Schüben/ Jahr (-0,03–0,03) bzw. 0 Schüben/ Jahr (0 –0,03) nicht signifikant änderten ($p=0,614$ bzw. $p=0,453$). Auch für diese Patientengruppen hat sich das Absetzen von Azathioprin nicht negativ auf die Schubfrequenz ausgewirkt.

4.4 Einfluss der Lokalisation der Entzündung

Der Morbus Crohn ist dadurch charakterisiert, dass der gesamte Magen-Darm-Trakt segmental befallen sein kann. Der Hauptbefallsort ist die Ileocecalregion mit dem terminalen Ileum. Es gibt aber auch Formen, die sich auf das Colon oder auf den Dünndarm beschränken. Eine große Gruppe von Crohn-Patienten ist durch das Auftreten von Fisteln gekennzeichnet. Es ist zu vermuten, dass es sich um pathogenetisch eigenständige Entitäten handelt, die hinsichtlich der Therapie und der Prognose getrennt betrachtet werden müssen.

Unser großes Kollektiv von 818 Patienten bietet die Möglichkeit einer Subgruppenanalyse hinsichtlich der Wirksamkeit von Azathioprin bei den verschiedenen Befallsmustern. Im folgenden soll insbesondere auf die Wirkung von Azathioprin auf die Schubinzidenz bei Patienten mit reinem Colonbefall und reinem Dünndarmbefall eingegangen werden.

Lokalisation der Entzündung	Morbus Crohn Patienten Anzahl
Colon	693 (84,72%)
Dünndarm	644 (78,73%)
Oberer Gastrointestinaltrakt	53 (6,48%)
Sonstige Lokalisation (extraintestinale Lokalisation)	93 (11,36%)
Reiner Colonbefall	157 (19,19%)
Reiner Dünndarmbefall	102 (12,47%)
Ausschließlich Befall des oberen Gastrointestinaltrakts	0 (0%)
Reiner Befall sonstiger Lokalisationen (extraintestinale Lokalisation)	0 (0%)

Tabelle 7: Lokalisation der Entzündung bei MC-Patienten (Prozentangaben bezogen auf Gesamtkollektiv von $n=818$)

Wie in Tabelle 7 aufgeführt, fand sich in unserem Patientenkollektiv folgende Verteilung der Entzündungslokalisation: 693 Patienten - das entsprach 84,72% des Gesamtkollektivs von 818 Patienten - waren unter anderem durch einen Colonbefall betroffen, am zweithäufigsten trat bei 644 Patienten (78,73%) u.a. ein Dünndarmbefall auf, bei 53 Patienten (6,48%) der Crohn-Kranken war auch der obere Gastrointestinaltrakt entzündlich verändert und bei 93 Patienten (11,36%) konnten extraintestinale Manifestationsorte beobachtet werden. Aus der Summe der Prozentzahlen ergibt sich, dass die meisten Patienten einen Morbus Crohn mit Befall mehrerer Lokalisationen aufwiesen. Einen reinen Colonbefall, ohne Befall von anderen Lokalisationen, wiesen 157 Patienten auf (19,19%), einen reinen Dünndarmbefall hatten 102 Patienten (12,47%). Es gab keine Patienten mit reinem Befall des oberen Gastrointestinaltrakts bzw. extraintestinaler Lokalisationen.

Um die Wirksamkeit von Azathioprin bei Patienten mit Morbus Crohn näher beurteilen zu können, ist die Betrachtung der Entwicklung der Schubinzidenz in der Azathioprin-Langzeit-Therapie von großer Bedeutung, wie schon im Punkt 4.2 eingehend beschrieben.

Im Punkt 4.4 soll nun vor allem der Einfluss der Lokalisation der Entzündung auf das Ansprechen von Azathioprin analysiert werden. Hierzu wurden zunächst im Punkt 4.4.1 157 Patienten mit reinem Colonbefall - also ohne Befall anderer Lokalisationen - ausgewählt, um eine genaue Aussage bezüglich des Ansprechens von Azathioprin auf die Schubinzidenz im Langzeitverlauf bei Patienten mit der Ausprägung eines spezifischen Befallsmusters treffen zu können. Der anschließende Punkt 4.4.2 befasst sich näher mit den 102 Patienten mit reinem Dünndarmbefall.

4.4.1 Schubinzidenzen unter AZA bei reinem Colonbefall

Es konnten aus dem Gesamtkollektiv von 818 Crohn-Patienten 157 ausgewählt werden, welche sich durch einen reinen Colonbefall auszeichneten.

Die Einteilung der Patienten mit reinem Colonbefall erfolgte wiederum in drei Gruppen: In die Gruppe der weniger als drei Jahre, drei bis vier Jahre und über vier Jahre mit Azathioprin behandelten Patienten. Dann wurde die mediane Schubinzidenz für die Zeit vor Beginn der Azathioprinbehandlung, für die ersten vier Jahre der Behandlung, für die Zeit der über vier-

jährigen Azathioprintherapie und für die Zeit nach Abbruch der Medikation mit Azathioprin ermittelt. Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 8 dargestellt.

	A	B	C	D
Dauer der AZA-Behandlung	Vor der AZA-Behandlung	Erste vier Jahre der AZA-Behandlung	Nach vier Jahren der AZA-Behandlung	Nach Abbruch der AZA-Behandlung
<3 Jahre	0,10 (0,00-0,31) n=68	0,00 (0,00-0,07) n=82 ***		0,00 (0,00-0,09) n=19
3-4 Jahre	0,14 (0,00-0,23) n=17	0,00 (0,00-0,03) n=24 *		0,03 (0,00-0,07) n=3
>4 Jahre	0,10 (0,04-0,21) n=26	0,01 (0,00-0,03) n=43 ***	0,00 (0,00-0,01) n=30	0,00 (0,00-0,09) n=8

Tabelle 8: Mediane Schubinzidenz (Schübe/ Jahr) bei MC-Patienten mit reinem Colonbefall unter AZA. Dargestellt für die Subgruppen <3/ 3-4/ >4 Jahre der AZA-Behandlung, unterteilt in die Beobachtungszeiträume vor AZA/ erste 4 Jahre AZA/ AZA über 4 Jahre hinaus/ nach AZA-Einsatz. Interquartilsabstände in Klammern. „***“ = statistisch signifikante Schubinzidenzabnahme bei $p=0,000$ zum zeitlich früheren Beobachtungszeitraum und „*“ = signifikante Schubinzidenzabnahme bei $p<0,005$, „n“ = Patientenzahlen.

Die Spalte A der Tabelle 8 repräsentiert die medianen Schubfrequenzen vor Beginn der Azathioprintherapie: 68 Patienten wurden weniger als drei Jahre mit Azathioprin therapiert; die mediane Schubfrequenz lag bei diesen Patienten noch bei 0,10 Schüben/ Jahr (0,00-0,31). In der 17 Patienten umfassenden Gruppe der zwischen drei und vier Jahren Therapierten ergab sich eine mediane Schubinzidenz vor AZA-Gabe von 0,14/ Jahr (0,00-0,23), die 26 Patienten mit über vierjährigem AZA-Einsatz hatten noch im Median 0,10 Schübe/ Jahr (0,04-0,21).

Spalte B der Tabelle 8 stellt die Werte der ersten vier Jahre der Azathioprinbehandlung dar. Die mediane Schubfrequenz der unter drei Jahre behandelten 82 Patienten sank von 0,10 Schüben/ Jahr (0,00-0,31) vor Beginn der Azathioprintherapie auf 0 Schübe/ Jahr (0,00-0,07), in der Gruppe der zwischen drei und vier Jahre behandelten 24 Patienten von 0,14 Schüben/ Jahr (0,00-0,23) auf 0,00 Schüben/ Jahr (0,00-0,03) und in der Gruppe der über vier Jahre hinaus Therapierten (43 Patienten) von 0,10 Schüben/ Jahr (0,04-0,21) auf 0,01 Schüben/ Jahr (0,00-0,03). Die Abnahme der Schubinzidenz in der Gruppe der weniger als drei Jahre und der über vier Jahre hinaus behandelten Patienten war hochsignifikant mit $p=0,000$, in der Gruppe der drei bis vier Jahre Behandelten mit $p<0,005$ signifikant. Diese Ergebnisse, beson-

ders in den ersten vier Jahren der Behandlung mit Azathioprin, unterstreichen wiederum die gute Wirksamkeit des Medikaments in der Remissionserhaltung bei Patienten mit reinem Colonbefall.

Spalte C beinhaltet die mediane Schubinzidenz der 30 Patienten, die Azathioprin über vier Jahre hinaus eingesetzt haben. Es kam im Trend erneut zu einer Abnahme der medianen Schubinzidenz von 0,01 Schüben/ Jahr (0,00-0,03) auf 0,00 Schübe/ Jahr (0,00-0,01); diese Abnahme war jedoch mit $p=0,111$ nicht signifikant.

Betrachtet man nun die Spalte D der Tabelle 8, so erhält man die medianen Schubinzidenzen für die Zeit nach Abbruch der Azathioprinmedikation. Die Schubinzidenzen blieben in der Gruppe der weniger als drei Jahre Behandelten bei 0,00 Schüben/ Jahr (0,00-0,09; $p=0,075$) und in der Gruppe der über vier Jahre Therapierten bei 0,00 Schüben/ Jahr (0,00-0,09; $p=1,000$), in der Gruppe der zwischen drei und vier Jahre Behandelten kam es im Trend zu einer leichten Zunahme der Schubinzidenzen auf 0,03 Schübe/ Jahr (0,00-0,07), jedoch war auch diese Zunahme statistisch nicht signifikant ($p=0,655$). Insgesamt konnte auch in der Patientengruppe mit reinem Colonbefall nach Absetzen von Azathioprin keine signifikante Zunahme der Krankheitsaktivität, gemessen an der Schubinzidenz, festgestellt werden.

4.4.2 Schubinzidenzen unter AZA bei reinem Dünndarmbefall

Aus unserem Patientenkollektiv von 818 Patienten konnten 102 Morbus Crohn-Kranke mit reinem Dünndarmbefall ermittelt werden.

Zur Beschreibung der Entwicklung der Schubinzidenz unter Langzeittherapie mit Azathioprin wurden die Patienten mit reinem Dünndarmbefall nach dem selben Schema wie die Patienten mit reinem Colonbefall in Gruppen eingeteilt, siehe auch die Erläuterungen der Gruppeneinteilung unter Punkt 4.4.1.

	A	B	C	D
Dauer der AZA-Behandlung	Vor der AZA-Behandlung	Erste vier Jahre der AZA-Behandlung	Nach vier Jahren der AZA-Behandlung	Nach Abbruch der AZA-Behandlung
<3 Jahre	0,09 (0,03-0,32) n=36	0,00 (0,00-0,05) n=45 ***		0,06 (0,02-0,09) n=6
3-4 Jahre	0,20 (0,03-0,72) n=12	0,00 (0,00-0,03) n=17 *		0,00 (0,00-0,00) n=2
>4 Jahre	0,21 (0,07-0,40) n=31	0,02 (0,00-0,05) n=32 ***	0,00 (0,00-0,02) n=29 *	0,04 (0,00-0,81) n=6

Tabelle 9 : Mediane Schubinzidenz (Schübe/ Jahr) bei MC-Patienten mit reinem Dünndarmbefall unter AZA. Dargestellt für die Subgruppen <3/ 3-4/ >4 Jahre der AZA-Behandlung, unterteilt in die Beobachtungszeiträume vor AZA/ erste 4 Jahre AZA/ AZA über 4 Jahre hinaus/ nach AZA-Einsatz. Interquartilsabstände in Klammern. „***“ = statistisch signifikante Schubinzidenzabnahme zum zeitlich früheren Beobachtungszeitraum bei p=0,000 und „*“ = signifikante Schubinzidenzabnahme bei p<0,05, „n“ = Patientenzahlen.

In der Gruppe der unter drei Jahre lang behandelten Personen im Beobachtungszeitraum vor Azathioprinbehandlung (siehe Tabelle 9, Spalte A) erlitten die 36 Patienten noch im Median 0,09 Schübe/ Jahr (0,03-0,32), die drei bis vier Jahre (12 Patienten) lang Behandelten noch 0,2 Schübe/ Jahr (0,03-0,72), die über vier Jahre auf Azathioprin eingestellten Patienten (31 Personen) noch im Median 0,21 Schübe/ Jahr (0,07-0,40).

Die Spalte B repräsentiert die ersten vier Jahre der Behandlung unter Azathioprin: Es kam auch hier, ähnlich wie in den zuvor beschriebenen Patientenkollektiven zu einer deutlichen Abnahme der medianen Schubinzidenz: In der Gruppe der weniger als drei Jahre Behandelten erlitten die Patienten nur noch im Median 0,00 Schübe/ Jahr (0,00-0,05); diese Schubinzidenzabnahme war auch mit p=0,000 im Vergleich zur Schubinzidenz vor Beginn der Azathioprinbehandlung hochsignifikant. Die Gruppe der drei bis vier Jahre Behandelten hatte noch 0,00 Schübe/ Jahr (0,00-0,03), wobei sich mit p<0,007 ebenfalls eine signifikante Schubinzidenzabnahme im Vergleich zu der Zeit vor Azathioprinbehandlung ergab. Die Patienten mit über vierjähriger Behandlungszeit hatten mit p=0,000 eine hochsignifikante Schubinzidenz-abnahme auf 0,02 Schübe/ Jahr (0,00-0,05).

Die Gruppe der über vier Jahre behandelten 29 Personen (Spalte C) wies im Beobachtungszeitraum der über vierjährigen Azathiopringabe 0,00 Schübe/ Jahr (0,00-0,02) auf - im Ver-

gleich zu den Patienten, die bis zu vier Jahren behandelt wurden, für die noch 0,02 Schübe/Jahr (0,00-0,05) ermittelt wurden - mit $p=0,048$ eine weitere signifikante Schubinzidenzabnahme. Hier zeigt sich ein Unterschied zu den Patienten mit reinem Colonbefall, bei denen die Fortsetzung der Behandlung über 4 Jahre hinaus zu keiner weiteren signifikanten Abnahme der Schubinzidenz führte.

Die Spalte D stellt die medianen Schubinzidenzen der Patienten nach Abbruch der Azathioprinmedikation dar. In der Gruppe der weniger als drei Jahre Behandelten konnten sechs Patienten mit reinem Dünndarmbefall noch nach Absetzen von Azathioprin weiterbeobachtet werden. Mit einer medianen Schubinzidenz von 0,06 Schüben/ Jahr (0,02-0,09) kam es zu keiner signifikanten Zunahme der Schubinzidenz im Vergleich zum Zeitraum unter Behandlung ($p=0,5$). Das gleiche gilt für die Patienten in den Subgruppen der drei bis vier Jahre und der über vier Jahre lang mit AZA Behandelten, die noch nach Absetzen von AZA beobachtet werden konnten. Insgesamt ließen die geringen Fallzahlen in diesen Subgruppen von zwei bzw. sechs Patienten keine sinnvolle statistische Analyse zu.

Zusammenfassend kann man sagen, dass auch bei Patienten mit alleinigem Dünndarmbefall Azathioprin zu einer signifikanten Besserung der Schubinzidenz führt, und hier ebenfalls eine Behandlung über vier Jahre hinaus sinnvoll erscheint, wenn noch eine Krankheitsaktivität vorliegt. Über den Verlauf nach Absetzen von Azathioprin für Patienten mit alleinigem Dünndarmbefall ist die Aussagekraft eingeschränkt.

4.5 Operationen

Ca. 80% aller Patienten mit MC werden im Laufe ihrer Erkrankung ein oder mehrmals operiert. Unser Patientenkollektiv und die Länge der von uns erfassten Beobachtungszeiträume erlaubt es erstmals, zu untersuchen, ob die Langzeitimmunsuppression mit Azathioprin Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen hat, die einen operativen Eingriff erfordern. Die Auswertung dieses Unterpunkts wurde anhand der Daten von 685 Patienten durchgeführt.

Gesamtbeobachtungszeiträume	
vor AZA-Behandlung	12205,1 Monate (1017,09 Jahre)
unter AZA-Behandlung	22794,8 Monate (1899,57 Jahre)
nach AZA-Behandlung	4590,6 Monate (382,55 Jahre)

Tabelle 10: Dauer der Gesamtbeobachtungszeiträume vor/ unter/ nach AZA in Monaten, Angabe in Jahren in Klammern

Das ausgewählte Kollektiv von 685 Patienten (siehe Tabelle 10) wies für den Zeitraum vor Azathiopringabe eine Gesamtbeobachtungszeit von 12205,1 Monaten auf (entsprechend 1017,09 Jahren), unter Azathioprinmedikation ergaben sich 22794,8 Monate (1899,57 Jahre) an Gesamtbeobachtungszeit, nach Azathioprineinsatz wurde eine Gesamtbeobachtungszeit von 4590,59 Monaten (382,55 Jahre) erhoben.

Für den Zeitraum vor Azathioprinbehandlung wurden nur diejenigen chirurgischen Interventionen erfasst, die in der Zeitspanne zwischen Beginn der Verlaufskontrolle und dem Beginn des Einsatzes von Azathioprin stattfanden. Operationen, die nicht in die Beobachtungszeiträume vor, unter oder nach Azathioprinmedikation eingeordnet werden konnten, weil sie beispielsweise Jahre vor Beginn der Verlaufskontrolle durchgeführt wurden oder in einem beobachtungsfreien Intervall stattfanden, wurden nicht berücksichtigt.

Art der OP	Vor AZA		Unter AZA		Nach AZA	
	Anzahl n der OPs	Kumulative Inzidenz	Anzahl n der OPs	Kumulative Inzidenz	Anzahl n der OPs	Kumulative Inzidenz
Ileocoecal- resektionen	58	0,06	46	0,02 *	15	0,04
Fistel-OPs	78	0,08	104	0,05 *	13	0,03
OPs bei Peri- typhlitischem Abszeß	19	0,02	28	0,01	5	0,01
Colon-Teil- Resektionen	41	0,04	43	0,02 *	13	0,03
Jejunum-Teil- Resektionen	25	0,02	21	0,01	6	0,02
Anus praeter- OPs	18	0,02	28	0,01	12	0,03
Sonstige OPs	60	0,06	73	0,04 *	10	0,03
Summe:	299	0,29	343	0,18 **	74	0,19 ***

Tabelle 11: Anzahl "n" und Art der OP sowie in der letzten Spalte die kumulativen OP-Inzidenzen/ Jahr für die Zeiträume vor/ unter/ nach AZA-Gabe. „*“ = signifikante OP-Inzidenzabnahme in der Zeit unter AZA-Gabe verglichen mit der Zeit vor AZA-Gabe bei $p < 0,05$. „**“ = hoch signifikante Operationsinzidenzabnahme in der Zeit unter AZA gegenüber vor AZA-Einnahme bei $p \leq 0,001$, „***“ = höchst signifikante Operationsinzidenzabnahme nach gegenüber vor AZA-Einnahme und höchst signifikante OP-Inzidenzzunahme nach AZA-Gabe gegenüber unter AZA-Medikation bei $p = 0,00$.

Tabelle 11 stellt die Anzahl sowie die Art der einzelnen Operationen der 685 MC-Kranken sowie deren Operationsinzidenz für die Zeit vor, unter und nach Azathioprineinnahme dar. Die letzte Spalte repräsentiert die Summe aller Operationen in den einzelnen Zeiträumen und deren kumulative Operationsinzidenz. Insgesamt mussten sich die Patienten vor der Therapie mit Azathioprin 299 Mal einer chirurgischen Intervention unterziehen. Fisteloperationen waren in dieser Zeitspanne am häufigsten notwendig (in 78 Fällen; 26,09% aller Operationen), Ileocoecalresektionen wurden in 58 Fällen (19,40%) durchgeführt, gefolgt von den Colon-Teilresektionen bei 41 Personen (13,71%). Bei 25 Patienten (8,36%) wurden Jejunum-Teilresektionen vorgenommen und bei 19 Patienten (6,35%) Operationen wegen eines perityphlitischen Abszesses. Bei 18 Patienten (6,02%) erfolgte die Anlage eines Anus praeters (AP). Sonstige Operationen wurden bei 60 Patienten (20,07%) durchgeführt.

Für die Zeit unter Azathioprinbehandlung (343 Operationen) ergaben sich etwas höhere Gesamt-Operationszahlen als vor Azathioprineinsatz (299 OPs), was auch durch die längere Beobachtungsdauer für den Verlauf unter Azathioprin begründet ist; nach Abbruch der Behandlung waren nur noch sehr geringe Operationszahlen (74 OPs) zu verzeichnen, siehe auch Tabelle 11.

Die Beobachtung der Operationsinzidenzen allerdings ist aussagekräftiger als der Vergleich der reinen Operationszahlen, da der Vergleich der Inzidenzen die Anzahl der Operationen ins Verhältnis zur Länge des Beobachtungsintervalls setzt.

Um den Verlauf der einzelnen Morbus Crohn assoziierten Operationen in den Beobachtungsräumen vor/ unter/ nach Azathioprin genauer zu untersuchen, wurden deren Operationsinzidenzen pro Jahr bestimmt. Hierzu wurde die Anzahl der jeweiligen Operation ins Verhältnis zur Beobachtungsdauer in Jahren gesetzt, z.B. die Anzahl der Ileocoecalresektionen vor Azathioprin geteilt durch den Gesamt-Beobachtungszeitraum in Jahren vor Azathiopringabe. Anschließend wurde die Änderung der Operationsinzidenzen/ Jahr mit Hilfe des Wilcoxon Tests auf statistische Signifikanz geprüft.

Betrachtet man den Vergleich der jährlichen Operationsinzidenz aller Operationen in der Zeit vor Azathioprineinnahme, so lag die Operationsinzidenz noch bei 0,29 wohingegen sich für die Beobachtungszeit unter Azathioprineinnahme nur noch eine Operationsinzidenz/ Jahr von 0,18 ermitteln ließ, welche für die Zeit nach AZA-Gabe leicht auf 0,19 anstieg (siehe letzte Zeile der Tabelle 11). Die Abnahme der Operationsinzidenz war für die Zeit "unter" gegenüber der Zeit "vor" Azathiopringabe mit $p \leq 0,001$ statistisch hoch signifikant. Des weiteren zeigte sich eine höchst signifikante Operationsinzidenzabnahme für die Zeit "nach" gegenüber "vor" Azathioprineinsatz bei $p = 0,00$ und eine hochsignifikante Änderung der OP-Inzidenzen/ Jahr für die Zeit "nach" gegenüber "unter" Azathioprineinnahme.

Nachfolgend ist die Entwicklung der Operationszahlen und -inzidenzen der einzelnen, für Morbus Crohn typischen Operationen dargestellt; vergleiche auch Tabelle 11.

4.5.1 Anzahl der Ileocecalresektionen vor/ unter/ nach AZA

Insgesamt wurden 58 Ileocecalresektionen vor Azathiopringabe, 46 OPs unter Azathioprin, 15 OPs nach Azathioprin und 130 Ileocecalresektionen außerhalb der oben genannten Beobachtungszeiträume durchgeführt.

Zeigte sich vor Azathioprineinnahme noch eine Operationsinzidenz/ Jahr von 0,06, so konnte diese unter Azathiopringabe auf 0,02 gesenkt werden; nach AZA-Medikation war eine Operationsinzidenz von 0,04 zu verzeichnen. Die Abnahme der Operationsinzidenz war für den Vergleich der Beobachtungszeiträume unter/ vor Azathiopringabe mit einem p-Wert von 0,046 signifikant.

4.5.2 Anzahl der Fistel-Operationen vor/ unter/ nach AZA

Vor AZA-Gabe wurden 78 Fistel-Operationen, unter Medikation 104 OPs und nach Azathioprineinnahme nur noch 13 Fistel-Operationen durchgeführt. Außerhalb der Beobachtungszeiträume wurde 159 mal aufgrund eines Fistel-Befalls operiert.

Für den Zeitraum vor Azathiopringabe konnte eine Operationsinzidenz/ Jahr von 0,08 erfasst werden, unter AZA-Medikation lag die Inzidenz nur noch bei 0,05 und nach Medikation nur noch bei 0,03. Der durchgeführte Wilcoxon Test ergab für den Vergleich der Beobachtungszeiträume unter zu vor Azathiopringabe mit $p=0,004$ eine statistisch signifikante Operationsinzidenzabnahme, wohingegen der Vergleich der OP-Inzidenzen nach gegenüber unter AZA-Einsatz und nach versus vor AZA-Gabe keine statistisch signifikante Abnahme aufwies.

4.5.3 OP-Zahlen bei perityphlitischem Abszess vor/ unter/ nach AZA

In dem aus 685 Patienten bestehenden Patientenkollektiv kam es vor AZA-Gabe in 19 Fällen, unter Azathioprinmedikation in 28 und nach dem AZA-Einsatz in fünf Fällen zur Durchführung einer Operation aufgrund eines perityphlitischen Abszesses. 34 Operation wurden außerhalb der Beobachtungszeiträume durchgeführt.

Die Operationsinzidenz/ Jahr lag vor AZA-Gabe noch bei 0,02, unter und nach Azathiopringabe sank sie auf 0,01. Beim statistischen Vergleich der Operationsinzidenzänderung für die

einzelnen Beobachtungszeiträume ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, was wohl durch die geringe Fallzahl des Kollektivs begründet ist.

4.5.4 Anzahl der Darmresektionen vor/ unter/ nach AZA

Die Patienten, welche eine Colon-Teil- oder Jejunum-Teilresektion erhielten, werden in diesem Unterpunkt zusammengefasst dargestellt: Im beobachteten Patientenkollektiv wurde bei 66 Patienten vor AZA-Medikation eine Operation vorgenommen, bei 64 Patienten unter AZA-Therapie und bei 19 Personen nach AZA-Einsatz. 161 Resektionen wurden außerhalb der oben genannten Beobachtungszeiträume durchgeführt.

Lag die Operationsinzidenz für den Zeitraum vor AZA-Gabe noch bei 0,06, sank diese unter AZA-Medikation auf 0,03, wohingegen sie nach Immunsuppression mit Azathioprin wieder auf 0,05 anstieg. Die Abnahme der Operationsinzidenzen war für den Vergleich der Beobachtungszeiträume unter zu vor Azathiopringabe mit einem p-Wert von 0,001 signifikant, wobei sich für den Vergleich der Operationsinzidenzen in den anderen Beobachtungszeiträumen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten.

4.5.5 Anzahl der Anus praeter-Operationen vor/ unter/ nach AZA

Im beobachteten Patientenkollektiv, bestehend aus 685 Crohn-Kranken, wurde bei 18 Patienten vor AZA-Medikation eine Anus praeter-Operation (AP-Operation) vorgenommen, bei 28 Patienten unter AZA-Therapie und bei zwölf Personen nach AZA-Einsatz. 41 AP-Operationen wurden außerhalb der oben genannten Beobachtungszeiträume durchgeführt.

Es ließ sich vor AZA-Einsatz eine Operationsinzidenz von 0,02 ermitteln, welche unter AZA-Gabe auf 0,01 sank und nach AZA-Einnahme auf 0,03 anstieg. Der Unterschied der jährlichen Operationsinzidenzen war in keinem Fall statistisch signifikant.

Für die Betrachtung der Entwicklung der Morbus Crohn assoziierten Operationen kann hier zusammenfassend festgestellt werden, dass sich durch die Einnahme des Immunsuppressivums Azathioprin die jährliche Operationsinzidenz meist signifikant senken ließ im Vergleich zu derjenigen Operationsinzidenz, welche die Patienten noch vor Azathioprineinnahme aufwiesen. Meist kam es nach Absetzen der Azathioprinbehandlung wieder zu einem leichten Anstieg der Operationsinzidenzen, wobei sich für die einzelnen Operationen keine statistisch

signifikanten Änderungen feststellen ließen. Lediglich bei der Betrachtung der Operationsinzidenzen aller Operationen kam es nach Absetzen der Medikation gegenüber unter AZA-Gabe zu einer leichten Operationsinzidenzzunahme, die statistisch signifikant war.

5 Diskussion

5.1 Ziel und Aufgabenstellung

Azathioprin gilt als der Goldstandard in der Remissionserhaltung bei Patienten mit Morbus Crohn (MC) und zur Steroideinsparung bei Remissionsinduktion. Die Wirksamkeit von Azathioprin in der Remissionsinduktion und -erhaltung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist studienmäßig bereits gut belegt [(Sandborn *et al.*, 2000), (Present *et al.*, 1980), (Ludwig und Stange, 1999), (Pearson *et al.*, 1995)]. Leider gibt es nur wenige Studien, die sich mit verschiedenen Fragestellungen zur Langzeittherapie mit Azathioprin bei CED beschäftigen. Insbesondere wird die Frage, für welche Dauer eine Therapie mit Azathioprin - auch im Falle einer Remission - fortgeführt werden sollte, bis heute kontrovers diskutiert. Prospektive Daten gehen nicht über einen 15-monatigen Beobachtungszeitraum hinaus und die bisherigen Therapieprinzipien, die Azathioprinbehandlung nach vier Jahren zu beenden, beruhen auf Empfehlungen einer monozentrischen, retrospektiven Untersuchung an Patienten mit MC von Bouhnik *et al.*, die deutliche methodische Defizite aufweist (Bouhnik *et al.*, 1996). Eine neuere Studie von Lemann *et al.* hingegen, die ebenfalls die remissionserhaltende Wirkung von Azathioprin bei MC-Patienten untersuchte, kam zu der Schlussfolgerung, dass Azathioprin zum Remissionserhalt über 3,5 Jahre hinaus eingesetzt werden sollte (Lemann *et al.*, 2005). Hierbei handelte es sich um eine zweiarmige Auslassstudie an 83 Patienten, die Azathioprin für 42 Monate bekommen hatten. Nach weiteren 18 Monaten war die Rezidivrate in derjenigen Gruppe, welche die Azathioprineinnahme abgebrochen hatte, höher als in der Gruppe, die Azathioprin weiter genommen hatte. Allerdings wurde in diesem Design wiederum nicht erfasst, in welchem Maße Azathioprin, wenn es denn keine Schubfreiheit bewirkt, zumindest die Schubhäufigkeit senkt, und in welchem Maße Steroide eingespart werden können.

Wegen der schlechten Datenlage zu diesen wichtigen klinischen Fragen haben wir eine große multizentrische Studie an insgesamt 1176 Patienten mit MC und CU aus 16 universitären Zentren aufgelegt. Wir haben in dieser Studie erstmalig die relative Wirksamkeit von Azathioprin bei CED, d.h. die Schubfrequenz senkende Wirkung ohne vollständige Remission und den kumulativen Steroidverbrauch quantitativ erfasst. Es handelt sich hierbei um die derzeit größte Untersuchung, die zur Immunsuppression bei CED durchgeführt wurde. Hauptgegenstand der vorliegenden Dissertation ist die Entwicklung der Schubinzidenzen unter Azathioprin bei 818 Patienten mit MC.

Die Größe des Patientenkollektivs erlaubte erstmalig Subgruppenanalysen. So untersucht die vorliegende Arbeit neben dem Einfluss von Azathioprin auf die Schubinzidenzen bei MC im Gesamtkollektiv auch die Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation (isolierter Colombefall versus isolierter Dünndarmbefall). Ein weiterer Betrachtungspunkt ist die Entwicklung der Operationszahlen im Rahmen des MC bei Langzeit-Immunsuppression mit Azathioprin. Die Ergebnisse der beiden zuletzt genannten Punkte sind von besonderem Interesse, da der Einfluss der Lokalisation der Crohn-Krankheit auf den Krankheitsverlauf, sowie auch die Entwicklung der Operationszahlen bei MC unter Langzeit-Azathioprin-Einsatz in der Vergangenheit bisher noch nicht näher erforscht worden sind.

Insgesamt konnten 1176 Patienten mit einer CED eingeschlossen werden und einem kumulativen Beobachtungszeitraum von 1709,42 Jahren vor Behandlung mit Azathioprin, 3278,16 Beobachtungsjahren unter Behandlung mit AZA sowie 615,56 Beobachtungsjahren nach Beendigung der Behandlung.

Wir sind uns der methodischen Grenzen des Designs unserer Studien bewusst. Es konnte, um die Aktivität der Krankheit abschätzen zu können, nicht auf standardisierte Scores wie den Crohn's Disease Activity Index (CDAI) oder den Harvey-Bradshaw Index zurückgegriffen werden - bedingt durch den retrospektiven Aufbau der Studie. Somit wurde die in den Patientenakten dokumentierte Dosiserhöhung eines systemischen Steroids als Vorliegen einer Schubaktivität, die Dosisreduktion hingegen als Ende eines Schubes gewertet.

Es war eine explorative Subgruppenanalyse notwendig, um Abschätzungen und Hypothesen über den Langzeiteffekt von Azathioprin bei CED ableiten zu können. Die fehlende Randomisierbarkeit verursachte eine schlechte Vergleichbarkeit der einzelnen Subgruppen (Gruppen <3 Jahre, 3-4 und >4 Jahre der AZA-Behandlung). Somit war ein "Pooling" der Gruppen für die identischen Zeiträume ausgeschlossen. Für einige Nebenaspekte konnte, bedingt durch die daraus resultierende Stratifizierung in sehr kleine Untergruppen, trotz der großen Anzahl an Studienteilnehmern, teilweise keine statistische Signifikanz gezeigt werden.

5.2 Epidemiologie

In unserer Studie waren geringfügig häufiger Frauen durch einen MC betroffen (56,6% weibliche versus 43,4% männliche Crohn-Kranke). Auch in der Literatur wird meist ein leicht er-

höher Anteil (52%-60%) von weiblichen MC-Kranken beschrieben [(Del Gaudio *et al.*, 1999), (Ewe *et al.*, 1999), (Russel *et al.*, 1998)], wobei es durchaus auch Studien gibt, die eher von einem geringen Überwiegen der männlichen Patienten berichten (Holzheimer *et al.*, 1995), vergleiche auch mit Punkt 4.1 und Tabelle 2.

Das mediane Alter von 23,0 Jahren bei Erstdiagnose des Crohns (Interquartilsabstand 18,0-31,0 Jahre) in unserer Studienpopulation weicht nicht von den bisherigen Forschungsergebnissen ab, die als Erstmanifestationsalter des MC das jüngere Erwachsenenalter sehen (Timmer *et al.*, 1999).

Das mediane Alter bei erstmaliger Behandlung mit Azathioprin lag in unserer Studie bei 32,6 Jahren (24,4-41,0), wobei hier keine vergleichbaren Daten in der Literatur zu finden waren. Auch zur Dauer der Erkrankung von Erstdiagnose bis zum ersten Azathioprineinsatz mit im Median 5,92 Jahren (2,08-12,72) lagen keine zu vergleichenden Daten aus der gängigen Literatur vor.

Unsere Studienergebnisse lieferten einen medianen Body-Maß-Index (BMI) für alle Patienten von 21,97 (19,88-24,62). Der BMI liegt somit mit dem Median im mittleren Drittel des BMI für Normalgewichtige (20,0-24,9). Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) stellte einen Gewichtsverlust bei 54% der ambulanten und bei 75% der stationären Patienten fest.

Die Indikationen zur Azathiopringabe (vergleiche Punkt 4.1, Tabelle 3) waren nach unserer Studie zum größten Teil die Remissionserhaltung, die Steroidrefraktärität und die Steroidabhängigkeit. Azathioprin wurde somit auch bei den Patienten dieser Studie gemäß der Therapieprinzipien des Konsens der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) eingesetzt.

In 28% der Fälle, bezogen auf das Gesamtkollektiv unserer Studie, wurde die Azathioprinbehandlung abgebrochen (siehe auch Punkt 4.1, Tabelle 4). Bisherige klinische Studien und retrospektive Analysen von Patientenakten zeigten eine Abbruchrate von 9-15% bedingt durch Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit des Medikaments (Gross, 2002). Hauptabbruchgrund war in unserer Studie mit 48,91% das ärztliche Ermessen, zweithäufigster Grund in 24,89% der Fälle der Patientenwunsch. Wobei aus diesen Angaben nicht weiter spezifiziert werden kann, ob der Abbruchgrund in den oben genannten Fällen beispielsweise mit Unverträglich-

keit der Medikaments oder Schwangerschaftswunsch etc. zusammenhing. Als weitere Abbruchgründe für die Behandlung mit Azathioprin ergaben sich auch in unserer Studie die in der Literatur erwähnten gängigen Gründe: der Schwangerschaftswunsch, die Knochenmarkstoxizität, die Hepatotoxizität oder die allergische Pankreatitis. Insgesamt gesehen wurde in unserer Studie, im Vergleich zu den zuvor erhobenen Studien (siehe oben), seltener eine Knochenmarks-, Pankreato-, oder Hepato-Toxizität beobachtet, wobei dies womöglich mit der ungenauen Spezifizierung der beiden gefundenen Hauptabbruchgründe (Arztwunsch/ Patientenwunsch) in Zusammenhang stehen könnte.

Die geringe Hospitalisations-Rate von 0,009/ Jahr, aufgrund entstandener Infektionen unter Immunsuppression mit AZA, deutet auf die insgesamt gute Verträglichkeit des Medikaments hin.

5.3 Schubinzidenzen unter Langzeittherapie mit Azathioprin

MC, neben der CU die wichtigste chronische, in Schüben verlaufende entzündliche Darmerkrankung, manifestiert sich - wie schon oben erwähnt - bereits im jungen Erwachsenenalter (Timmer *et al.*, 1999). Der frühe Manifestationsbeginn des MC, sowie sein meist chronischer Krankheitsverlauf beeinträchtigen somit nicht nur die gesamte persönliche und berufliche Laufbahn des Patienten sondern belasten auch das Sozialwesen in Form von Kosten, verursacht durch die medizinische Versorgung des Patienten bzw. den resultierenden Arbeitsausfall. Der ökonomische Gesamtkostenaufwand für beide CED wurde in den USA auf bis zu 2,6 Milliarden Dollar geschätzt (Hay und Hay, 1992).

Aus oben Genanntem kann man schlussfolgern, dass die Remissionserhaltung durch Immunsuppressiva bei CED nicht ausschließlich einen Gewinn für das Wohlbefinden des Patienten, sondern auch einen klaren volkswirtschaftlichen Nutzen mit sich bringt. Für das deutsche Gesundheitssystem liegen hierzu jedoch keine validen Daten vor.

Auf der anderen Seite sollte eine unnötig lange Immunsuppression aufgrund der Gefahr der unerwünschten Medikamentennebenwirkungen weitgehend vermieden werden. Somit ist es von ganz besonderem medizinischen wie auch wirtschaftlichem Interesse, optimale Therapieleitlinien zur Langzeitanwendung von Azathioprin zu gewinnen.

Grundlage für die bisherige Therapieempfehlung, Azathioprin bei MC-Patienten, die sich vier Jahre in Remission befinden, nach vierjährigem Einsatz abzusetzen, ist die bereits erwähnte Studie von Bouhnik et al. (Bouhnik *et al.*, 1996).

Es stellt sich die Frage, ob man dieser Empfehlung für alle Patientengruppen in jedem Fall Folge leisten sollte, oder ob es eine Patientengruppe gibt, die von einer über vierjährigen AZA-Einnahme zum Remissionserhalt profitieren würde. Auf diese Frage liefert die Beobachtung der Schubinzidenzen unter Langzeittherapie mit Azathioprin unseres Studienkollektivs eine Antwort, denn Hauptkriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit einer remissionserhaltenden Langzeittherapie bei den CED ist die Entwicklung der Schubinzidenz; nähere Erläuterungen zur Einteilung der Patientengruppen sind unter Punkt 4.2 nachzulesen, bzw. in Abbildung 1 und Tabelle 5 veranschaulicht.

Die Beobachtung der Entwicklung der medianen Schubinzidenzen in den ersten vier Jahren der Azathioprintherapie lieferte in allen beobachteten Gruppen eine hochsignifikante Schubinzidenzabnahme ($p < 0,001$) im Vergleich zu den Schubinzidenzen vor Beginn der Azathioprinbehandlung. Diese hochsignifikanten Ergebnisse bestätigen noch einmal die gute Wirksamkeit von Azathioprin in der Remissionserhaltung in den ersten vier Jahren der Behandlung, wie bereits durch vorher erhobene Studien bestätigt [(Sandborn *et al.*, 2000), (Present *et al.*, 1980), (Ludwig und Stange, 1999), (Pearson *et al.*, 1995)].

Die Darstellung der Entwicklung der Schubinzidenz für die über vier Jahre hinaus fortgeführte Therapie mit Azathioprin war für uns von ganz besonderem Interesse: In unserer Studie konnte anhand eines 179 Patienten zählenden Kollektivs, welches Azathioprin über vier Jahre hinaus eingenommen hatte, eine erneute hochsignifikante Abnahme ($p < 0,001$) der jährlichen medianen Schubinzidenzen im Vergleich zu den Schubinzidenzen beim bis zu vierjährigen Azathioprineinsatz gezeigt werden. Die Aussage, die sich aus diesen Ergebnissen ableiten lässt, ist von ganz besonderer klinischer Bedeutung: Sie verdeutlicht, dass im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung, eine Behandlung mit Azathioprin über vier Jahre hinaus erbringe keinen weiteren therapeutischen Vorteil, eine Fortführung der Behandlung durchaus zu einer weiteren signifikanten Senkung der Schubinzidenz führt und damit für den Patienten einen eindeutigen therapeutischen Gewinn darstellt. Diese Aussage zu treffen war nur möglich, weil unser Studiendesign auch die relative Wirksamkeit von Azathioprin, d.h. eine Senkung der Schubfrequenz ohne Erreichen der Vollremission erfasste. Die Betrachtung der me-

dianen Schubfrequenzen im Zeitraum nach Abbruch der Azathioprintherapie zeigte in allen beobachteten Gruppen keine erneute signifikante Zunahme der Schubinzidenzen.

Zusammengefasst lässt sich hieraus folgern, dass durch die Einnahme von Azathioprin über vier Jahre hinaus eine weitere Senkung der Schubinzidenz erreicht wird, wenn noch Krankheitsaktivität unter Azathioprin besteht, und deshalb eine Fortführung der Therapie sinnvoll ist. Des Weiteren kann man aus dem Ausbleiben einer Schubinzidenzzunahme nach Abbruch der Azathioprinbehandlung in allen erfassten Gruppen ableiten, dass das Beenden der Behandlung nicht zu einer Reaktivierung des MC führt. Somit würde sich ein neuer Therapieansatz für die Langzeit-Immunsuppression mit Azathioprin ableiten lassen: Patienten, die nach drei bis vier Jahren der Azathioprineinnahme auch ohne Steroidbedarf symptomfrei sind, können einen Absetzversuch unternehmen. Patienten, die nach drei bis vier Jahren der Azathioprineinnahme noch Krankheitsaktivität oder Steroidbedarf zeigen, sollten - vorausgesetzt, dass im Einzelfall ein klinisches Ansprechen auf Azathioprin vorlag - die Azathioprinbehandlung fortsetzen. Diese Therapieempfehlung ist nicht nur für das MC-Gesamtkollektiv, also Patienten mit Befall von Colon, Dünndarm und anderen Lokalisationen, abzuleiten, sondern auch für Morbus Crohn Patienten, die einen isolierten Dünndarmbefall aufweisen. Eine Sonderstellung nehmen MC-Patienten, welche einen reinen Colonbefall aufweisen, ein, siehe auch Punkt 5.5. Auf diese Untergruppe lässt sich oben genannte Therapieempfehlung nicht übertragen, denn eine Fortführung der AZA-Medikation über vier Jahre hinaus erbrachte keine Reduktion der Krankheitsaktivität, so dass bei bestehender Entzündungsaktivität nach drei bis vier Jahren auf jeden Fall ein Auslassversuch der immunsuppressiven Therapie gemacht werden sollte.

Die Schlussfolgerung, die wir aus der Beobachtung des MC-Gesamtkollektivs und den MC-Patienten mit reinem Dünndarmbefall gezogen haben, steht allerdings im Widerspruch zu dem neusten Studienergebnis einer anderen Forschungsgruppe. Die im Jahre 2005 von Lemann et al veröffentlichte randomisierte Doppel-Blind-Studie verglich die Rezidivrate innerhalb einer 18-monatigen Beobachtungszeit einer MC-Patientengruppe, deren Patienten unter Azathioprin für 42 Monate oder länger in klinischer Remission waren und dann anschließend weitere 18 Monate Azathioprin einsetzten (40 Personen) mit einer weiteren Patientengruppe, deren 43 Patienten für 42 Monate oder länger in klinischer Remission waren, aber dann für weitere 18 Monate ein Placebo einnahmen (Lemann *et al.*, 2005). Als Zeichen für ein Rezidiv der Erkrankung wurde in dieser Studie die Höhe des C-reaktiven Proteins (>20 mg/l), die Zeit ohne Steroide (<50 Monate) und die Höhe des Hämoglobin-Wertes (<12 g/dl) gewertet. In-

nerhalb dieser 18-monatigen Beobachtungszeit hatten drei Patienten, die weiterhin Azathioprin einnahmen ein Rezidiv der Erkrankung, gegenüber neun Patienten aus der Placebogruppe. Hieraus folgerte die Forschungsgruppe, dass eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin über 3,5 Jahre hinaus - auch bei Patienten, die für oder länger als 42 Monate in klinischer Remission waren - zum Remissionserhalt fortgeführt werden sollte.

Die Ergebnisse aus Lemanns Studie widersprechen somit der bisherigen Empfehlung, nach vier Jahren einen Absetzversuch zu machen. Allerdings muss auch bei der Betrachtung dieser Studie kritisch festgestellt werden, dass die Hauptaussage wieder anhand einer sehr kleinen Patientenzahl - drei Patienten der Verumgruppe gegenüber neun Patienten der Placebogruppe - getroffen wurde und somit eine eher geringe statistische Aussagekraft aufweist. Des Weiteren kritisch zu hinterfragen ist die Aussage, dass pauschal alle Patienten, so auch solche, die sich schon 42 Monate in Remission befanden, von einem weiteren Azathioprineinsatz profitieren. Unsere Studie hingegen lieferte eine Aussage je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität: Nur diejenigen Patienten, welche nach drei bis vier Jahren noch Krankheitsaktivität zeigen, sollten die Azathioprintherapie fortsetzen; die symptomfreien Patienten sollten - auch in Anbetracht der Nebenwirkungen und Kosten, die mit einer immunsuppressiven Therapie einhergehen - einen Auslassversuch starten.

5.4 Intraindividuelle Schubinzidenzänderung unter Azathioprin

Eine andere Möglichkeit der Datenanalyse bietet die Betrachtung der Veränderung der intraindividuellen Schubinzidenzen der MC-Patienten vor, unter und nach Absetzen von Azathioprin, vergleiche auch Punkt 4.3, Abbildung 2 und Tabelle 6. Diese Art der Betrachtung wurde bisher in keiner Studie aufgegriffen.

Auch hier ergab sich für die einzelnen Gruppen des Gesamtkollektivs durchweg eine hochsignifikante intraindividuelle Schubinzidenzabnahme in den ersten vier Jahren der Einnahme von AZA im Vergleich zur Schubinzidenz vor Beginn der Azathioprinbehandlung.

Beim Vergleich der intraindividuellen Schubinzidenzänderung zwischen den ersten vier Jahren der Azathioprinbehandlung gegenüber der über vierjährigen Einnahme (n=179) zeigte sich abermals eine hochsignifikante Schubinzidenzabnahme. Dies belegt, dass durch eine über vierjährige Azathioprinmedikation eine weitere Schubinzidenzsenkung erreicht wird und somit einen therapeutischen Gewinn darstellt.

Der Abbruch der Azathioprinmedikation führte in keiner der Patientengruppen (unter drei Jahre, drei bis vier Jahre und über vier Jahre behandelt) zu einer Reaktivierung der Entzündung.

Somit lässt auch die Datenanalyse über den Weg der intraindividuellen Schubinzidenzen den Schluss zu, dass Patienten, die nach drei bis vier Jahren Azathioprineinnahme ohne Steroidbedarf symptomfrei sind, einen Absetzversuch machen können und Patienten, die nach drei bis vier Jahren der Azathioprineinnahme noch Krankheitsaktivität oder Steroidbedarf zeigen, die Azathioprinmedikation fortsetzen sollten.

5.5 Einfluss der Lokalisation der Entzündung

MC ist eine Erkrankung, die sich im gesamten Magen-Darm-Trakt manifestieren kann, hauptsächlich jedoch im terminalen Ileum und im Colon. Es ist bislang unklar, in wie weit die unterschiedlichen Befallsmuster eigenständige Entitäten widerspiegeln. Bisherige Therapiestudien haben, wahrscheinlich aufgrund zu geringer Fallzahlen, keine Stratifizierung hinsichtlich des intestinalen Befallsmusters durchgeführt, zumal in vielen Fällen Mischformen vorliegen. In unserem Gesamtkollektiv von 818 Patienten mit MC ließen sich 157 Patienten mit reinem Colonbefall und 102 Patienten mit reinem Dünndarmbefall identifizieren, siehe Punkt 4.4 und Tabelle 7. Diese Fallzahlen ermöglichten für eine Reihe von Aspekten eine statistische Subgruppenanalyse.

Die MC-Patienten mit reinem Colonbefall zeigten in allen drei Untergruppen - der weniger als drei Jahre, der drei bis vier Jahre und der über vier Jahre Behandelten - eine signifikante Abnahme der Schubinzidenzen unter Azathioprin.

Die Betrachtung des Verlaufs der Schubinzidenzen in den ersten vier Jahren der Azathiopringabe gegenüber der länger als vier Jahre fortgeführten Azathioprineinnahme zeigte für die MC-Gruppen mit isoliertem Colonbefall gegenüber dem Gesamtkollektiv aller MC-Patienten (also mit Befall mehrerer Lokalisationen) Unterschiede in der Schubinzidenz. Zwar konnte in der Gruppe der Patienten mit isoliertem Colonbefall auch eine im Trend abnehmende Schubinzidenz festgestellt werden, allerdings erreichte diese Schubinzidenzsenkung keine statistische Signifikanz, wohingegen sich beim MC-Gesamtkollektiv bei oben genanntem Vergleich eine hoch signifikante Schubinzidenzsenkung ergab.

Die Schubinzidenz nach Absetzen von Azathioprin blieb in der Gruppe der Patienten mit isoliertem Colonbefall für die Untergruppen (<3 und >4 Jahre) bei nahezu 0,00, lediglich in der Gruppe der drei bis vier Jahre mit Azathioprin Therapierten kam es zu einer im Trend leicht erhöhten Schubinzidenz, die allerdings ebenfalls nicht statistisch signifikant war. Ein nahezu ähnliches Verhalten ergab sich für das MC-Gesamtkollektiv.

Aus der Beobachtung des Schubverhaltens unter Langzeit-Azathioprineinsatz bei MC-Patienten mit reinem Colonbefall kann geschlussfolgert werden, dass auch diese Patienten durchaus von einer Azathiopringabe zur Remissionserhaltung profitieren, was sich durch die signifikanten Schubinzidenzabnahmen in den ersten vier Jahren der Azathiopringabe belegen lässt. Im Gegensatz zum MC-Gesamtkollektiv ergab die über vier Jahre fortgeführte Azathiopringabe keine signifikante Schubinzidenzabnahme mehr. Hieraus könnte abgeleitet werden, dass für Patienten mit reinem Colonbefall, welche nach drei bis vier Jahren noch Entzündungsaktivität zeigen, die aus unseren Daten abgeleitete Empfehlung, die immunsuppressive Therapie mit Azathioprin fortzusetzen, nicht gilt. Das bedeutet, dass man Patienten mit einem reinen Colonbefall auf jeden Fall einen Auslassversuch empfehlen sollte. Dies ist eine neue Erkenntnis, die auch im Widerspruch zu den aktuellen Daten von Lemann et al. steht und nur durch unsere Subgruppenanalyse möglich wurde.

Verfolgt man unter Punkt 4.4.2 die Darstellung des Schubverlaufs der Patienten mit reinem Dünndarmbefall unter Langzeit-Azathiopringabe, so lassen sich Ähnlichkeiten zum Schubverlauf des Gesamtkollektivs aller MC-Kranken unter Langzeit-AZA-Therapie feststellen: Es kommt in den ersten vier Jahren des Azathioprineinsatzes zu einer signifikanten bis hochsignifikanten Schubinzidenzabnahme. Dies deutet darauf hin, dass auch bei Patienten mit isoliertem Dünndarmbefall Azathioprin zur Remissionsinduktion geeignet ist.

Im Unterschied zur Gruppe der Patienten mit reinem Colonbefall, aber im Einklang mit dem MC-Gesamtkollektiv, zeigt sich für die über vier Jahre fortgeführte Azathioprintherapie eine signifikante Schubinzidenzabnahme gegenüber der bis zu vier Jahren durchgeführten AZA-Medikation. Hieraus lässt sich statistisch fundiert ableiten, dass die Patienten, welche nach vier Jahren noch Schubaktivität zeigen, die immunsuppressive Medikation mit Azathioprin fortsetzen sollten, da sich dadurch eine weitere Schubinzidenzsenkung erreichen lässt. Patienten, die sich nach vier Jahren in Remission befinden, sollten hingegen einen Auslassversuch tätigen.

Nach Abbruch der immunsuppressiven Azathioprintherapie kam es für die Patienten mit reinem Dünndarmbefall in allen Gruppen zu keiner weiteren signifikanten Schubinzidenzzunahme. Da sich für die Zeit nach Azathiopringabe nur noch sehr kleine Fallzahlen ergaben, ist zu diesem Betrachtungspunkt keine sinnvolle statistische Aussage möglich und weitere Studien mit höheren Fallzahlen sollten folgen, um aussagekräftige Ergebnisse ableiten zu können.

5.6 Operationen

80% der MC-Patienten werden aufgrund krankheitsspezifischer Komplikationen wie Fisteln, Stenosen und Abszesse im Laufe ihres Lebens ein oder mehrfach operiert. Azathioprin dient, da es die Krankheitsremission induziert und erhält, somit auch indirekt der Vermeidung von Operationen, die aus oben genannten Komplikationen resultieren.

Die Frage, ob Azathioprin im Langzeiteinsatz tatsächlich die Anzahl Crohn-typischer Operationen - und somit deren Inzidenz - senkt, wurde nach unserem Kenntnisstand bisher in keiner Studie aufgegriffen.

Eine von Cosnes et al im Jahre 2005 veröffentlichte Studie kam zu der Schlussfolgerung, dass die Einnahme von Immunsuppressiva (Azathioprin und Methotrexat) keine signifikante Verringerung chirurgischer Interventionen oder intestinaler Komplikationen mit sich bringt (Cosnes *et al.*, 2005). Andere Studien hingegen, welche den postoperativen Effekt einer Azathioprintherapie untersuchten, kamen zu der Schlussfolgerung, dass die postoperative Rezidivrate unter Therapie mit Azathioprin oder anderen Immunsuppressiva geringer ist als bei denjenigen Patienten, die keine immunsuppressive Therapie erhielten; somit sollten Immunsuppressiva postoperativ als Rezidivprophylaxe eingesetzt werden [(Alves *et al.*, 2004), (Cuillerier *et al.*, 2001), (Myrelid *et al.*, 2006)]. Hieraus kann man indirekt schlussfolgern, dass mit der Abnahme der Krankheitsaktivität auch die Anzahl der operativen Eingriffe sank.

Um die Entwicklung der Operationszahlen/ -inzidenzen unter Langzeit-Immunsuppression mit Azathioprin erstmals näher zu verfolgen, erfolgte in unserer Studie die Auswertung von 685 entsprechenden Patientenakten, siehe auch Punkt 4.5 und Tabellen 10 und 11.

Während des kumulativen Beobachtungszeitraums vor Beginn der Azathioprinbehandlung von 1017,09 Jahren wurden insgesamt 299 Operationen durchgeführt, was einer Gesamt-Operationsinzidenz von 0,29/ Jahr entsprach. Unter Azathiopringabe erfolgten während einer Gesamtbeobachtungszeit von 1899,57 Jahren insgesamt 343 Operationen, woraus sich eine Operationsinzidenz für alle OPs von 0,18/ Jahr berechnen ließ. Nach immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin (Gesamtbeobachtungszeit 382,55 Jahre und 74 Operationen) ließ sich eine Operationsinzidenz von 0,19/ Jahr ermitteln. Die Abnahme der jährlichen Gesamt-Operationsinzidenzen "unter" gegenüber "vor" Beginn der Azathiopringabe erreichte mit $p=0,001$ statistische Signifikanz; die Operationsinzidenzabnahme "nach" versus "vor" Azathioprineinsatz war mit $p=0,000$ sogar hochsignifikant. Des Weiteren war der leichte Anstieg der jährlichen Operationsinzidenzen nach gegenüber unter AZA-Gabe statistisch signifikant.

Mit dem Vergleich der jährlichen Operationsinzidenzen konnten wir nun erstmals zeigen, dass es unter einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin zu einer signifikanten Operationsinzidenzabnahme im Vergleich zur Operationsinzidenz vor Gabe des Immunsuppressivums kam, wobei es nach Absetzen der Azathioprintherapie wieder zu einer leichten, aber statistisch signifikanten Operationsinzidenzzunahme kam.

Die nähere Untersuchung einzelner MC-spezifischer Operationen (siehe Punkte 4.5.1 bis 4.5.5) ergab in den meisten Fällen eine signifikante Operationsinzidenzabnahme "unter" gegenüber "vor" AZA-Einsatz. Nach Absetzen von AZA kam es in einigen Fällen zu einer Zunahme, in anderen aber zu einer Abnahme der Operationsinzidenz, wobei sich keine statistisch signifikanten Änderungen feststellen ließen. Für den Vergleich "nach" versus "vor" AZA-Einsatz konnte in den meisten Fällen auch eine Operationsinzidenzabnahme ermittelt werden - diese war aber statistisch nicht signifikant.

Insgesamt gesehen erreicht der langfristige Einsatz Azathioprins größtenteils eine statistisch signifikante Operationsinzidenzabnahme, wobei sich nach Absetzen des Immunsuppressivums- wenn man die Zahl aller OPs betrachtet- eine minimale, wenn auch statistisch signifikante Operationsinzidenzzunahme im Vergleich zur Zeit unter AZA-Medikation ergab, wohingegen es zu einer statistisch hochsignifikanten OP-Inzidenzabnahme nach gegenüber vor AZA-Gabe kam. Daher bedeutet die Einnahme des Medikaments für den Patienten, wenn man von möglichen Nebenwirkungen des Immunsuppressivums absieht, ein Plus an Lebensqualität durch Vermeidung Crohn-spezifischer Komplikationen und daraus resultierender Operationen. Die lediglich geringe Zunahme der Operationsinzidenz nach Beendigung der im-

munsuppressiven Therapie deutet darauf hin, dass Azathioprin einen nachhaltigen Effekt aufweist.

5.7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Arbeit bestätigen erneut die Wirksamkeit von Azathioprin in der Remissionsinduktion und -erhaltung bei CED. Des Weiteren konnten wir mit unserer Studie erstmals statistisch signifikante Aussagen zum Langzeiteinsatz von Azathioprin treffen. Die bisher unklare Frage, wie lange eine Therapie mit Azathioprin bei Remission bzw. bei noch bestehender Krankheitsaktivität erfolgen sollte, kann anhand unserer Ergebnisse aus dem Verlauf der Schubinzidenzen bzw. der intraindividuellen Änderung der Schubinzidenzen beantwortet werden: Da bei bestehender Krankheitsaktivität der Azathioprineinsatz über vier Jahre hinaus eine weitere hochsignifikante Schubinzidenzabnahme mit sich brachte, erscheint die Fortführung der immunsuppressiven Therapie im Falle einer Krankheitsaktivität sinnvoll. Auch nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie kam es zu keiner Schubinzidenzzunahme - dies spricht dafür, dass das Absetzen von Azathioprin zu keiner Reaktivierung des Crohns führte. Hieraus kann die Empfehlung abgeleitet werden, dass bei vollständiger klinischer Remission nach vier Jahren ein Absetzversuch gemacht werden kann, bei noch bestehender Krankheitsaktivität dagegen eine Fortführung der Therapie sinnvoll ist. Gesondert zu betrachten sind allerdings MC-Patienten mit reinem Colonbefall; bei ihnen konnte keine weitere Verringerung der Krankheitsaktivität durch Fortführung der Therapie über vier Jahre hinaus gezeigt werden, so dass hier ein Auslassversuch auf jeden Fall gerechtfertigt erscheint.

Die Beobachtung der kumulativen Operationsinzidenzen unter Langzeit-AZA-Gabe verdeutlichte, dass die Einnahme von Azathioprin signifikant die Operationsinzidenz im Vergleich zur Zeit vor AZA-Einnahme senkte.

6 Zusammenfassung

MC und CU sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen, die sich häufig im jungen Alter manifestieren, einen schubweisen Verlauf nehmen und als nicht heilbar gelten. Als Mittel der Wahl zur Remissionserhaltung gilt Azathioprin. Die bisherige Einschätzung, dass nach vier Jahren eine Fortführung der Behandlung nicht mehr sinnvoll ist, basiert auf den Empfehlungen einer monozentrischen retrospektiven Studie mit kleinen Fallzahlen. Alle bisherigen Therapiestudien hatten als Endpunkt die Remission und haben somit die relative Wirksamkeit von Azathioprin, d.h. die Schubinzidenz-senkende Wirkung ohne erzielte Remission, unberücksichtigt gelassen.

Wir haben deshalb diese Fragen im Rahmen einer multizentrischen Studie an insgesamt 1176 Patienten aus 16 Zentren untersucht. Aufgrund des retrospektiven Designs wurde ein Schub als dokumentierte Erhöhung des systemischen Steroidverbrauches definiert. Die Schubinzidenzen wurden dann für die Zeiträume vor Beginn der Azathioprintherapie, währenddessen und nach Beendigung der Behandlung verglichen.

Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Wirksamkeit von Azathioprin auf die Schubinzidenz bei MC. Weitere Fragen betrafen den Einfluss des Befallsmusters (reiner Dünndarm- versus Dickdarmbefall) auf das Ansprechen auf Azathioprin sowie den Einfluss der Azathioprinbehandlung auf die Operationshäufigkeit.

Wir konnten zeigen, dass Azathioprin zu einer signifikanten Abnahme der Schubinzidenz führt. Im Gegensatz zu der bisherigen Empfehlung stellte sich heraus, dass bei noch vorhandener Krankheitsaktivität die Fortführung der Therapie über vier Jahre hinaus zu einer weiteren Abnahme der Schubinzidenz führt. Hieraus lässt sich für Patienten mit Dünndarmbefall oder Dünn- und Dickdarmbefall die Empfehlung ableiten, bei Remission nach vier Jahren einen Absetzversuch zu machen, bei noch vorhandener Krankheitsaktivität - vorausgesetzt, es ist zu einer Verbesserung unter Azathioprin gekommen - die Behandlung jedoch fortzusetzen. Interessanterweise gilt dies nicht für Patienten mit reinem Colonbefall. Bei dieser Patientengruppe sollte auf jeden Fall nach vier Jahren ein Auslassversuch in Betracht gezogen werden.

Azathioprin führte außerdem zu einer signifikanten Abnahme der Operationsinzidenz, die nach Absetzen des Medikaments auf einem niedrigen Niveau blieb.

7 Literaturverzeichnis

1. Adler, D. J. and Korelitz, B. I. (1990). "The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis." *Am J Gastroenterol* **85**: 717-22.
2. Alves, A., Panis, Y., Joly, F., Pocard, M., Lavergne-Slove, A., Bouhnik, Y. and Valleur, P. (2004). "Could immunosuppressive drugs reduce recurrence rate after second resection for Crohn disease?" *Inflamm Bowel Dis* **10**: 491-5.
3. Anstey, A. (1998). "Azathioprine- clinical pharmacology and current indications in autoimmune disorders." *Bio Drugs* **9**: 33-47.
4. Ardizzone, S., Molteni, P., Imbesi, V., Bollani, S., Bianchi Porro, G. and Molteni, F. (1997). "Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis." *J Clin Gastroenterol* **25**: 330-3.
5. Auphan, N., DiDonato, J. A., Rosette, C., Helmberg, A. and Karin, M. (1995). "Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis." *Science* **270**: 286-90.
6. Bach, M. A. and Bach, J. F. (1972). "Activities of immunosuppressive agents in vitro.II. Different timing of azathioprine and methotrexate in inhibition and stimulation of mixed lymphocyte reaction." *Clin Exp Immunol* **11**: 89-98.
7. Bouhnik, Y., Lemann, M., Mary, J. Y., Scemama, G., Tai, R., Matuchansky, C., Modigliani, R. and Rambaud, J. C. (1996). "Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine." *Lancet* **347**: 215-9.
8. Caprilli, R., Carratu, R. and Babbini, M. (1975). "Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report." *Am J Dig Dis* **20**: 115-20.
9. Cosnes, J., Nion-Larmurier, I., Beaugerie, L., Afchain, P., Tiret, E. and Gendre, J. P. (2005). "Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery." *Gut* **54**: 237-41.

10. Cuillerier, E., Lemann, M., Bouhnik, Y., Allez, M., Rambaud, J. C. and Modigliani, R. (2001). "Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a retrospective study." *Eur J Gastroenterol Hepatol* **13**: 1291-6.
11. Del Gaudio, A., Panettiere, P., Marchetti, L., Accorsi, D. and Fuzzi, N. (1999). "The impact of genetics on Crohn's disease." *Hepatogastroenterology* **46**: 784-9.
12. Elion, G. (1969). "The comparative metabolism of Imuran and 6-mercaptopurine in man." *Proc Am Assoc Cancer Res* **21**.
13. Ewe, K., Bottger, T., Buhr, H. J., Ecker, K. W. and Otto, H. F. (1999). "Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group." *Eur J Gastroenterol Hepatol* **11**: 277-82.
14. Fraser, A. G., Orchard, T. R. and Jewell, D. P. (2002). "The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review." *Gut* **50**: 485-489.
15. Fuss, I. J., Neurath, M., Boirivant, M., Klein, J. S., de la Motte, C., Strong, S. A., Fiocchi, C. and Strober, W. (1996). "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* **157**: 1261-70.
16. Gasche, C., Scholmerich, J., Brynskov, J., D'Haens, G., Hanauer, S. B., Irvine, E. J., Jewell, D. P., Rachmilewitz, D., Sachar, D. B., Sandborn, W. J. and Sutherland, L. R. (2000). "A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998." *Inflamm Bowel Dis* **6**: 8-15.
17. George, J., Present, D. H., Pou, R., Bodian, C. and Rubin, P. H. (1996). "The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6- mercaptopurine." *Am J Gastroenterol* **91**: 1711-4.

18. Gross, M. (2002). Azathioprin in der Gastroenterologie. Gross, M., UNI-Med Verlag Bremen: S.23.
19. Haber, C. J., Meltzer, S. J., Present, D. H. and Korelitz, B. I. (1986). "Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* **91**: 982-6.
20. Hawthorne, A. B., Logan, R. F., Hawkey, C. J., Foster, P. N., Axon, A. T., Swarbrick, E. T., Scott, B. B. and Lennard-Jones, J. E. (1992). "Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis." *Br Med J* **305**: 20-2.
21. Hay, J. W. and Hay, A. R. (1992). "Inflammatory bowel disease: costs-of-illness." *J Clin Gastroenterol* **14**: 309-17.
22. Hildner, K., Marker-Hermann, E., Schlaak, J. F., Becker, C., Germann, T., Schmitt, E., Meyer zum Buschenfelde, K. H. and Neurath, M. F. (1998). "Azathioprine, mycophenolate mofetil, and methotrexate specifically modulate cytokine production by T cells." *Ann N Y Acad Sci* **859**: 204-7.
23. Holtmann, M. and Neurath, M. F. (2004). *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Hoffmann, J. C., Thieme, Stuttgart: S. 28- 44.
24. Holzheimer, R. G., Molloy, R. G. and Wittmann, D. H. (1995). "Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease." *Eur J Surg* **161**: 129-35.
25. Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cezard, J. P., Belaiche, J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, C. A., Gassull, M., Binder, V., Finkel, Y., Cortot, A., Modigliani, R., Laurent-Puig, P., Gower-Rousseau, C., Macry, J., Colombel, J. F., Sahbatou, M. and Thomas, G. (2001). "Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease." *Nature* **411**: 599-603.
26. Jewell, D. P. and Truelove, S. C. (1974). "Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial." *Br Med J* **4**: 627-30.

27. Kirk, A. P. and Lennard-Jones, J. E. (1982). "Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis." *Br Med J* **1**;284: 1291-2.
28. Kirschner, B. S. (1998). "Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* **115**: 813-21.
29. Krynetski, E. Y., Tai, H. L., Yates, C. R., Fessing, M. Y., Loennechen, T., Schuetz, J. D., Relling, M. V. and Evans, W. E. (1996). "Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms." *Pharmacogenetics* **6**: 279-90.
30. Lamers, C. B., Griffioen, G., van Hogezaand, R. A. and Veenendaal, R. A. (1999). "Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease." *Scand J Gastroenterol Suppl* **230**: 111-5.
31. Lemann, M., Mary, J. Y., Colombel, J. F., Duclos, B., Soule, J. C., Lerebours, E., Modigliani, R. and Bouhnik, Y. (2005). "A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine." *Gastroenterology* **128**: 1812-8.
32. Lennard, L., Van Loon, J. A. and Weinshilboum, R. M. (1989). "Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism." *Clin Pharmacol Ther* **46**: 149-54.
33. Loftus, E. V., Jr. (2004). "Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences." *Gastroenterology* **126**: 1504-17.
34. Ludwig, D. and Stange, E. F. (1999). "Efficacy of azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: prospective one-year follow-up study. German Imurek Study Group." *Z Gastroenterol* **37**: 1085-91.
35. Markowitz, J., Rosa, J., Grancher, K., Aiges, H. and Daum, F. (1990). "Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease." *Gastroenterology* **99**: 1347-51.

36. Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M. and Binder, V. (1994). "Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease." *Gut* **35**: 360-2.
37. Myrelid, P., Svarm, S., Andersson, P., Almer, S., Bodemar, G. and Olaison, G. (2006). "Azathioprine as a postoperative prophylaxis reduces symptoms in aggressive Crohn's disease." *Scand J Gastroenterol* **41**: 1190-5.
38. Neurath, M. F., Finotto, S. and Glimcher, L. H. (2002). "The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity." *Nat Med* **8**: 567-73.
39. Ogura, Y., Inohara, N., Benito, A., Chen, F. F., Yamaoka, S. and Nunez, G. (2001). "Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB." *J Biol Chem* **276**: 4812-8.
40. Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G. H. and Sutherland, L. R. (1995). "Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis." *Ann Intern Med* **123**: 132-42.
41. Podolsky, D. K. (2002). "The current future understanding of inflammatory bowel disease." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **16**: 933-43.
42. Present, D. H., Korelitz, B. I., Wisch, N., Glass, J. L., Sachar, D. B. and Pasternack, B. S. (1980). "Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study." *N Engl J Med* **302**: 981-7.
43. Present, D. H., Meltzer, S. J., Krumholz, M. P., Wolke, A. and Korelitz, B. I. (1989). "6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity." *Ann Intern Med* **111**: 641-9.
44. Reinshagen, M. (2004). *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Hoffmann, J. C., Thieme, Stuttgart: S. 58- 71.
45. Rosenberg, J. L., Wall, A. J., Levin, B., Binder, H. J. and Kirsner, J. B. (1975). "A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis." *Gastroenterology* **69**: 96-9.

46. Rughtveit, J., Brandtzaeg, P., Halstensen, T. S., Fausa, O. and Scott, H. (1994). "Increased macrophage subset in inflammatory bowel disease: apparent recruitment from peripheral blood monocytes." *Gut* **35**: 669-74.
47. Russel, M. G., Volovics, A., Schoon, E. J., van Wijlick, E. H., Logan, R. F., Shivananda, S. and Stockbrugger, R. W. (1998). "Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group." *Inflamm Bowel Dis* **4**: 182-6.
48. Rutgeerts, P., Lofberg, R., Malchow, H., Lamers, C., Olaison, G., Jewell, D., Danielsson, A., Goebell, H., Thomsen, O. O., Lorenz-Meyer, H. and et al. (1994). "A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease." *N Engl J Med* **331**: 842-5.
49. Sandborn, W., Sutherland, L., Pearson, D., May, G., Modigliani, R. and Prantera, C. (2000). "Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease." *Cochrane Database Syst Rev* CD000545.
50. Sandborn, W. J. and Feagan, B. G. (2003). "Review article: mild to moderate Crohn's disease--defining the basis for a new treatment algorithm." *Aliment Pharmacol Ther* **18**: 263-77.
51. Schreiber, S. (2004). *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Hoffmann, J. C., Thieme, Stuttgart: S. 22- 26.
52. Schreiber, S., Heinig, T., Panzer, U., Reinking, R., Bouchard, A., Stahl, P. D. and Raedler, A. (1995). "Impaired response of activated mononuclear phagocytes to interleukin 4 in inflammatory bowel disease." *Gastroenterology* **108**: 21-33.
53. Schutz, E., Gummert, J., Armstrong, V. W., Mohr, F. W. and Oellerich, M. (1996). "Azathioprine pharmacogenetics: the relationship between 6-thioguanine nucleotides and thiopurine methyltransferase in patients after heart and kidney transplantation." *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **34**: 199-205.

54. Shanahan, F. (2002). "Crohn's disease." *Lancet* **359**: 62-9.
55. Snow, J. L. and Gibson, L. E. (1995). "The role of genetic variation in thiopurine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients." *Arch Dermatol* **131**: 193-7.
56. Sood, A., Midha, V., Sood, N. and Avasthi, G. (2003). "Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis." *Indian J Gastroenterol* **22**: 79-81.
57. Stange, E. F., Schreiber, S., Raedler, A., Stallmach, A., Scholmerich, J., Loeschke, K., Starlinger, M., Fischbach, W. and Caspary, W. F. (1997). "[Therapy of Crohn diseases--results of a Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases]." *Z Gastroenterol* **35**: 541-54.
58. ten Berge, R. J., Schellekens, P. T., Surachno, S., The, T. H., ten Veen, J. H. and Wilmink, J. M. (1981). "The influence of therapy with azathioprine and prednisone on the immune system of kidney transplant recipients." *Clin Immunol Immunopathol* **21**: 20-32.
59. Tiede, I., Fritz, G., Strand, S., Poppe, D., Dvorsky, R., Strand, D., Lehr, H. A., Wirtz, S., Becker, C., Atreya, R., Mudter, J., Hildner, K., Bartsch, B., Holtmann, M., Blumberg, R., Walczak, H., Iven, H., Galle, P. R., Ahmadian, M. R. and Neurath, M. F. (2003). "CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes." *J Clin Invest* **111**: 1133-45.
60. Timmer, A., Breuer-Katschinski, B. and Goebell, H. (1999). "Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany." *Inflamm Bowel Dis* **5**: 79-84.

8 Anhang

Erhebungsbogen Morbus Crohn

Klinik:	Laufende Nummer:
Patientenname:	Patientennummer:
Geburtsdatum:	Geschlecht: m <input type="radio"/> w <input type="radio"/>
Gewicht: kg	Größe: cm

1. 1.1 Datum der Erstdiagnose :

1.2 Alter bei Erstdiagnose : Jahre

2. Lokalisation der Entzündung :

	Ja	Nein
a) Colon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) Dünndarm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) Oberer GIT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Sonstige	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Vorhandensein von Fisteln Ja Nein

wenn ja, Lokalisation:

	Ja	Nein
a) perianal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b) enterocutan (außer perianal)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c) intraabdominell	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) sonstige Lokalisationen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Verlauf vor der Immunsuppression mit Azathioprin:

Ja Nein

4.1 Operation

wenn ja:

Datum/ Monate nach Erstdiagnose

	Ja	Nein	
a) Ileocecalresektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____ / _____
b) Fistel-Operation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____ / _____
c) Perityphlitischer Abszess	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____ / _____
d) Colonteilresektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____ / _____
e) Jejunumteilresektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	_____ / _____

- f) Anus praeter-Operation O O _____ / _____
g) Sonstige Operationen O O _____ / _____

4.2 Anzahl der Schübe vor Immunsuppression mit Azathioprin:

4.3 Gesamtdauer der Schübe vor Immunsuppression mit Azathioprin:

5. Anzahl der Infekte unter Azathioprinbehandlung, die einen stationären Aufenthalt notwendig machten:

6. Beginn der Verlaufskontrolle:

7. 7.1 Therapieverlauf vor dem Einsatz von Azathioprin:

Schub bzw. Remission

- _____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____

7.2 Verlauf Dosis/ Tag von Prednisolonäquivalent:

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |
| _____ mg von _____ bis _____ | _____ mg von _____ bis _____ |

7.3 Kumulative Gesamtdosis Prednisolonäquivalent: _____ mg

8. **Unterbrechung(en)** der Verlaufskontrolle vor dem Einsatz von Azathioprin:

Ja O Nein O **wenn ja :**

von _____ bis _____ von _____ bis _____

von _____ bis _____ von _____ bis _____

9. Krankheitsdauer bis zum Einsatz von Azathioprin in Monaten:

10. 10.1 Datum des Einsatzes von Azathioprin:

10.2 Zeitspanne zwischen OP und dem Einsatz von Azathioprin in Monaten:

11. Indikation des Einsatzes von Azathioprin:

	Ja	Nein
a) Steroidrefraktarität	O	O
b) Steroidabhängigkeit	O	O
c) Postoperative Immunsuppression	O	O
d) Remissionserhaltung	O	O

12. 12.1 Dauer der Behandlung mit Azathioprin in Monaten:

12.2 Dauer bis Erreichen der primären Remission unter dem Einsatz von Azathioprin in Monaten:

12.3 Dauer der primären Remission unter dem Einsatz von Azathioprin:

13. Erneuter Schub nach Remission unter dem Einsatz von Azathioprin

Ja O Nein O

wenn ja:

13.1 Dauer der primären Remission unter dem Einsatz von Azathioprin: _____

13.2 Gesamtanzahl der Schübe unter dem Einsatz von Azathioprin: _____

13.3 Gesamtdauer der Schübe unter dem Einsatz von Azathioprin: _____

13.4 Anzahl der Schübe nach 4 Jahren unter dem Einsatz von Azathioprin: _____

13.5 Gesamtdauer der Schübe nach 4 Jahren unter dem Einsatz von Azathioprin: _____

14. 14.1 Therapieverlauf **unter** dem Einsatz von Azathioprin:

Schub bzw. Remission

_____ von _____ bis _____

_____ von _____ bis _____

_____ von _____ bis _____

_____ mg von _____ bis _____ _____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____ _____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____ _____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____ _____ mg von _____ bis _____

17.2 Kumulative Gesamtdosis von Azathioprin: _____ mg

18. Abbruch der Azathioprinbehandlung Ja O Nein O

18.1 wenn ja, Grund für Abbruch:

- | | Ja | Nein |
|---|----|------|
| a) Patientenwunsch | O | O |
| b) Nebenwirkungen | O | O |
| - Knochenmarkstoxizität | O | O |
| - Hepatotoxizität | O | O |
| - Allergische Pankreatitis | O | O |
| - Sonstiges | O | O |
| c) geplante/ bestehende Schwangerschaft | O | O |
| d) ärztliches Ermessen | O | O |

18.2 Anzahl der Schübe nach Abbruch der Behandlung mit Azathioprin:

18.3 Gesamtdauer der Schübe nach Abbruch der Azathioprinbehandlung:

18.4 Therapieverlauf **nach** Abbruch der Behandlung mit Azathioprin:

Schub bzw. Remission

_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____
_____ von _____ bis _____

18.5 Verlauf Dosis/ Tag von Prednisolonäquivalent:

_____ mg von _____ bis _____ _____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____ _____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____ _____ mg von _____ bis _____

_____ mg von _____ bis _____	_____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____	_____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____	_____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____	_____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____	_____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____	_____ mg von _____ bis _____
_____ mg von _____ bis _____	_____ mg von _____ bis _____

18.6 Kumulative Gesamtdosis Prednisolonäquivalent nach Abbruch der Azathioprinbehandlung: _____ mg

18.7 **Unterbrechung(en)** der Verlaufskontrolle nach Abbruch der Azathioprinbehandlung:

Ja Nein **wenn ja:**

von _____ bis _____	von _____ bis _____
von _____ bis _____	von _____ bis _____

Lebenslauf

Am 16.03.1979 wurde ich als Tochter von Dr. Katharina Rainer, geborene Frank, und Dr. Bernhard Rainer in Pinneberg geboren. Von 1985 bis 1989 besuchte ich die Grundschule in Kleinkarlbach, einem Ort an der deutschen Weinstraße. Anschließend, von 1989 bis 1998, war ich Schülerin des Leininger-Gymnasiums in Grünstadt, an dem ich im Juni 1998 mein Abitur bestand.

Zum Sommersemester 1999 immatrikulierte ich mich an der Universität Mainz für den Studiengang Medizin. Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich im März 2001. Das erste Staatsexamen bestand ich im März 2002, das zweite Staatsexamen im September 2004. Im Oktober 2004 begann ich das erste Tertial des praktischen Jahres in der Augenheilkunde im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier, das zweite Tertial verbrachte ich in der Chirurgie im Krankenhaus Pourtalès et Providence in Neuchâtel in der französischen Schweiz, das dritte Tertial absolvierte ich in der Inneren Abteilung im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier. Das dritte Staatsexamen legte ich im Oktober 2005 ab und beendete damit mein Medizinstudium. Die Approbation als Ärztin erhielt ich im Oktober 2005.

Ab Januar 2006 begann ich meine Assistenzarztausbildung in der Augenklinik des Klinikums Bremen Mitte in Bremen.

Bremen, den 10.12.2007