

Welche Rolle spielen die klassischen Immunsuppressiva in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen?

Trotz großer Anstrengungen ist es bis heute nicht gelungen, die Ursache der chronisch entzündlicher Darmerkrankungen aufzuklären. Ob der Morbus Crohn oder die Colitis ulcerosa durch Vererbungsmerkmale, Viren, Bakterien, Nahrungsbestandteile, Umwelteinflüsse oder durch eine Kombination mehrerer Faktoren hervorgerufen wird, ist nicht endgültig geklärt. Somit ist eine kausale, d.h. gegen die Ursache(n) gerichtete Therapie, zurzeit nicht verfügbar. Die aktuellen Behandlungsstrategien bei CED basieren auf großen klinischen Studien, in denen ihre Erfolge und Misserfolge dokumentiert wurden. Bei diesen Therapien soll die überschießende Entzündung durch die Unterdrückung der krankhaften Entzündungsreaktion wieder ins Gleichgewicht gebracht werden.

**Prof. Dr.
Andreas Stallmach**
Homburg/Saar

Hauptindikationen für den Einsatz von Immunsuppressiva sind der therapierefraktäre Verlauf und die Steroidabhängigkeit

Die medikamentöse Behandlung des akuten Schubes beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa greift im Wesentlichen auf Cortisonpräparate zurück (siehe dazu den Beitrag von G. Rogler). Bei einigen Patienten reichen diese Medikamente aber nicht aus, um den Entzündungsprozess im Darm zu unterdrücken („kortisonrefraktäre Verläufe“), oder es kommt bei Reduktion der Kortisondosis zum Rückfall („Kortisonabhängigkeit“). Hier müssen andere „immunsupprimierende“ Medikamente eingesetzt werden. Zu diesen Medikamenten gehören u.a. Azathioprin, Methotrexat und Ciclosporin A/FK506. Da diese Medikamente beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa unterschiedlich wirken, werden im ersten Abschnitt

die Medikamente mit ihren Wirkungen und Nebenwirkungen vorgestellt und im zweiten Teil des Beitrages der Stellenwert dieser Substanzen in der Therapie erläutert. Aufgrund der notwendigen Umfangsbeschränkung des Textes sei zusätzlich auf die sehr guten Patienteninformationen des Kompetenznetzwerkes „Darmerkrankungen“ (www.kompetenznetz-ced.de) zu diesem Thema hingewiesen. Hier werden Nebenwirkungen der Medikamente und die notwendigen Kontrollen dargestellt.

Azathioprin

Azathioprin wird im Körper in 6-Mercaptopurin, die eigentliche Wirksubstanz umgewandelt. 6-Mercaptopurin und seine Stoffwechselprodukte wirken als falsche Bausteine in der Nukleinsäuresynthese. Nukleinsäuren sind die wichtigsten Bestandteile des Zellwachstums. Die Hauptwirkung von Azathioprin besteht darin, dass es die Zellteilung von immunkompetenten Zellen im Organismus hemmt bzw. diese Zellen absterben. Die Nebenwirkungen von Azathioprin lassen sich in so genannte allergische Nebenwirkungen und Nebenwirkungen, die aus der Wachstumshemmung von Zellen resultieren, erklären. Besondere Bedeutung besitzt die Knochenmarkstoxizität mit Veränderungen des Blutbildes (erniedrigte Zahl von weißen Blutkörperchen (= Leukopenie bzw. Agranulozytose), Blutplättchen oder auch roten Blutkörperchen). Insbesondere wegen dieser Nebenwirkung müssen regelmäßige Laborkontrollen anfangs wöchentlich, später alle 4 Wochen und schließlich alle 12 Wochen durchgeführt werden.

Nebenwirkungen der Azathioprin / 6-MP Therapie	
Infektionen (Immunsupp.)	0% - 7,3% - 12%
Bauchspeicheldrüsenentzündung	0% - 1,3% - 21%
Knochenmarksschädigung mit Leukopenie, Thrombopenie oder Anämie	0% - 1,7 - 7,1%
allergische Reaktionen (Fieber, Muskelschmerzen, Hautveränderungen)	0% - 2,0% - 5,1%
Leberentzündung	0% - 1,2% - 8%
Tumorrisiko	?

Tabelle 2

Methotrexat

Methotrexat (MTX) wurde erstmals Anfang der 50ziger Jahre bei Entzündungen eingesetzt. Der genaue Wirkungsmechanismus bei entzündlichen Erkrankungen ist nicht ausreichend geklärt. Wahrscheinlich hemmt MTX neben der Zellteilung auch die Freisetzung von Botenstoffen der Entzündung. Als zusätzlicher Wirkungsmechanismus wird eine Hemmung der Einwanderung von Entzündungszellen aus dem Blut in entzündlich-veränderte Gewebe postuliert. Die Nebenwirkungen von MTX sind gut bekannt. Zusammenfassend wird bei der Therapie mit MTX eine mittlere Abbruchrate von ca. 14% angegeben. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen stehen im Vordergrund, können wohl durch die parallele Gabe von Folsäure vermindert werden. Diese treten mit einer Häufigkeit von 50 - 70% auf. Auch muss bei ca. 10% der mit MTX behandelten Patienten mit Durchfällen (Diarrhöen) gerechnet werden, eine Nebenwirkung, die Patienten mit CED als besonders störend empfinden. Bei ca. 70% der Behandelten ist innerhalb der ersten drei Jahre mit Erhöhungen der Leberenzyme zu rechnen, die in ca. 5-10% der Fälle zum Therapieabbruch führen. Allgemein wird empfohlen, dass bei einer Langzeittherapie und Vorliegen anderer Risikofaktoren bzw. Hinweise auf Leberschädigungen nach einer kumulativen Dosis von 1,5 bis 2,0 g eine Leberbiopsie durchgeführt werden soll.

Ciclosporin A (CsA) / FK 506

CsA ist ein aus 11 Aminosäuren bestehendes Eiweißmolekül, das ursprünglich aus einem Pilz isoliert wurde und seit 1980 synthetisch hergestellt wird. CsA hemmt die Freisetzung von Zytokinen (Botenstoffe der Entzündung), die die Vermehrung von Helferzellen fördern. Mit Tacrolimus (FK506), einem Makrolidantibiotikum, steht ein weiteres Immunsuppressivum zur Verfügung, welches erfolgreich in der Therapie von Abstoßungsreaktionen bei organtransplantierten Patienten eingesetzt wurde. Takrolimus entfaltet seinen Wirkungsmechanismus auf ähnliche Weise wie CsA. Bei hohen Dosierungen von CsA treten häufig Gefühlsstörungen, Bluthochdruck, vermehrte Körperbehaarung, Krampfanfälle und Nierenfunktionsstörungen bis zum Verlust der Nierenfunktion auf. Besonders gefürchtet ist jedoch das Auftreten von potentiell lebensgefährlichen Infektionen.

Wichtige Informationen vor Einleitung einer immunsuppressiven Behandlung

- Beschreibung der Art, Ausdehnung, Aktivität und Komplikationen der Erkrankung
- Ausschluss von anderen akuten Erkrankungen (z.B. infektiöse Enteritiden, Tuberkulose)
- Einordnung der bisherigen Therapieeffekte und -nebenwirkungen
- Beschreibung von Mangelzuständen
- Ausschluss chirurgischer Indikationen (z.B. narbige Stenosen)

Tabelle 1:

Vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie müssen bestimmte Informationen vorliegen

Sicher sind die oben angeführten Immunsuppressiva auch bei vielen DCCV-Mitgliedern eingesetzt worden. Bei der Bewertung der Präparate dürfen jedoch nicht Einzelfälle, ob mit positivem oder negativem Behandlungserfolg, im Mittelpunkt stehen. Vielmehr müssen wir uns bei der Beantwortung der eingangs gestellten Frage auf große kontrollierte Studien stützen. Diese bilden auch die Basis für Therapieempfehlungen der Konsensuskonferenzen zur Behandlung der CED. Grundsätzlich sollten vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit CED die in Tabelle 1 aufgeführten Informationen bekannt sein:

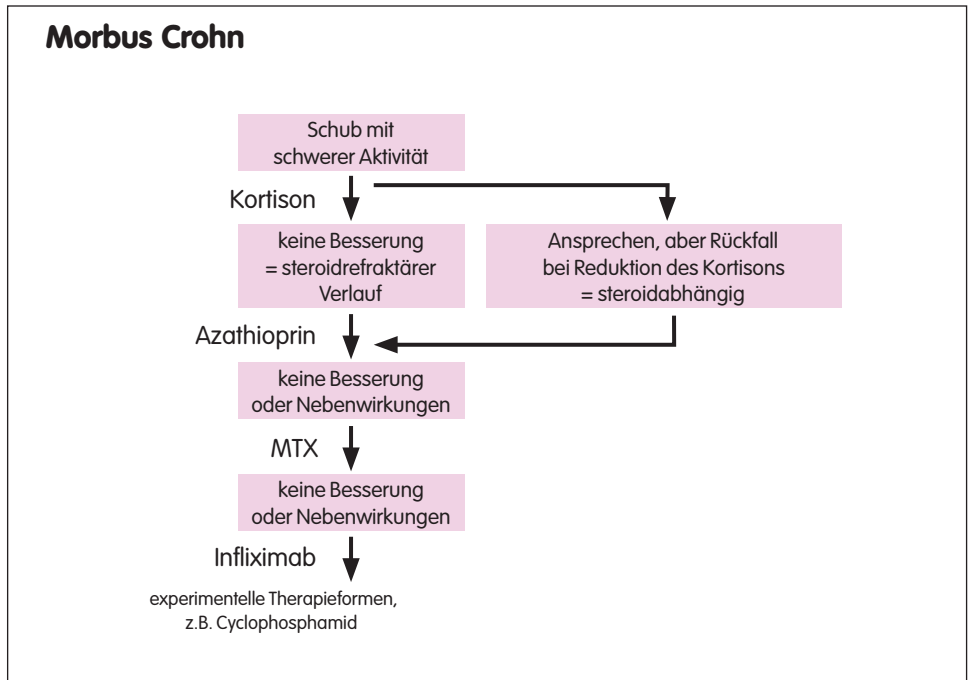
Therapie des Morbus Crohn mit Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin

Azathioprin wurde bereits Ende der 60ziger Jahre in der Therapie von CED eingesetzt. Basierend auf positiven Einzelfallberichten sind verschiedene kontrollierte Studien durchgeführt worden. Es zeigte sich, dass bei ausreichender Dosierung (2,5 mg pro kg Körpergewicht) und ausreichend langer Therapiedauer (mindestens 6 Monate) bei Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf oder Steroidabhängigkeit eine entscheidende Besserung erreicht werden kann. Bei Patienten mit Steroidabhängigkeit kann zwar bei ausreichender Dosierung (meist über der so genannten „Cushingschwelle“, d.h. der Grenzdosis, deren Überschreitung zu äußerlich sichtbaren Veränderungen führt) eine Remission erreicht werden; die Nebenwirkungen

dieser Therapie sind aber so ausgeprägt, dass sie auf Dauer nicht zu akzeptieren sind. In diesen Fällen kann durch den Einsatz von Azathioprin in ca. 70% der Fälle ein Steroideinspareffekt ausgelöst werden. Auch im akuten Schub bei Nicht-Ansprechen auf Kortison bessert Azathioprin in großer Häufigkeit den Krankheitsverlauf. Kommt es nach Einleitung einer Therapie mit Azathioprin/6-MP zu einer Remission, sollte diese Therapie langfristig fortgeführt werden. So konnte nachgewiesen werden, dass auch noch nach 3-4 Jahren der Remission Patienten von der Azathioprinmedikation profitieren.

Therapie des Morbus Crohn mit MTX

In unkontrollierten Studien folgte aus der Gabe von MTX (25 mg i.m. einmal pro Woche) eine Abschwächung der Krankheitsaktivität. Dabei zeigte sich insbesondere eine signifikante Besserung des endoskopischen Bildes. In einer großen prospektiven Doppelblindstudie wurde die Wertigkeit von MTX (25 mg i. m. einmal pro Woche) im Vergleich zu Plazebo bei Patienten mit chronisch aktivem Morbus Crohn und Steroidabhängigkeit



überprüft. Nach Abschluß der Studie befanden sich signifikant mehr Patienten aus der MTX-Gruppe in Remission als aus der Placebogruppe (39,4% vs. 19,1%). Patienten, bei denen eine hochdosierte Kortison-Therapie zur Beherrschung der Krankheitsaktivität notwendig war, profitierten von der MTX-Medikation stärker als Patienten mit niedriger Kortisondosis (< 20 mg/Tag). Eine Folgestudie konnte nachweisen, dass MTX bei Patienten, die auf die Initialtherapie ansprachen weitere Rezidive in einer Dosis von 15 mg pro Woche verhindern kann.

Therapie des Morbus Crohn mit CsA

Eine Doppelblind-durchgeführte Studie zu CsA bei Patienten mit einem schweren akutem Schub bei Morbus Crohn wurde bereits 1989 veröffentlicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass CsA einen positiven Effekt hat. Diese Schlussfolgerung ist jedoch nicht ohne Widerspruch geblieben. Auch zeigte die Nachbeobachtung der Patienten für neun weitere Monate, dass die dreimonatige Behandlung mit CsA keinen positiven Einfluss auf den weiteren Verlauf der Grunderkrankung hatte. Neben der Wirkung von CsA im akuten Schub bei Morbus Crohn wurde in zwei großen Studien der Einfluss einer Langzeittherapie mit CsA auf die Rückfallrate bei Patienten mit Morbus Crohn untersucht. In beiden Studien konnte die vermutete positive Wirkung des Medikamentes nicht bestätigt werden. In der Zusammenfassung hat CsA in der Therapie des Morbus Crohn in der Regel keinen Stellenwert.

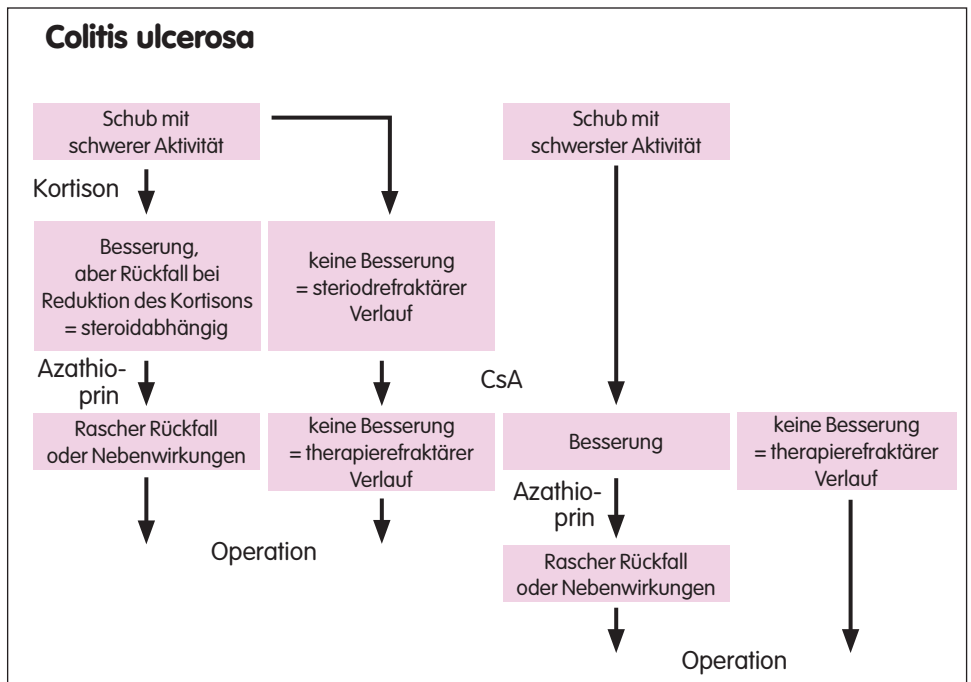
Therapie der Colitis ulcerosa mit Azathioprin / 6-Mercaptopurin

Bei der Colitis ulcerosa sind weniger kontrollierte Studien zur immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin durchgeführt worden als beim Morbus Crohn. Aufgrund dieser Tatsache ist die Basis für die Formulierung allgemein gültiger Therapierichtlinien schwächer. Eine retrospektive Analyse von Patienten mit steroidrefraktären Verläufen zeigt, dass durch Azathioprin (3 mg/kg KG) in ca. 60% der Fälle eine Remission erreicht werden kann. Auch bei Patienten mit chronischer Krankheitsaktivität konnte im Vergleich zu einem Scheinmedikament (Placebo) durch die Medikation mit 2,0 - 2,5 mg/kg KG Azathioprin eine signifikante Besserung des klinischen Bildes und eine Verminderung der Glukokortikoiddosis, die zur Kontrolle der Krankheitsaktivität notwendig war, erreicht werden.

Aufgrund rückschauender (retrospektiver) Auswertungen kann bei Kindern mit Colitis ulcerosa in ebenfalls ca. 60% mit einem Behandlungserfolg gerechnet werden. Unstrittig ist, dass bei Patienten, die auf eine Therapie mit Azathioprin ansprechen und eine Remission erreichen, die Therapie langfristig fortgeführt werden soll. Das Absetzen der Azathioprinmedikation führt bei dieser ausgewählten Patientengruppe in 61% zu einem Rückfall (Rezidiv) im Vergleich zu einer Rezidivrate von 31% bei Fortführung der Therapie.

Therapie der Colitis ulcerosa mit Methotrexat

Ähnlich wie beim Morbus Crohn gibt es auch für Patienten mit Colitis ulcerosa eine große Plazebo-kontrollierte Studie, die die Wirkung von MTX bei Patienten mit chronisch aktiver Colitis ulcerosa untersucht. Es zeigte sich, dass weder für die Remissionshäufigkeit, die Dauer der Remission oder die monatliche Steroiddosis signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden. MTX ist bei der Colitis ulcerosa in der untersuchten Dosierung somit unwirksam.



Therapie der Colitis ulcerosa mit Ciclosporin A / FK 506

CsA wurde bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die an einem schweren bis schwersten akuten Schub erkrankt waren, in verschiedenen Studien untersucht. Hervorzuheben sind die Ergebnisse einer Studie, die 1994 veröffentlicht wurde. Bei dieser Placebo-kontrollierten Untersuchung wurden 20 Patienten mit einem schweren akuten Schub bei Colitis ulcerosa aufgenommen. Alle Patienten zeigten nach einer 7-tägigen Behandlung mit Cortisonpräparaten keine Besserung. Die Patienten, die dann eine CsA-Infusion erhielten, sprachen zum Großteil innerhalb kurzer Zeit (im Mittel nach einer Woche) auf die Therapie an. Im Gegensatz dazu besserte sich bei keinem von 9 Patienten durch eine Placebobehandlung das Befinden. Vier dieser neun Patienten mussten operiert werden. Die anderen fünf Patienten wurden gezielt mit CsA behandelt; auch hier konnte eine Besserung erreicht werden. Somit kann im akuten Schub bei Patienten, deren Befinden sich durch eine Standardtherapie nicht bessert, durch CsA relativ rasch ein Behandlungserfolg erreicht werden.

Wenn auch kein direkter Vergleich zwischen CsA und FK506 im akuten Schub bei Colitis ulcerosa in einer Studie durchgeführt wurde, ist aus den Ergebnissen zur Wirkung von FK506 bei akuter Colitis ulcerosa eine Gleichwertigkeit anzunehmen.

Wann sind nun welche Immunsuppressiva bei CED einzusetzen ?

Eine klare Indikation zum Einsatz von Azathioprin besteht beim therapierefraktären Schub oder steroidabhängigen Verlauf des Morbus Crohn. Kommt es unter dieser Therapie nicht zu einer Remission mit akzeptabler niedriger Kortisondosis (deutlich unter der Cushing-Schwelle) oder treten Nebenwirkungen auf, die das Absetzen der Azathioprin-Medikation notwendig machen, ist MTX als Medikament der zweiten Wahl einzusetzen. Reicht dieses ebenfalls zu Begrenzung der Krankheitsaktivität nicht aus, sind Reservestrategien anzuwenden (siehe dazu den Beitrag von J. Hoffmann) (Abb. 1). Hier besitzt Infliximab seinen Stellenwert. Führt auch diese Therapie nicht zur Besserung, bleiben nur noch experimentelle Therapieformen, wie z. B. Cyclophosphamid (Endoxan®), ein Medikament aus der Rheumatherapie bzw. der Nierenheilkunde.

Bei der Colitis ulcerosa ist im schweren akuten Schub bei Nichtansprechen auf Kortison CsA bzw. FK506 das Medika-

ment der ersten Wahl. Mit Einsetzen der Remission sollte eine Therapie mit Azathioprin aufgenommen werden. Diese Indikation besteht auch bei Patienten bei denen hohe Steroidmengen zur Begrenzung der Krankheitsaktivität notwendig sind (Abb. 2). Insgesamt müssen bei der Betrachtung der Krankheitssituation und den Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie chirurgische Alternativen immer diskutiert werden. Dieses gilt insbesondere für die Colitis ulcerosa.

In der Zusammenfassung besitzen die klassischen Immunsuppressiva ihre Bedeutung in der Begrenzung der Kortisondosis und damit der Vermeidung von Nebenwirkungen sowie der Aufrechterhaltung der Remission. Die Nebenwirkungen dieser Medikamente sind gut bekannt und können durch regelmäßige Arzt-Patientenkontakte und Laborkontrollen in der Regel rechtzeitig erfasst werden.



*Professor Dr. Andreas Stallmach ist leitender Oberarzt der Inneren Medizin II der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar. Im Beirat der DCCV ist Professor Stallmach Sprecher für den Bereich „Recht und Ethik“.
[E-Mail: inasta@uniklinik-saarland.de](mailto:inasta@uniklinik-saarland.de)*