

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor : Prof. Dr. H. L. Fehm

Behandlung therapierefraktärer chronisch entzündlicher

Darmerkrankungen mit Tacrolimus

- eine retrospektive Studie -

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Zita Tanko
aus Gheorgheni

Lübeck 2004

1.Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Diether Ludwig

2.Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Günther Jantschek

Tag der mündlichen Prüfung:

14.06.2005

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 14.06.2005

gez. Prof. Dr. Wolfgang Jelkmann
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Gewidmet

meinen Eltern Zita und Jakob,

Ulrich

&

Kati

**BEHANDLUNG THERAPIEREFRAKTÄRER CHRONISCH
ENTZÜNDLICHER DARMERKRANKUNGEN MIT TACROLIMUS
(FK506) - EINE RETROSPEKTIVE STUDIE**

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Fragestellung	S. 1
a) <i>Definitionen der Entitäten Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Colitis indeterminata</i>	S. 1
b) <i>Ätiologie und Pathogenese</i>	S. 1
c) <i>Epidemiologie und Klinik</i>	S. 2
d) <i>Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen</i>	S. 5
e) <i>Entzündungsausdehnung und Krankheitsverlauf</i>	S. 6
f) <i>Aktivitätsbeurteilung mittels klinischer und endoskopischer Indizes</i>	S. 7
g) <i>Stufentherapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen</i>	S. 7
h) <i>Weitere therapeutische Ansätze der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen</i>	S. 12
i) <i>Vergleich Wirkungsweise Ciclosporin A und Tacrolimus</i>	S. 13
j) <i>Fragestellung und Konzept der eigenen Arbeit</i>	S. 15
II. Material und Methoden	S. 16
III. Ergebnisse	S. 18
a) <i>Änderung der Indizes und Kolektomiefreiheit</i>	S. 18
b) <i>Bestimmung der FK 506-Spiegel im Blut : intravenöse versus perorale Applikation</i>	S. 19
c) <i>Nebenwirkungen: Häufigkeiten und Nephrotoxizität</i>	S. 19
IV. Diskussion	S. 21
V. Zusammenfassung	S. 25
VI. Literaturverzeichnis	S. 26
VII. Anhang	S. 33
VIII. Danksagung	S. 53
IX. Tabellarischer Lebenslauf	S. 54

A) Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1 :	Strukturformel Tacrolimus	S. 14
Abb. 2 :	Änderung des Truelove-Witts-Index	S. 42
Abb. 3 :	Kolektomiefreies Überleben (i.v. vs.p.o.)	S. 43
Abb. 4 :	CRP-Blutspiegel	S. 44
Abb. 5 :	Leukozytenwerte	S. 45
Abb. 6 :	Hämoglobinwerte	S. 46
Abb. 7 :	FK 506-Blutspiegel 1.-14. Tag	S. 47
Abb. 8 :	FK 506-Blutspiegel bis zum 250. Tag	S. 48
Abb. 9:	FK 506-Blutspiegel 0,01 versus 0,02 mg/kg i.v.	S. 49
Abb. 10:	Kreatininwerte im Blut	S. 50
Abb. 11:	Kreatininclearance-Werte	S. 51
Abb. 12:	Blutglukosewerte	S. 52

B) Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 :	Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen	S. 4
Tabelle 2 :	Berechnung des Truelove-Witts-Index	S. 33
Tabelle 3 :	Berechnung des Rachmilewitz-Index	S. 34
Tabelle 4 :	Berechnung des Crohn´s Disease Activity Index	S. 35
Tabelle 5 :	Berechnung des Harvey-Bradshaw-Index	S. 36
Tabelle 6 :	Daten der Studienteilnehmer mit Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata	S. 37
Tabelle 7 :	Klinische Daten FK506-Einnahme Colitis ulcerosa und indeterminata	S. 38
Tabelle 8 :	Daten der Studienteilnehmer mit Morbus Crohn	S. 39
Tabelle 9:	Klinische Daten FK506-Einnahme bei Morbus Crohn	S. 40
Tabelle 10 :	Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv	S. 41

C) Abkürzungsverzeichnis:

5-ASA	5-Aminosalizylsäure
Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CDAI	Crohn´s Disease Activity Index
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CI	Colitis indeterminata
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
d	die (Tag)
et al.	und andere
FKBP-12	FK506-bindendes Protein-12
g	Gramm
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
IBD	inflammatory bowel disease
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
M.	Morbus
MC	Morbus Crohn
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl der Probanden
NF-ATc	nuclear factor of activated T-cells (cytoplasmatic)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
p.o.	per os
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alfa
TWI	Truelove-Witts-Index
z.B.	zum Beispiel
μ mol	Mikromol
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase

I. EINLEITUNG

a) Definitionen der Entitäten Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Colitis indeterminata

Als chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) werden die Colitis ulcerosa, der Morbus Crohn (synonym Ileitis terminalis oder Enteritis regionalis) und nicht klassifizierbare Formen, dann als Colitis indeterminata, zusammengefasst.

Die Colitis ulcerosa bezeichnet eine auf die Mukosa beschränkte Entzündung des Dickdarms. Fast immer liegt eine Beteiligung des Rektums vor, von wo sich die Entzündung kontinuierlich im Kolon oralwärts ausbreitet. Als Komplikation nach Kolektomie und operativer Pouchanlage kann eine Entzündung des Pouches auftreten, die dann als Pouchitis bezeichnet wird (Stange, 1999, ab S. 34 bzw. S. 130).

Beim Morbus Crohn kann der gesamte Gastrointestinaltrakt befallen sein, bevorzugte Lokalisation sind aber der Dünn- und Dickdarm. Die Entzündung zeichnet sich durch einen diskontinuierlichen Befall verschiedener Darmabschnitte aus, die sogenannten „skip-lesions“. Dabei sind im Gegensatz zur Colitis ulcerosa alle Wandschichten in die Entzündung mit einbezogen, was die Neigung zur Fistelbildung erklärt (Stange, 1999, ab S. 41).

In etwa 10-20% der Fälle ist eine Zuordnung zu Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn anhand von Endoskopie und Histologie nicht möglich (Price, 1978). Solche Formen werden als Colitis indeterminata eingeordnet.

Die Diagnose beruht auf der Zusammenschau von Klinik und endoskopischen, histologischen sowie radiologischen Befunden.

b) Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist unbekannt, eine multifaktorielle Genese ist anzunehmen. Gegenwärtig wird die Auffassung vertreten, dass Umweltfaktoren auf dem Boden einer genetischen Prädisposition die Erkrankung auslösen (Stange, 1999, ab S. 20). Zwillingsstudien ergaben eine hohe Konkordanz von 50 - 60% bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu einer Konkordanz von 4% bei dizygoten Zwillingen (Tysk et al., 1988). Man schätzt, dass Geschwister sowie Verwandte ersten Grades eines Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung ein 10 - 15 – fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung haben, an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu erkranken (Orholm et al., 1999). Bei 10% der Patienten ist eine familiäre Häufung bekannt (Orholm et al., 1991). So wurden unter anderem auf

den Chromosomen 16 (IBD1-Gen) (Hugot et al., 1996; Curran et al., 1998), 12 (IBD2-Gen) (Curran et al., 1998; Lesage et al., 2000) und 6 (IBD3-Gen) (Hampe et al., 1999) verschiedene Suszeptibilitätsregionen entdeckt, die mit dem Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in Verbindung stehen. Das NOD2-Gen (nucleotide oligomerization and binding domain, nach neuer Nomenklatur CARD15, caspase activation and recruitment domain) auf Chromosom 16 scheint mit Morbus Crohn assoziiert zu sein (Hugot et al., 2001; Ogura et al., 2001). Homozygote Träger dieses Suszeptibilitätsgens weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 30 - 100-fach erhöhtes Risiko auf, an Morbus Crohn zu erkranken (Cuthbert et al., 2002; Hampe et al., 2002). Allerdings ist das NOD2-Gen nur für 10 - 15% der Fälle von Morbus Crohn verantwortlich (Hugot et al., 2001). Diskutiert werden auch Umweltfaktoren wie beispielsweise Hygieneverhältnisse während der Kindheit (Duggan et al., 1998), Darminfekte, Rauchen (Cosnes et al., 2001) und orale Kontrazeptiva. Die genetische Grundlage bei der Colitis ulcerosa ist hingegen noch weitgehend ungeklärt (Stange, 1999, S. 21).

Bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn finden die chronischen Entzündungsprozesse in der Lamina propria des Darmes statt. So sind die T- und B-Lymphozyten in der Lamina propria vermehrt aktiviert und alle Funktionen der Monozyten und Makrophagen gesteigert. Diese Monozyten und Makrophagen produzieren pro-entzündliche Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 und 6, die eine wichtige Rolle im Entzündungsprozess spielen. Im Gegensatz dazu gibt es auch antiinflammatorische Faktoren wie Interleukin-1-Rezeptorantagonist, Interleukin-10 und 4. Somit ist bei der Entzündung das Gleichgewicht zugunsten der entzündungsfördernden Zytokine verschoben. Außerdem wurde festgestellt, dass einem Entzündungsschub eine gesteigerte Permeabilität des Darmepithels voraus geht. Somit kann die Schutzfunktion des Epithels nicht mehr voll gewährleistet werden. Wie und warum es zu dieser gesteigerten Permeabilität kommt, ist noch nicht geklärt (Oriishi et al., 1995).

Sicher ist, dass bei Entstehung und Unterhaltung der chronischen Entzündungsvorgänge ein Ungleichgewicht zwischen entzündungshemmenden und -fördernden Mediatoren vorliegt. Da es für chronisch entzündliche Darmerkrankungen keine kausale Therapie gibt, wird durch Immunmodulation versucht, das normale Gleichgewicht wiederherzustellen (Stange, 1999, S. 20).

c) Epidemiologie und Klinik

Die Inzidenzraten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weisen regionale und ethnische Unterschiede auf. Die Colitis ulcerosa scheint im Vergleich zum Morbus Crohn

mit einer Inzidenz von 10 pro 100.000 Personen in Mitteleuropa etwas häufiger zu sein. Der Morbus Crohn weist eine Inzidenz von 5 bis 6 pro 100.000 Personen pro Jahr auf (Stange, 1999, S. 34). Die Lebenszeitprävalenz in Industrieländern an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu erkranken, wird auf 0,5% geschätzt (Montgomery, 1998). Seit dem 2. Weltkrieg wird in westeuropäischen Populationen eine wachsende Inzidenz an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verzeichnet (Loftus et al., 2002; Piront et al., 2002). Es wird angenommen, dass die Zahl der Neuerkrankungen bis zum Beginn der 80er Jahre angestiegen ist. In einigen ethnischen Gruppen tritt die Erkrankung öfter auf: z.B. erkranken Weiße häufiger als Farbige, Juden häufiger als Nicht-Juden. Regional sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen nördlich der Alpen häufiger als in Südeuropa. In Entwicklungsländern spielen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa praktisch keine Rolle und gelten daher als Wohlstandskrankheiten. Eine Geschlechtsbevorzugung gibt es nicht, Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Die Lebenserwartung der Patienten ist prinzipiell nicht eingeschränkt (Stange, 1999, S. 20).

Eine Sonderform der chronisch entzündlichen Darmerkrankung stellt die Pouchitis als eine häufige postoperative Komplikation nach Kolektomie mit ileoanaler Pouchanlage dar. Die Inzidenz beträgt im ersten postoperativen Jahr 18%, nach zwei Jahren 30% und bis zu 50% im Langzeitverlauf nach zehn Jahren. Die Entzündung verläuft bei 5 - 10% der Patienten chronisch (Hurst et al., 1998; Meagher et al., 1998).

Das Alter der Erstmanifestation der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen liegt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr. Da sich vor allem die operative Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unterscheiden, ist es wichtig, die Erkrankungen frühzeitig voneinander abzugrenzen. Dies gelingt am sichersten endoskopisch. Dabei können das Befallsmuster der Entzündung beurteilt und Biopsien zur histologischen Aufarbeitung entnommen werden (Stange et al., 2001; Stange et al., 2003).

Als Hauptsymptome der Colitis ulcerosa werden blutige Diarrhoe, gehäufte (auch nächtliche) Stuhlentleerungen, Tenesmen und Schmerzen im linken unteren abdominellen Quadranten genannt. Die Symptomatik hängt stark vom Ausbreitungsgrad der Colitis ab. Als Komplikationen gelten das „toxische Megakolon“, was eine Vergrößerung des Colon-transversum-Durchmessers auf über 6 cm bedeutet, Blutungen und Darmperforationen (Stange, 1999, S. 36). Eine schwerwiegende Spätkomplikation ist die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms. Das Krebsrisiko beträgt nach zwanzigjähriger Krankheitsdauer 7,2% und nach dreißig Jahren 16,5% (Ekbohm et al., 1990). Die isolierte Proktitis ulcerosa ist jedoch nicht mit einem höheren Krebsrisiko behaftet.

Leitsymptom des M. Crohn sind krampfartige abdominale Schmerzen und Diarrhoe mit wenig oder keiner Blutbeimengung. Oft geht ein Schub mit Fieber und Gewichtsverlust einher. Eine typische Komplikation ist die Fistelbildung (z.B. entero-vesikal, entero-kutan, intraenterisch oder entero-vaginal etc.), eventuell begleitet von intraabdomineller oder subkutaner Abszesse. Gefürchtet sind bei langjährigem Krankheitsverlauf die meist fadenförmigen Stenosen (engl.: „string sign“, dem radiologischen Aspekt entsprechend) des Darmes, die dann zu einer Obstruktionssymptomatik mit Ileus führen können (Both et al., 1983).

Zudem können bei beiden Erkrankungen sogenannte extraintestinale Manifestationen auftreten. Häufig sind Hautläsionen wie z.B. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum oder orale Aphthen. Zu den perianalen Läsionen zählen Fisteln, Fissuren, Abszesse und Ulzera. Bei einer Augenbeteiligung handelt es sich meist um eine Konjunktivitis, Iritis oder Uveitis. Weiter gibt es Gelenkmanifestationen wie Arthralgien, Arthritiden und eine HLA-B27 assoziierte Spondylarthropathie. Andere Manifestationsorte sind Leber und Pankreas. Hier können eine Fettleber, Hepatitis, Pericholangitis bzw. primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder Pankreasfunktionsstörungen auftreten (Stange, 1999, S. 72). Die Häufigkeitsverteilung ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Laborchemisch beobachtet man unspezifische Veränderungen wie Anämie, Leukozytose, Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) oder der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die jedoch nur einen begrenzten Rückschluss auf Ausmaß und Grad der Entzündung zulassen (Travis et al., 1996).

Tabelle 1 : Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

(nach Stange EF, Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, 1. Auflage, S. 73, Uni-Med-Verlag, Bremen, 1999)

Extraintestinale Manifestation	Morbus Crohn (n=279)	Colitis ulcerosa (n=113)
Hautläsionen	12,5%	15,9%
Perianale Läsionen	43,7%	13,3%
Augenläsionen	9,3%	9,7%
Gelenkmanifestationen	39,8%	39,0%
Leber-und Pankreasbeteiligung	9,3%	16,8%

d) Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Bei Vorhandensein der charakteristischen klinischen Symptome wie Diarrhoe, Blut im Stuhl oder Fieber, müssen zuerst durch mikrobiologische Untersuchungen infektiöse Ursachen ausgeschlossen werden. Laborchemisch gibt es keinen spezifischen Parameter. Die Bestimmung von CRP, Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), alkalischer Phosphatase (AP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Blutbild können hilfreich sein, die Aktivität der Erkrankung und Komplikationen besser einzuschätzen.

Initial sollte eine komplette Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien durchgeführt werden, da auch makroskopisch unauffällige Darmschleimhaut bereits histologisch entzündlich verändert sein kann. Bei einer Colitis indeterminata sollte nochmals zu einem späteren Zeitpunkt eine Nachuntersuchung mit erneuter Biopsieentnahme erfolgen.

Die Koloskopie hat einen hohen Stellenwert zur Diagnosesicherung, Verlaufsbeobachtung und Karzinomprophylaxe. Endoskopische Zeichen für eine Colitis ulcerosa sind Erythem, granuläre Schleimhaut, aufgehobene Gefäßzeichnung bis hin zu oberflächlichen Ulzerationen mit Fibrinausschwitzungen und Blutung. Im Rahmen des chronischen Entzündungsprozesses kommen Pseudopolypen und bei länger dauernder Erkrankung auch ein Haustrenschwund („Fahrradschlauch“-ähnliches radiologisches Bild) mit Verminderung des Darmlumens hinzu (Stange, 1999, S. 56). Endoskopisch fallen beim Morbus Crohn aphthoide Läsionen bis hin zu fissuralen Ulzerationen (sogenannte „Schneckenspuren“ oder „snail tracks“) sowie „landkartenartige“ Nekrosen auf. In etwa 30% der histologisch aufgearbeiteten Biopsien können nicht verkäsende Epitheloidzellgranulome festgestellt werden. Sowohl endoskopisch als auch radiologisch wird beim Morbus Crohn typischerweise ein „Pflastersteinrelief“ (engl.: „cobble-stone-pattern“) beschrieben. Dies entspricht einem Wechsel zwischen Nekrosen, Fissuren, Ulzera und intakter oder regenerativer Schleimhaut. Eine weitere diagnostische Methode beim Morbus Crohn ist die Dünndarmpassage nach Sellink. Dabei werden radiologisch durch eine Doppelkontrastaufnahme Crohn-Läsionen, Fisteln oder Stenosen im Dünndarm erkennbar. Als Kontrastmittel dient Bariumbrei, das über eine Jejunalsonde zusammen mit Methylzellulose appliziert wird. Als konkurrierendes Verfahren wird die MRT in Sellink-Technik zunehmend eingesetzt. Weiter hat die Kapselendoskopie möglicherweise zukünftige Bedeutung. Bei Verdacht auf Morbus Crohn und Colitis indeterminata sollte zusätzlich eine Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsieentnahme durchgeführt werden. Meistens besteht aber zwischen dem endoskopischem Bild und der tatsächlichen Klinik keine gute Übereinstimmung (Stange, 1999, ab S. 57). Bei Colitis indeterminata kann durch histologischen Nachweis einer fokalen Gastritis die Artdiagnose geklärt werden (Oberhuber et al., 1997).

Sowohl zur Initial- als auch zur Verlaufsdagnostik ist die abdominelle Sonographie gut geeignet. Damit ist ohne Strahlenbelastung und mit wenig Aufwand und Kosten eine

Beurteilung der Bauchorgane möglich. Ein geübter Untersucher kann sonographisch auch Abszesse und Fisteln erkennen, sowie den Durchmesser und die Dicke der Darmwand bestimmen (Gasche et al., 1999). Mit Hilfe der Duplexsonographie der Mesenterialarterien können inflammatorische Aktivität und Krankheitsverlauf besser abgeschätzt werden (Ludwig et al., 1999 a; Ludwig et al., 1999 b).

Weitere bildgebende Verfahren sind die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Mit der MRT lassen sich besonders gut Darmwandverdickungen, komplexe Fisteln, perianale oder perirektale Abszesse, Stenosen und Lymphknotenveränderungen darstellen. Da es keine Strahlenbelastung für den Patienten gibt, gewinnt dieses Verfahren bei den meist jungen Patienten an Bedeutung. Zudem sind Aussagen über extraintestinale Manifestationen wie beispielsweise Fisteln oder Abszesse möglich (Schreyer et al., 2004).

e) Entzündungsausdehnung und Krankheitsverlauf

Bei der Colitis ulcerosa werden drei verschiedene Befallsmuster unterschieden. 40 - 50% der Fälle kommen als rektosigmoidale Kolitis vor. In 30 - 40% reicht die Entzündung über das Sigma bis maximal zur linken Kolonflexur, was einer Linksseitenkolitis entspricht. In 20% liegt eine Pankolitis mit Beteiligung des gesamten Kolons vor. Nur in 3% wird eine Proktitis festgestellt. In seltenen Fällen greift die Entzündung auch auf das terminale Ileum über, was als „Backwash-Ileitis“ bezeichnet wird. Als Extremform gilt der fulminante Schub, der lebensbedrohlich sein kann und eine Indikation zur intensivierten Immunsuppression oder chirurgischen Intervention darstellt (Stange et al., 1999, ab S. 39).

Entzündliche Veränderungen beim Morbus Crohn treten im gesamten Magen-Darm-Trakt auf. In 40 - 50% der Fälle sind Dün- und Dickdarm befallen, in 30 - 40% ist nur der Dünndarm und in 20 - 30% nur das Kolon betroffen (Stange et al., 1999, ab S. 44).

Grundsätzlich wird bei chronisch entzündlichen Darmentzündungen zwischen Remission ohne Krankheitssymptome, akutem Schub und chronisch aktivem Verlauf unterschieden. Der chronisch aktive Verlauf beschreibt eine Persistenz von Symptomen über sechs Monate und kann in steroidabhängige und –refraktäre Verlaufsformen unterteilt werden. Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen definiert dabei Steroidabhängigkeit als den täglichen Steroidbedarf über einen Zeitraum von 6 Monaten, um eine stabile Remission aufrecht zu erhalten. Zusätzlich müssen zwei Reduktionsversuche in sechs Monaten gescheitert sein. Als steroidrefraktär gelten Patienten, bei denen Glukokortikoide nach sechswöchiger hochdosierter Therapie unwirksam sind oder nicht vertragen werden (Stange et al., 2003). Mehr als die Hälfte der Patienten mit Morbus Crohn müssen als chronisch aktiv eingestuft werden (Munkholm et

al., 1997). Im Falle der Colitis ulcerosa liegen keine Daten vor, der Anteil erscheint jedoch geringer (Langholz et al., 1999).

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie ist im wesentlichen die klinische Symptomatik maßgeblich.

f) Aktivitätsbeurteilung mittels klinischer und endoskopischer Indizes

Um die Krankheitsaktivität der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und somit den Schweregrad der Darmentzündung objektivieren und vergleichen zu können, sind verschiedene Aktivitätsindizes entwickelt worden. Da aber die Erstellung dieser Indizes sehr aufwendig ist, finden sie in der Praxis kaum Verwendung und dienen eher Studienzwecken. Alle Indizes orientieren sich an der Stuhlfrequenz und -konsistenz. Meist zählen ebenfalls die Blutmenge im Stuhl, das subjektive Befinden, die Beurteilung durch den Untersucher, sowie extraintestinale Manifestationen dazu. Einige Indizes beziehen auch noch endoskopische und laborchemische Befunde in die Bewertung mit ein. Im Anhang sind die gebräuchlichsten aufgeführt.

Für die Colitis ulcerosa werden am häufigsten der Truelove-Witts-Index (TWI, Tabelle 2, S. 33) (Truelove und Witts, 1955) und der Rachmilewitz-Index (CAI, Tabelle 3, S. 34) (Rachmilewitz, 1989) verwendet.

Beim Morbus Cohn finden der Crohn's Disease Activity-Index (CDAI, Tabelle 4, S. 35) (Best et al., 1976; Best et al., 1979), der Harvey-Bradshaw-Index (HBI, Tabelle 5, 36) (Harvey et al., 1980) und der Van-Hees-Aktivitäts-Index (VHAI) (Van Hees et al., 1980) Verwendung. Im Rahmen dieser Studie sind nur der Truelove-Witts-Index und CDAI in die endgültige Auswertung eingegangen.

g) Stufentherapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Die aktuelle Stufentherapie basiert auf Empfehlungen der evidenzbasierten Konsensuskonferenzen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die 2001 für die Colitis ulcerosa und 2003 für den Morbus Crohn publiziert wurden (Stange et al., 2001, Stange et al. 2003).

Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe, werden je nach Krankheitsaktivität und Befallsmuster verschiedene therapeutische Ansätze angewandt. Es wird unterschieden zwischen der Remissionsinduktion und der Remissionserhaltung, welche im symptomfreien Intervall stattfindet.

Seit 1955 sind Kortikoide nach wie vor das wichtigste Therapeutikum (Truelove und Witts, 1955). Sie wirken unspezifisch über Hemmung der zellulären und humoralen Immunantwort mit resultierender verminderter Produktion und Wirkung zahlreicher

Zytokine und Entzündungsmediatoren. Glukokortikoide reduzieren die Phospholipase-A2-Aktivität und hemmen so die Prostaglandin- und Leukotrienproduktion. Weiter wird die Migration und Aktivierung der Granulozyten sowie die Lymphozytenaktivität und die Sekretion entzündungsfördernder Zytokine unterdrückt. Außerdem wird die Gefäßpermeabilität reduziert. Sie wirken unabhängig von Entzündungsort und Befallsmuster. Allerdings treten bei einer langzeitigen Steroidtherapie häufig typische Nebenwirkungen wie das Cushingoid, Akne, Hypertonie, Osteoporose, Katarakt, Glaukom, Diabetes mellitus, Myopathien und bei Patienten in der Wachstumsphase eine Wachstumshemmung auf (Stange, 1999, ab S. 96).

Die meisten Patienten sprechen auf eine Steroidtherapie an und therapieresistente Fälle sind eher selten. Allerdings werden auch nach einer neueren Studie weniger als die Hälfte der Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn jemals mit Steroiden behandelt (Faubion et al., 2001). Da es schwierig ist, steroidrefraktäre Patienten adäquat zu behandeln, wird kontinuierlich nach wirksameren Substanzen gesucht.

α) Therapie der Colitis ulcerosa

Die Therapie der Colitis ulcerosa ist abhängig von der Lokalisation und Aktivität der Darmentzündung. Einer lokalen Therapie in Form von Suppositorien oder Klysmen zugänglich ist die Proktitis ulcerosa und die sogenannte Linksseitenkolitis. Besteht eine Pankolitis, ist eine orale, systemische Behandlung notwendig (Robinson, 1998; Stange et al., 2001).

Zur Remissionsinduktion eines akuten Schubes bei distalem Kolonbefall werden 5-Aminosalizylat-Präparate (Marshall und Irvine, 1995) und Kortikoide wie z.B. Beclomethasondipropionat und Budesonid (Marshall und Irvine, 1997) als rektale Lokalthherapie verwendet. Für die Behandlung der Proktitis ulcerosa sind besonders Suppositorien gut geeignet, für die Linksseitenkolitis Klysmen. Eine weitere lokale Applikationsform stellen rektale Schaumpräparate dar, die oft besser und länger als Klysmen oder Suppositorien im Rektum gehalten werden können. Bei Bedarf ist eine zusätzliche orale 5-Aminosalizylat- bzw. Sulfasalazingabe möglich. 5-ASA-Präparate wirken antiinflammatorisch durch Hemmung der Prostaglandin- und Leukotrienproduktion und Unterbindung der Interleukin-1- und Immunglobulinbildung. Außerdem werden freie Sauerstoffradikale abgefangen und die Funktion neutrophiler Granulozyten gehemmt (Stange, 1999, ab S. 97).

Früher wurde verstärkt Sulfasalazin verwendet, das eine Kombination aus dem Trägermolekül Sulfapyridin und 5-Aminosalizylat ist. Durch bakterielle Spaltung im Darm wird die aktive Substanz freigesetzt. Nachdem festgestellt wurde, dass Sulfapyridin für Nebenwirkungen wie hämolytische Anämien, Folsäuremangel, Abdominalschmerzen und Azoospermie verantwortlich ist, andererseits aber nicht wirksamer als 5-ASA ist, wird

heute häufiger die Monosubstanz verwendet. Die Hauptnebenwirkungen von 5-ASA-Präparaten sind Exanthem, Diarrhoe, Pankreatitis und interstitielle Alveolitis. Versagt die 5-ASA-Therapie, muss eine systemische Steroidbehandlung begonnen werden (Margolin et al., 1988).

Besteht ein ausgedehnter Kolonbefall mit leichter bis mittlerer Aktivität, wird neben der lokalen Behandlung eine orale Therapie mit 5-Aminosalizylaten oder Sulfasalazin in einer Dosierung von >3 g/die empfohlen (Sutherland et al., 2000). Auch hier ist bei Therapieversagen eine orale systemische Steroidgabe (1mg/kg KG) angezeigt. Parallel ist eine zusätzliche Antibiotikabehandlung mit Ciprofloxazin und Metronidazol üblich, auch wenn die Wirksamkeit dieser Therapie nicht durch Studien abgesichert ist.

Als Standardtherapie beim schweren Schub einer Colitis ulcerosa gilt die systemische orale Steroidbehandlung in einer Dosierung von 1 mg/kg KG/die. Die Einleitung einer zusätzlichen 5-ASA-Therapie in dieser Situation wird häufig praktiziert, ist jedoch ohne erwiesenen zusätzlichen Nutzen. Beim fulminantem Schub (Blutige Diarrhoe >6 x die, Fieber, hohe Entzündungszeichen) werden intravenös Glukokortikoide gegeben (Travis et al., 1996, Stange et al., 2001). Besonders beim drohenden Megakolon oder Ileus kann eine vorübergehende parenterale Ernährung erforderlich werden.

Tritt nach drei Tagen keine deutliche Besserung ein, ist von einem Versagen der Steroidtherapie auszugehen (Travis et al. 1996). Dann kann die Einleitung einer erweiterten immunsuppressiven Therapie erforderlich werden. Ein Immunsuppressivum, das bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei dieser Indikation bereits zum Einsatz kommt, ist Cyclosporin A (Lichtiger et al., 1994; Hyde et al., 1998). Dieses wird als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 4 mg /kg Körpergewicht pro Tag verwendet. Bei guter Wirksamkeit wird es für 4 bis 6 Monate weiter oral verordnet. Damit kann in 80% der Fälle eine passagere Remission erzielt und in 50% eine Kolektomie vermieden werden (Lichtiger et al., 1994). In der Regel wird parallel eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin begonnen. Die Dosierung von Azathioprin beträgt 2,5 mg /kg KG /Tag und das Medikament entfaltet seine volle Wirkung erst nach 3 bis 6 Monaten (Fernández-Banares, 1996). Deshalb sollte im schweren akuten Schub immer eine Kombinationstherapie mit schneller wirksamen Immunsuppressiva wie Cyclosporin A oder auch Tacrolimus erfolgen. Azathioprin ist als Purinanalogen ein Zytostatikum und inhibiert die Funktion und Produktion von T-Lymphozyten, Plasmazellen und NK-Zellen. Sein aktiver Metabolit ist 6-Mercaptopurin. Beide Substanzen können als Nebenwirkungen Leukopenie, Pankreatitiden, Hepatitiden, Übelkeit und Exantheme verursachen. Alternativ oder bei Versagen der intensivierten Behandlung ist die Kolektomie indiziert (Stange et al., 2001).

Ist die Remission bei leichtem Verlauf eingetreten, wird zur Erhaltung 5-ASA für eine Zeitdauer von 2 Jahren (Sutherland et al., 2002) eingesetzt. Bei der distalen Kolitis

geschieht dies lokal, bei der ausgedehnten Erkrankung in oraler Form. Statt 5-ASA kann bei der ausgedehnten Kolitis auch Sulfasalazin (Sutherland et al., 1993) gegeben werden. Eine Alternative stellen probiotische Substanzen wie E.coli-Nissle dar, die sich zum Teil allerdings noch in der klinischen Evaluation befinden (Kruis et al., 1997; Rembacken et al., 1999).

Bei chronisch aktivem Verlauf wird ebenfalls eine Immunsuppression mit Azathioprin oder dessen Metabolit 6-Mercaptopurin begonnen. Bei einer Tagesdosis von 1,5 mg Azathioprin/kg KG ist ein deutlicher steroidsparender Effekt erwiesen (Rosenberg et al., 1975), höhere Dosen bis 2,5 mg/kg sind allerdings noch wirksamer (Pearson et al., 2000). Nach Eintreten der Remission können Thiopurine auch erfolgreich als Erhaltungstherapie verwendet werden (Hawthorne et al., 1992; George et al., 1996). Als wirkungslos angesehen werden Methotrexat (Oren et al., 1996) und Mycophenolat Mofetil (Fellermann et al., 2000).

Die Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage bedeutet eine Heilung der Colitis ulcerosa. Als Komplikation kann allerdings eine Pouchitis auftreten, deren akute Form wirkungsvoll oral mit Metronidazol (Madden et al., 1994) oder Ciprofloxazin (Shen et al., 2001) behandelt werden kann. Durch Kombination beider Medikamente kann bei 82% der Patienten eine Remission erzielt werden (Mimura et al., 2002). Ebenfalls wirksam sind Budesonideinläufe und 5-Aminosalizylate (Sambuelli et al., 2002).

β) Therapie des Morbus Crohn

Bei Erkrankung mit geringer bis mittlerer Aktivität werden hochdosiert orale Aminosalizylate (täglich 2,4 – 4,5 g) bzw. Sulfasalazin verabreicht. Mesalazinpräparate sind je nach Galenik mehr im Dün- oder Dickdarm wirksam, ein relevanter klinischer Unterschied zwischen den einzelnen Substanzen liegt jedoch nicht vor (Singleton et al., 1993; Thomsen et al., 1998). Die Effektivität dieser Substanzen ist allerdings als gering einzustufen und somit milden Verläufen vorbehalten. Meistens ist eine Kombinationstherapie mit systemischen Steroiden wie Prednison, Prednisolon oder 6-Methylprednisolon in einer Dosierung von 50-60 mg Prednisolonäquivalent notwendig. Bei vorwiegendem Befall des Ileum und rechtsseitigen Kolon eignet sich auch Budesonid in einer Tagesdosis von 9 mg. Dieses Steroid wirkt topisch im distalen Dünndarm und proximalen Kolon und besitzt durch einen hohen First-Pass-Metabolismus in der Leber weniger Nebenwirkungen als systemische Steroide. Letzteres allerdings auf Kosten einer leicht geringeren Wirksamkeit (Rutgeerts et al., 1994). Bei Versagen von Budesonid und Mesalazin ist eine Kombinationstherapie mit systemischen Steroiden angezeigt.

Beim schweren Schub wird von Beginn an mit systemischen Steroiden in einer Dosis von 60 mg Prednisolonäquivalent pro Tag, gegebenenfalls intravenös, behandelt (Malchow et al., 1984). Bei Eintritt der Remission wird die Steroiddosis stufenweise reduziert. Eine

relative Kontraindikation für Steroide sind undrainierte Fisteln. In diesen Fällen und bei schwerem Verlauf sollte eine operative Intervention erwogen, und parallel eine antibiotische Behandlung mit Chinolonen und/oder Metronidazol durchgeführt werden. Speziell bei Fisteln ist Metronidazol wirksam, kann aufgrund der Neurotoxizität allerdings nicht als Langzeittherapeutikum eingesetzt werden (Prantera et al, 1996).

Bei distalem Kolonbefall wird ähnlich der Behandlung der Colitis ulcerosa eine zusätzliche lokale Behandlung mit Klysmen empfohlen. Normalerweise ist die Gabe von Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin A oder CD4- bzw. TNF- α - Antikörper bei unkomplizierten Verläufen nicht nötig.

Nach Eintritt der Remission werden die Kortikoide und das Mesalazin langsam ausgeschlichen, da eine remissionserhaltende Wirkung nicht erwiesen ist (Steinhart et al., 2001).

Im Falle einer Steroidunverträglichkeit, bei chronisch aktiven, steroidrefraktären und steroidabhängigen Verläufen ist eine immunsuppressive Behandlung erforderlich. Als Mittel der Wahl gilt bei diesen Verläufen ebenfalls Azathioprin in einer Dosis von 2,0-2,5 mg/kg KG/d, alternativ auch 6-Mercaptopurin in einer Dosierung von 1,0-1,5 mg/kg KG/d (Stange et al., 2003). Bei Ansprechen sollte die Therapie über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren beibehalten werden (Bouhnick et al., 1996). Bei einer Azathioprinunverträglichkeit oder bei Unwirksamkeit wird Methotrexat in einer Dosis von 25 mg einmal wöchentlich intramuskulär oder subkutan verabreicht. Daten über den Langzeitverlauf dieser Substanz gibt es nur für 1 Jahr (Feagan et al., 1995). Bei längerer Therapiedauer besteht außerdem eine relative Gefahr einer Leberfibrose (Stange, 1999, S. 98).

Ein neueres Medikament, das zur Behandlung therapierefraktärer chronisch-aktiver Formen des Morbus Crohn zugelassen wurde, ist Infliximab. Es handelt es sich um einen chimären Antikörper gegen Tumornekrosefaktor- α , ein entzündungsförderndes Zytokin, das eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des Morbus Crohn einnimmt. In Untersuchungen wurde nach einmaliger intravenöser Gabe von 5 mg Infliximab/kg KG bei 80% der Patienten mit chronisch aktivem Verlauf und bei 60% der Patienten mit Fisteln eine Besserung erzielt (Present et al., 1999). Folgeuntersuchungen zeigten allerdings, dass nur ein kleiner Teil der Patienten (30-40%) auf Dauer auf wiederholte Gaben der Substanz anspricht (Hanauer et al., 2002; Rutgeerts et al., 2004).

Cyclosporin A ist zur Behandlung des Morbus Crohn unwirksam (Stange et al., 1995).

Die Operation muss bei Komplikationen wie Stenosen mit mechanischer Obstruktion, Fisteln und Abszessen erwogen werden. Dabei gilt der Grundsatz, so wenig wie möglich und so viel wie nötig zu resezieren. Eine Kolektomie kommt nur in Ausnahmefällen in Betracht.

h) Weitere therapeutische Ansätze bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Nachdem viele pathophysiologische Schritte des Entzündungsprozesses bekannt sind, wird versucht, gezielt in die mukosale Immunantwort einzugreifen. Für diese sogenannte "biologische" Therapie werden beispielsweise rekombinante Peptide und Proteine (z.B. Interleukin-10, Interferon- β , Wachstumsfaktoren) oder Antisense-Moleküle mit Wirkung auf Nukleinsäuren (z.B. Antisense-ICAM-1, Antisense-NF κ B) verwendet. Diese Substanzen werden meist intravenös oder subkutan verabreicht. Allerdings ist eine solche Behandlung mit hohen Kosten verbunden und der bisherigen Therapie nicht nachweislich überlegen (Sandborn und Targan, 2002). Zudem ist die Langzeitwirkung dieser neuen Medikamente unklar. Von weiteren derzeit in Erprobung befindlichen Stoffgruppen erfolgt hier nur eine knappe Darstellung klinisch relevanter Substanzen. Vielversprechend in der Behandlung schwerer Kolitiden erscheint Cyclophosphamid (Stallmach et al., 2002), hierzu müssen allerdings kontrollierte Studien abgewartet werden. Infliximab, ein chimärer monoklonaler Antikörper ist für die Akut- und Wiederholungsbehandlung bei M. Crohn zugelassen (Hanauer et al., 2002). Die Wirksamkeit ist allerdings meistens nur kurz anhaltend, ferner müssen die Kontraindikationen (undrainierte Fisteln, Tuberkulose, Herzinsuffizienz) unbedingt beachtet werden, um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden (Andus et al., 2003).

In Kenntnis der Interaktion zwischen dem intestinalen Immunsystem und der Bakterienflora (Rook und Stanford, 1998) wurde versucht, dieses System von der luminalen Seite aus zu beeinflussen. Dafür eignen sich Prä- und Probiotika. Probiotika sind lebende physiologische Mikroorganismen, die prophylaktisch oder therapeutisch angewandt werden (Fuller, 1991). Präbiotika sind unverdauliche Nahrungsmittelbestandteile, die das Wachstum der im Kolon siedelnden Bakterien fördern (Gibson und Roberfroid, 1995). Schon 1918 beschrieb Nissle Erfolge einer mikrobiologischen Behandlung der Colitis ulcerosa mit einem bestimmten *Escherichia coli*-Stamm (Nissle, 1918). Es konnte aktuell in mehreren Studien bestätigt werden, dass *E. coli* Nissle (Mutaflor®) im Vergleich zu Mesalazin in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa Mesalazin gleichwertig ist. 120 Patienten mit Colitis ulcerosa wurden in einer klinisch kontrollierten randomisierten Doppelblindstudie 12 Wochen mit einer der beiden Substanzen behandelt (Kruis et al., 1997). Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied in der Rezidivhäufigkeit (Nissle 16% versus Mesalazin 11,3%), bei insgesamt geringen Nebenwirkungen und guter Verträglichkeit. Dies konnte durch zwei weitere Untersuchungen (Rembacken et al., 1999; Kruis et al., 2001) reproduziert werden. Seit der Konsensuskonferenz im Jahre 2001 (Stange et al., 2001) wird somit *E. coli* Nissle zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa empfohlen. Bei der Remissionserhaltung des

Morbus Crohn zeigt E. coli Nissle im Vergleich zu Plazebo eine 33,3% geringere Rezidivrate (Malchow, 1997). Zusätzlich war ein steroidsparender Effekt bei hoher Therapiesicherheit bemerkt worden.

Ebenfalls positiv sind die Untersuchungsergebnisse mit Lactobacilli bei Kolitis in einem Mausmodell (Veltkamp et al., 1999). Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde nach oraler Lactobacillgabe eine verbesserte IgA-Antwort registriert (Malin et al., 1996).

Unter den Präbiotika sind Plantago-ovale-Samen in der Remissionserhaltung der Colitis ulcerosa gleich wirksam wie Mesalazinpräparate (Fernández-Banares et al., 1999).

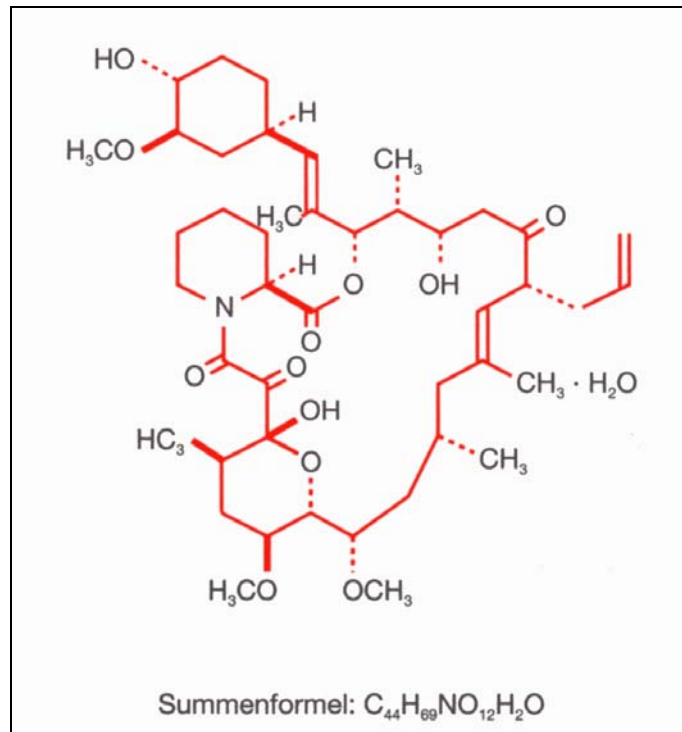
i) Vergleich der Wirkungsweise von Cyclosporin A und Tacrolimus

Cyclosporin A ist ein Immunsuppressivum, das 1970 von Jean F. Borel (Firma Sandoz AG in Basel) entdeckt wurde und die Transplantationsmedizin revolutionierte. Es ist ein neutrales zyklisches Polypeptid, das von dem Pilz *Tolypocladium inflatum* gams. gebildet wird. Seit 1983 ist das Medikament in Deutschland zur Behandlung und Prävention von Abstossungsreaktionen nach Transplantationen zugelassen (Belli et al., 1998). Bei bestimmten Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise rheumatoider Arthritis oder therapieresistenter Psoriasis ist es mit Erfolg eingesetzt worden. Da Cyclosporin nicht myelotoxisch ist, kann es auch bei Knochenmarkstransplantationen verordnet werden. Zahlreiche unkontrollierte (Santos et al., 1995; Carbonnel et al., 1996) und eine kontrollierte Studie (Lichtiger et al., 1994) haben die Wirksamkeit von Cyclosporin bei steroidrefraktärer Colitis ulcerosa gezeigt. Es scheint besonders geeignet, die Zeit bis zum Wirkungseintritt von Azathioprin (etwa 3 bis 6 Monate), zu überbrücken (Fernández-Banares et al., 1996). Begrenzt wird der Einsatz der Substanz durch ein erhebliches Nebenwirkungsprofil mit Hypertonie, Nephrotoxizität, Begünstigung opportunistischer Infektionen, zerebralen Krämpfen, Hypertrichose und Gingivahyperplasie (Sandborn, 1996).

Ähnliche Wirkungen und Anwendungsgebiete weist auch Tacrolimus (FK 506) auf. Diese Substanz wurde 1984 von der Firma Fujisawa entdeckt. FK 506 stammt aus dem Stoffwechselprodukt des Bodenpilzes *Streptomyces tsukubaensis*. Chemisch handelt es sich um ein neutrales Makrolidmolekül in Laktonform mit einem Molekulargewicht von 822 Dalton. Seit 1994 ist Tacrolimus in den USA und seit 1995 auf dem deutschen Markt als Immunsuppressivum zugelassen. Als Indikationen gelten die Induktions- und Erhaltungstherapie zur Vorbeugung von Abstoßungen bei Leber-, Nieren- und Herztransplantationen in Kombination mit Kortikosteroiden. Außerdem wird dieses Immunsuppressivum als Alternative zur Behandlung manifester Transplantatabstoßungen (European FK506 Multicenter Study Group, 1994; The US Multicenter FK506 Study

Group, 1994; Woodle et al., 1996; Klein et al., 1999; Knoll und Bell, 1999) bei Kortikoid- und Cyclosporinresistenz eingesetzt.

Abb. 1: Strukturformel Tacrolimus



Mehrere unkontrollierte Studien konnten die Wirksamkeit von Tacrolimus auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigen (Bousvaros et al., 1996 a; Fellermann et al., 1998; Lowry et al., 1999). Im Tiermodell einer chronischen Kolitis konnte eine gleichwertige Wirksamkeit von Cyclosporin A und Tacrolimus nachgewiesen werden (Aiko et al., 1997). Der Vorteil von Tacrolimus ist die bessere Verträglichkeit und eine bis zu 100-fach stärkere Wirksamkeit verglichen mit Cyclosporin. Ein weiterer Vorteil ist die konstante Resorption unabhängig vom Gallefluss, was den oralen Einsatz auch bei Cholestase und entzündlich veränderter Darmschleimhaut ermöglicht. Das Nebenwirkungsspektrum ist dem von Cyclosporin A vergleichbar, Gingivahyperplasie und Hirsutismus wurden jedoch nicht beobachtet (European FK506 Multicenter Study Group 1994).

Trotz der unterschiedlichen Struktur von Cyclosporin A und Tacrolimus ist der Wirkungsmechanismus beider Substanzen ähnlich. Nach intrazellulärer Bindung an sogenannte Immunophiline (Ciclophilin, FKBP12) hemmt der gebildete Komplex die Calmodulin-sensitive Serinphosphatase Calcineurin. Hierdurch unterbleibt die Dephosphorylierung des zytoplasmatischen Anteiles des nukleären Faktors aktivierter T-Zellen (NF-ATc, nach neuer Nomenklatur: NF-AT2) und dessen nukleäre Translokation

(Bierer 1994). Hauptangriffspunkt von Cyclosporin A und Tacrolimus ist die Mediators substanz Interleukin-2. Interleukin-2 ist ein Glykoprotein aus 133 Aminosäuren und wird von antigenaktivierten CD-4-positiven Zellen sezerniert. Es ist bekannt, dass dieses Zytokin Dauer und Stärke der Immunantwort bestimmt. Seine Regulation findet auf der Transkriptionsebene, d.h. am Ansatzpunkt von Cyclosporin und Tacrolimus statt.

Interleukin-2 ist nicht nur Wachstums- und Proliferationsfaktor für T-Zellen, sondern es fördert auch die Vermehrung und Antikörperbildung von B-Zellen. Dies wiederum führt zur Aktivierung von Monozyten und Makrophagen. Durch die Aktivierung von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) besitzt Interleukin-2 auch zytostatische Eigenschaften, die das Tumorstadium beispielsweise beim Mammakarzinom (Carson et al., 2001) hemmen. Nach Gabe von Cyclosporin A oder FK506 werden Interleukin-2 und weitere abhängige Signalwege unterdrückt, was eine Inhibition insbesondere der zellulären Abwehr nach sich zieht (Bierer, 1994).

j) Fragestellung und Konzept der eigenen Arbeit

Da eine kausale Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht bekannt ist, sollte die Entzündung möglichst früh und effektiv behandelt werden. Ein solches Therapiekonzept stellt die Immunsuppression dar. Dabei wird in das intestinale Immunsystem eingegriffen, indem z.B. Entzündungsmediatoren gehemmt werden.

Ziel dieser Studie war es nun, die Wirksamkeit von FK 506 retrospektiv an einem großen Kollektiv von Patienten mit refraktären chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu belegen und die Effektivität hinsichtlich oraler und intravenöser Applikation zu vergleichen. Davon wurden Remissionsinduktion, Verbesserung klinischer Aktivitätsindizes und im Falle der Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata das kolektomiefreie Intervall erhoben. Als sekundäre Parameter wurden Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv erfasst.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- In welchem Prozentsatz kann bei Patienten mit steroidrefraktärer chronisch entzündlicher Darmerkrankung mit FK506-Behandlung eine klinische Besserung bzw. Remission erreicht werden?
- Bei wievielen Patienten kann eine Kolektomie vermieden werden?
- Gibt es Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Applikationsform?
- Sind Verträglichkeit und Nebenwirkungsrate einer Tacrolimustherapie vertretbar?

II. MATERIAL UND METHODEN

An der Studie nahmen insgesamt 47 Patienten mit therapierefraktärer chronisch entzündlicher Darmerkrankung teil. Die Diagnosestellung erfolgte gemäß den Konsensusempfehlungen der DGVS anhand etablierter klinischer, histologischer und endoskopischer Kriterien. 26 Patienten waren männlich und 21 Patienten weiblich. Als „steroidrefraktär“ wurden diejenigen Patienten eingeordnet, die trotz einer mindestens 7-tägigen hochdosierten Steroidbehandlung weiterhin eine schwere Aktivität aufwiesen, oder 3 Tage oder länger hochdosiert Steroide einnahmen und zusätzlich mehr als 8 Stuhlentleerungen täglich aufwiesen. Patienten mit einer Frequenz von 6 bis 8 Stühlen pro Tag und einem CRP-Wert von mehr als 45 mg/l wurden ebenfalls als steroidrefraktär eingestuft. Diese Definitionen beruhen auf dem Konsens der DGVS (Stange et al., 2001; Stange et al., 2003), sowie den Ergebnissen von Travis et al., der bei Patienten, auf die die oben genannten Kriterien zutrafen, eine Kolektomierate von über 80% feststellte (Travis et al. 1996).

Eine infektiös bedingte Diarrhoe wurde vor Therapiebeginn ausgeschlossen. Dazu gehörten Erreger wie Salmonellen, Yersinien, Shigellen, Campylobacter sp. und Clostridium difficile-Toxin (Rutgeerts et al., 1992). Bei keinem der Patienten bestand klinisch, histologisch oder serologisch Anhalt für eine Zytomegalie-Infektion.

33 Patienten litten an einer Colitis ulcerosa (CU) und 5 Patienten an einer Colitis indeterminata (CI). In dieser Studie wurden sie der Colitis ulcerosa-Gruppe zugeordnet. Neun Patienten hatten einen M. Crohn, drei von ihnen erhielten Tacrolimus wegen eines Fistelleidens und 6 Patienten wegen eines schweren akuten Schubs. Die Krankheitsaktivität wurde für die Patienten mit Colitis ulcerosa anhand des Truelove-Witts-Index (TWI) und für die Morbus Crohn-Patienten anhand des Crohn's Disease Activity-Index (CDAI) ermittelt. Vor Therapiebeginn erfolgte routinemäßig eine Sigmoidoskopie, um das endoskopische Ausmaß der Entzündung zu bestimmen.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 38,3 Jahre und 29,5 % der Patienten wurden vor der Tacrolimusgabe länger als 3 Monate mit einem Purinanalogon behandelt. 43 Patienten nahmen bereits vor Behandlungsbeginn Steroide ein, die Dosen lagen zwischen 5 und 100 mg/d. Neunzehn Patienten (43,2%) nahmen das Medikament schon länger als einen Monat, 20 Patienten (45,5%) mehr als 20 Tage und 4 Patienten (9,1%) für 3 Tage ein.

Fünfundzwanzig Patienten (18 CU bzw. CI und 7 MC) erhielten FK 506 initial intravenös für maximal 14 Tage in einer angestrebten Dosierung von 0,01-0,02 mg/kg/d und anschließend in oraler Form. Zweiundzwanzig Patienten (20 CU bzw. CI und 2 MC) wurden von Beginn an mit einer täglichen Dosis von 0,1-0,2 mg/kg KG peroral behandelt.

Parallel bekamen die Patienten 5-ASA und langsam wirkende Immunsuppressiva wie Azathioprin als Erstgabe oder in optimierter Dosis ($> 2\text{mg/kg KG}$). Nach Besserung des klinischen Bildes wurde zunächst die Steroiddosis verringert. Tacrolimus wurde reduziert sobald der Steroidbedarf unter 10 mg/d sank. Ziel war das endgültige Ausschleichen der Steroide und des Tacrolimus in der Remissionsphase. Die Remissionserhaltung sollte mittels Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin und 5-ASA erfolgen. Bei Bedarf erhielten die Patienten Antibiotika (Ciprofloxazin und Metronidazol), zusätzlich wurden Vitamin D, Kalzium und Enteroklysmen (5-ASA oder Beclomethason) verabreicht. Eine *Pneumocystis carinii*-Prophylaxe wurde nicht durchgeführt.

Zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes wurden laborchemische Daten wie CRP, Leukozyten, Hämoglobin, Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Elektrolyte, Gerinnung und Leberenzyme erhoben. Die Bestimmungen fanden am 1., 3., 7. und 14. Tag statt, wo sich die meisten Patienten noch in stationärer Behandlung befanden. Später innerhalb größerer Intervalle im 1.-3., 4.-6., 9.-12. und 18.-24. Monat über die gastroenterologische Poliklinik.

Weiter fand eine regelmäßige Bestimmung des FK 506-Spiegels im Vollblut statt. Zur Ermittlung des Talspiegels erfolgte die Blutentnahme 10 Stunden nach Medikamenteneinnahme. Der therapeutische Bereich von Tacrolimus liegt bei 10 bis 20 ng/ml.

Die retrospektive Datenerhebung umfasst einen Zeitraum von sieben Jahren (1994 bis 2001). Die Betreuung der Studienteilnehmer und die Dokumentation der Daten wurde sowohl stationär als auch ambulant über die Poliklinik der Universität zu Lübeck hauptsächlich von Dr. K. Fellermann durchgeführt. Die Analyse der Daten wurde retrospektiv anhand der Patientenakten erstellt. Die Patienten hatten vorher einer Verwendung ihrer Daten zu Studienzwecken zugestimmt. So wurden den Akten laborchemische Werte, eingenommene Medikamente (einschließlich der Dosierungen), Nebenwirkungen des Tacrolimus, Körpergröße und – gewicht als auch Stuhlfrequenz und – beschaffenheit entnommen. Die relevanten Werte wurden für jeden Patienten auf besondere Verlaufsprotokolle übertragen, aus denen dann die endgültige Datenauswertung erfolgte.

Da die Patienten sich in regelmäßigen Abständen in der Poliklinik zur Mitbehandlung vorstellten, konnten die Krankheitsverläufe verfolgt werden. Zum Abschluss der Datenanalyse wurden die Studienteilnehmer telefonisch zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand, eventuellen Operationen und (subjektiven) Neben- und Nachwirkungen befragt.

Für alle relevanten Parameter wurden Standardabweichung und Mittelwert errechnet (Sigma Plot Version 5.0). Statistische Unterschiede wurden mittels U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney (zweiseitig) ermittelt (Signifikanzniveau $p < 0.05$).

III. ERGEBNISSE

Patienten mit Colitis ulcerosa bzw. Colitis indeterminata und Morbus Crohn wurden getrennt ausgewertet, da es für die Tacrolimusgabe unterschiedliche Indikationen gab (siehe Tabelle 6, S. 37; Tabelle 7, S. 38; Tabelle 8, S. 39, Tabelle 9, S. 40). Für die wichtigsten Ergebnisse der Patienten mit Colitis ulcerosa und indeterminata wurden grafische Darstellungen erstellt, die im Anhang zu finden sind. Das Patientenkollektiv mit Morbus Crohn war zu klein, so dass auf eine grafische Darstellung verzichtet wurde.

a) Änderung der Indizes und Kolektomiefreiheit

Bei 18 von 38 Patienten mit Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata besserte sich der klinische Zustand innerhalb der ersten zwei Wochen, was durch die Aktivitätsindizes erfasst werden konnte (siehe Abb. 2, S. 42: Truelove-Witts-Index). Obwohl bei den übrigen 20 Patienten dieser Gruppe kaum eine Änderung der Aktivitätsindizes erkennbar war, nahm die Anzahl blutiger Stühle ab und das Allgemeinbefinden zu. Innerhalb von 4 Wochen nach Therapiebeginn sprachen 35 Patienten in der Form auf das Medikament an (92,1%), dass eine Kolektomie vermieden werden konnte. Nach drei Monaten befanden sich 13 Patienten in Remission und 10 weitere Patienten zeigten eine deutliche Besserung.

Der mittlere Beobachtungszeitraum lag bei 16,2 Monaten. Die Gesamtkolektomierate betrug 34% (Abb. 3, S. 43). Vierundzwanzig Patienten mit Colitis ulcerosa konnten über mindestens 2 Jahre nachbeobachtet werden. In diesem Kollektiv betrug die Kolektomierate 50%. Von der Kolektomie waren Patienten mit einer Pankolitis etwas häufiger betroffen als andere Patienten.

Von den 6 Patienten mit Morbus Crohn im akuten Schub waren im ersten Monat noch alle Patienten ohne Kolektomie oder Operation. Nach diesem Zeitraum musste bei 2 Patienten das Kolon operativ entfernt werden (33,3%), bei 3 Patienten mit akutem Schub war keine Besserung zu erzielen, was zum raschen Absetzen des Medikamentes führte. Bei drei Patienten mit Fisteln war allenfalls eine temporäre partielle Abheilung erkennbar. Eine Patientin erreichte eine komplette Remission.

Kein laborchemischer Parameter erwies sich als prädiktiver Faktor für eine notwendige Kolektomie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die Entzündungsparameter wie CRP (Abb. 4, S. 44) und Leukozyten (Abb. 5, S. 45) fielen im Beobachtungszeitraum ab. Unterschiede bezüglich des Ansprechens auf die Therapie oder intravenöser versus peroraler Applikation ergaben sich jedoch nicht. Mit Fortschreiten der Remission

besserten sich die Hämoglobinwerte bei den meisten Patienten (Abb. 6, S. 46). Eine vorherige Immunsuppression hatte keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

b) FK 506 – Spiegel im Blut: intravenöse versus perorale Applikation

Es fand eine regelmäßige Bestimmung der FK 506-Plasmaspiegel statt. Dabei unterschieden sich die FK 506-Spiegel bei intravenöser und peroraler Darreichungsform nicht signifikant (siehe Abb. 7, S. 47 und Abb. 8, S. 48). Auch wenn zwischen Patienten mit und ohne Ansprechen keine Unterschiede festgestellt wurden, gab es ausgeprägte interindividuelle Schwankungen. Der angestrebte therapeutische Bereich lag bei Werten zwischen 10 und 20 ng/ml und wurde im Erhebungszeitraum auf 5 bis 15 ng/ml reduziert. Nur bei Messwerten oberhalb dieses therapeutischen Bereichs erfolgte eine Dosisanpassung. In der höheren Dosierung von 0,02 mg/kg/d lagen die FK 506-Spiegel nur unwesentlich höher als bei der halben Dosis von 0,01 mg/kg/d (Abb. 9, S. 49).

c) Nebenwirkungen: Häufigkeiten und Nephrotoxizität

Nebenwirkungen traten häufig auf, ließen sich aber durch Dosisreduktion und konservative Maßnahmen gut beherrschen. Als häufigste Nebenwirkung (Tabelle 10, S. 41) wurde der Tremor genannt (48,8%). Auch Hyperglykämien traten oft auf, aber nur zwei Patienten benötigten vorübergehend eine Insulinbehandlung. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, gaben fast alle Patienten im telefonischen Nachgespräch an, dass die Nebenwirkungen –angesichts der akuten Lage ihrer Darmerkrankung- subjektiv nicht als einschränkend oder unerträglich empfunden wurden. Es gab zwei Therapieabbrüche aufgrund gastrointestinaler Unverträglichkeiten und Arthralgien. Eine Patientin berichtete über Dyspnoe unter intravenöser Gabe von Tacrolimus, welches nach Umstellung auf die orale Applikation sistierte. Als opportunistische Infektionen wurden Soorösophagitis, Hautmykosen und grippeähnliche Beschwerden beobachtet. Bei einem Patienten trat eine Sepsis unter Therapie auf, die aber wahrscheinlicher auf einen zentralen Venenzugang zurückgeführt werden muss. Nach Absetzen von FK 506 entstand bei einer Patientin ein operativ sanierungsbedürftiger Abszess. Eine Kolonperforation trat als Komplikation einer Koloskopie auf und stand nicht im Zusammenhang mit der Tacrolimustherapie. Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit waren nur zu Therapiebeginn bemerkt worden. Alle Nebenwirkungen waren nach Absetzen des Medikamentes rückbildungsfähig.

Eine gravierende Nebenwirkung von Tacrolimus ist dessen potentielle Nephrotoxizität. Die Nierenfunktion wurde anhand des Kreatinins (siehe Abb. 10, S. 50) und der Kreatinin-Clearance (Abb. 11, S. 51) überwacht. Die Kreatinin-Clearance nahm im Laufe der

Tacrolimustherapie tendenziell ab. Bei 3 Patienten wurde eine Einschränkung der Nierenfunktion als Anstieg des Serumkreatininspiegels auf über 25% des Ausgangswertes festgestellt. Eine Proteinurie wurde nur zu Beginn der Tacrolimusbehandlung gemessen. Die Nierenfunktionswerte normalisierten sich bei allen Patienten nach Absetzen des Medikamentes wieder. Bei einigen Patienten wurde trotz stabiler Kreatinin-Werte eine Hyperfiltration erfasst, die aber keine weiteren Auswirkungen hatte und rückbildungsfähig war. Die Hyperfiltration wurde nicht als Niereninsuffizienz gewertet.

In wenigen Fällen traten psychische Veränderungen wie Depressionen, Reizbarkeit und Euphorie auf.

Weitere Verlaufsparemeter, wie Blutdruck, Leberenzymwerte und Blutglukose (siehe Abb. 12, S. 52) zeigten keine unerwarteten Abweichungen.

IV. DISKUSSION

Diese retrospektive Studie bestätigt die Wirksamkeit von Tacrolimus bei Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata, wie dies bereits in vorherigen Untersuchungen mit kleineren Fallzahlen (Fellermann et al., 1998; Fellermann et al., 2001) gezeigt werden konnte.

Auch wenn bei den meisten Patienten nicht unmittelbar eine Änderung der Aktivitätsindizes feststellbar war, zeigten doch fast alle Studienteilnehmer in Einzelkriterien eine klinische Besserung. Nach einem Monat befanden sich 13 von 38 Patienten mit Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata in Remission, weitere 11 Patienten verzeichneten eine Verbesserung gemessen am Truelove-Witts-Index. Eine Kolektomie wurde nur bei 3 Patienten innerhalb des ersten Monats notwendig.

Neben positiven Berichten zum Verlauf einer Colitis ulcerosa unter Immunsuppression mit Tacrolimus nach erfolgter Lebertransplantation (Stephens et al., 1993) und wenigen Fallberichten bei steroidrefraktärem Verlauf (Matsuhashi et al., 2000) gibt es nur wenige Kohortenstudien. Kontrollierte Studien existieren derzeit nur für den fistelnden Morbus Crohn (Sandborn et al., 2003). Mit Erfolg wurde Tacrolimus auch bei Kindern mit einer steroidrefraktären Colitis ulcerosa eingesetzt. Auf eine initiale orale FK 506-Gabe von 0,2 mg/kg KG/die sprachen 69% der Patienten an, während die Kolektomiefreiheit nach einem Jahr bei 38% lag (Bousvaros et al., 2000).

Die Ergebnisse mit FK 506 entsprechen den Erfahrungen zweier Arbeitsgruppen mit Cyclosporin A an mehr als 230 Patienten mit Colitis ulcerosa (Arts et al., 2001; Lichtiger, 2001). Das initiale Ansprechen in den Studien mit Cyclosporin A lag bei 80 - 85%. Über einen Zeitraum von 2 Jahren konnte bei 63% der Patienten eine Kolektomie vermieden werden. Im Vergleich hierzu waren die Hälfte der Patienten der vorgelegten Studie mit einer Nachbeobachtung von mindestens 2 Jahren unter Behandlung mit FK 506 kolektomiefrei. Der vermeintliche Unterschied zu den hier erhobenen Daten verschwindet, wenn man nur die intravenös behandelten Patienten miteinander vergleicht, da die peroral behandelten Patienten eine kürzere mittlere Nachbeobachtung aufwiesen. Die variable Nachbeobachtungszeit erklärt auch die statistisch nicht signifikanten Unterschiede im kolektomiefreien Überleben des intravenösen gegenüber dem peroralen Kollektiv. Notfallmäßige Kolektomien im akuten Schub konnten bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 28 Tage vermieden werden, was ebenfalls den Untersuchungsergebnissen mit Cyclosporin A entspricht (Lichtiger et al., 1994; Hyde et al., 1998). Allerdings ist ein direkter Vergleich von Tacrolimus und Cyclosporin nur bedingt möglich, da einige Cyclosporin-Studien andere Aktivitätsindizes (Lichtiger et al., 1994) zur Beurteilung ihrer

Ergebnisse heranzogen. Trotzdem ist Tacrolimus als therapeutische Alternative zu Cyclosporin A einzustufen.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist Tacrolimus bei den Patienten mit Morbus Crohn nicht eindeutig erfolgreich. Die Patienten nahmen das Medikament durchschnittlich 4,6 Monate lang ein. Von den 6 Patienten mit Morbus Crohn die sich im akuten Schub befanden, wurden 2 Patienten kolektomiert, 3 Patienten sprachen nicht auf die Therapie an und nur eine Patientin zeigte eine Remission. Im Gegensatz dazu beschrieben Lowry et al. Erfolge einer Kombinationstherapie von Tacrolimus mit Purinanaloga und limitierter Chirurgie bei Fistelleiden (Lowry et al., 1999). Dort trat innerhalb von 3 Monaten bei 7 von 11 Patienten ein kompletter Fistelverschluss ein. Als Initialdosis wurde 0,3 mg Tacrolimus/kg KG/die gegeben, was aber aufgrund der Nephrotoxizität auf eine mittlere Tagesdosis von 0,15 mg/kg KG reduziert werden musste. Einzelfallberichte beschreiben ebenfalls die Wirksamkeit von Tacrolimus zur Überbrückung bis zum Einsetzen der Methotrexat- bzw. Azathioprinwirkung bei fistulierendem M. Crohn (Sandborn, 1997). Es gibt auch Berichte über eine erfolgreiche Langzeitbehandlung mit FK 506 für über 26 Monate bei einem Morbus Crohn-Patienten mit Fistelleiden (Ieradi et al., 2000). In einer kürzlich publizierten kontrollierten Studie mit Tacrolimus war allerdings nur bei 10% der Patienten ein anhaltender Fistelverschluss zu verzeichnen (Sandborn et al., 2003). Bei unseren 3 Fistelpatienten trat langfristig weder eine partielle noch eine komplette Abheilung ein. Die Erfolglosigkeit steht somit im Gegensatz zu ersten Erfahrungsberichten, passt aber zu der kontrollierten Studie von Sandborn et al. Unser Patientenkollektiv war allerdings klein und die Erkrankungsverläufe heterogen, so dass eine abschließende Bewertung unmöglich erscheint.

In unserer Untersuchung wurde der therapeutische Bereich der FK506-Blutspiegel, der bei 10 – 15 ng/ml liegt, auch bei Gabe der niedrigsten Empfehlungsdosis erreicht. Die niedrige Dosierung wurde gewählt, um die Patienten so wenig wie möglich zu belasten, insbesondere da bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen noch keine Dosisfindungsstudien existieren. Dabei zeigte sich, dass die Möglichkeit zur Dosisreduktion gegeben ist. Auch Bousvaros et al. strebten in einer Tacrolimusstudie bei Kindern (Bousvaros et al., 2000) erst einen FK506-Blutspiegel von 10-15 ng/ml an, der nach Ansprechen auf 5-10 ng/ml gesenkt wurde. In unserer Studie konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und dem Medikamentenspiegel im Vollblut hergestellt werden. Diese Beobachtung entspricht Ergebnissen zu Cyclosporin, in denen ebenfalls keine Korrelation zwischen Spiegeln im Serum und Gewebe mit der Wirksamkeit bestand (Sandborn et al., 1996).

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte kein Laborparameter als prädiktiver Faktor für eine notwendige Kolektomie registriert werden. Auch das CRP, wie dies von Travis et al. vorgeschlagen wurde (Travis et al., 1996), erwies sich in unserer Beobachtungsstudie als ungeeignet. Lediglich die Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen auf das gesamte Kolon (Pankolitis) stellte einen Risikofaktor für eine Kolektomie dar.

Weiterhin stellten wir fest, dass Tacrolimus sowohl intravenös als auch oral mit gleicher Wirksamkeit gegeben werden konnte. Entsprechend fanden sich keine Unterschiede in den therapeutischen Wirkstoffspiegeln. Begründet wird diese Beobachtung mit der guten oralen Resorption des Medikamentes, die auch bei Cholestase und Darmentzündung wenig beeinträchtigt ist (Bierer, 1994).

Das Nebenwirkungsspektrum nach Gabe von Tacrolimus war breit gefächert. Als häufigstes Symptom trat ein Tremor (48,8%) auf. Eine Nierenfunktionseinschränkung war in allen Fällen nur passagerer Natur und erforderte eine Dosisreduktion bzw. Absetzen des Medikaments in lediglich 3 Fällen. Die häufig beobachtete Proteinurie Typ IV (Boesken, 1979) ist wahrscheinlich eher als Zeichen der Krankheitsaktivität (Herrlinger et al., 2001) und weniger als Medikamentennebenwirkung zu deuten. Bei Cyclosporingabe sind vor allem Tagesdosen oberhalb von 5 mg/kg KG mit dem Risiko einer Nierenschädigung behaftet. Diese wird als nicht rückbildungsfähig angesehen und führt somit zu einem permanenten partiellen Funktionsverlust (Mahadevan et al., 1996). Auch wenn in dieser Studie die Kreatinin-Clearance tendenziell abfiel, wurden nur 3 Fälle mit einem signifikanten Kreatininanstieg offensichtlich. Ein permanenter Funktionsverlust wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht. Zur genauen Bewertung wären Nachsorgeuntersuchungen notwendig, die aber in diesem Rahmen nicht durchgeführt wurden. Die Nephrotoxizität kann in unserem Kollektiv als tolerabel angesehen werden. Mit Tacrolimus in einer täglichen Dosierung von 0,01-0,02 mg/kg KG/die intravenös bzw. 0,1 mg/kg KG/die oral wurden die Hauptnebenwirkungen von Cyclosporin A wie Hypertrichose, gingivale Hyperplasie, zerebrale Krämpfe und lebensbedrohliche Infektionen nicht beobachtet. Es trat auch keine Pneumocystis-carinii-Infektion auf, trotz Verzichts auf eine Prophylaxe. Gerade diese, teils fatalen Komplikationen sind unter Cyclosporin A mehrfach beschrieben worden (Santos et al., 1995).

Nach den Leitlinien muss vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie bei Colitis ulcerosa die Kolektomie als kurative Behandlungsmöglichkeit in Betracht gezogen werden. Letzteres besonders vor dem Hintergrund, dass bei langjährig bestehender aktiver Colitis die Gefahr einer malignen Entartung stetig steigt (Langholz, 1999).

Tacrolimus hat sich auch in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen als wirksam erwiesen. So gibt es erste positive Behandlungsergebnisse bei der primär

sklerosierenden Cholangitis (Stephens et al., 1993; Van Thiel et al., 1995) und der autoimmunen Enteropathie (Bousvaros et al., 1996 b; Steffen et al., 1997).

In der Dermatologie wurden mit externen topischen Tacrolimusbehandlungen gute Resultate bei der atopischen Dermatitis (Ruzicka et al., 1997) beobachtet. Auch das Sweet-Syndrom, eine seltene neutrophile Dermatose, die mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sein kann, spricht auf Tacrolimus gut an (Fellermann et al., 2001). Auch mit äußerlichen lokalen Tacrolimusanwendungen in Salbenform, die eigens für eine Studie hergestellt wurden, konnten bei perianalen Crohn-Fisteln gute Resultate erzielt werden (Casson et al., 2000). Dabei entstand kein messbarer FK506-Blutspiegel und es traten auch keine Nebenwirkungen auf.

Als Schlussfolgerung kann Tacrolimus bei Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata als sicher, wirksam und verträglich beurteilt werden. Für den Morbus Crohn konnte in diesem sehr kleinen Kollektiv keine anhaltende Wirksamkeit belegt werden. Die Erfolgsraten mit FK506 hinsichtlich Remissionsinduktion und kolektomiefreiem Überleben bei Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata sind mit denen von Cyclosporin A vergleichbar, bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen.

Die vorliegenden Einzelergebnisse könnten interessante Ansatzpunkte für weitere kontrollierte Studien bieten, denn retrospektive Untersuchungen bergen stets die Gefahr, wichtige Befunde zu übersehen oder falsch zu werten. So stellte sich als spezielles Problem in dieser Studie die nachträgliche Ermittlung der verschiedenen Aktivitätsindizes heraus. Zum einen, da die Dokumentation teilweise Lücken aufwies, zum anderen, da Beschwerden seitens der Patienten retrospektiv anders als zur Zeit des akuten Schubes geschildert werden können. Prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien mit höherer Fallzahl wären wünschenswert, auch um der Fragestellung nachzugehen, ob Tacrolimus auch ohne eine zusätzliche Steroidmedikation effektiv ist, was für Cyclosporin A bereits nachgewiesen werden konnte (D'Haens et al., 2001).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Immunsuppressivum Tacrolimus besitzt ähnliche Eigenschaften wie Cyclosporin A. Letzteres wird bei der steroidrefraktären Colitis ulcerosa eingesetzt, weist aber zahlreiche Nebenwirkungen auf. Erste positive Erfahrungen mit Tacrolimus bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen liegen vor. In einer retrospektiven Analyse sollten die Langzeitergebnisse mit Tacrolimus hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei der therapierefraktären chronisch entzündlichen Darmerkrankung ermittelt werden.

An der Studie nahmen 38 Patienten mit Colitis ulcerosa (darunter 5 Patienten mit Colitis indeterminata) teil, sowie 9 M. Crohn-Patienten, davon 3 Patienten mit Fistelleiden. Um die Wirksamkeit der intravenösen und oralen Darreichungsform zu vergleichen, erhielt eine Patientengruppe (n=25) Tacrolimus über 14 Tage intravenös in einer Dosierung von 0,01-0,02 mg/kg KG/d. Die andere Gruppe (n=22) nahm Tacrolimus oral in einer Tagesdosis von 0,1-0,2 mg/kg KG ein. Zusätzlich wurden Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin und Steroide verabreicht. Ziel war es, die Steroide auszuschleichen und anschließend auch die Tacrolimusdosis zu reduzieren, bis die Wirkung der Purinanaloga eintritt. Die Schwere der Krankheit wurde durch Aktivitätsindizes objektiviert und es fanden regelmäßig laborchemische und endoskopische Kontrollen, sowie Bestimmungen der Tacrolimusspiegel im Vollblut statt. Primäre Therapieziele waren Verbesserung der Aktivitätsindizes und Vermeidung einer Kolektomie.

Die Behandlungsdauer betrug durchschnittlich 6,1 Monate mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 16,2 Monaten. Achtzehn von 38 Patienten mit Colitis ulcerosa oder indeterminata wiesen eine klinische Besserung innerhalb der ersten 14 Tage auf und nach einem Monat befanden sich 13 Patienten in der Remission. Eine Kolektomie war bei 3 der 38 Patienten innerhalb des ersten Monats erforderlich, die Gesamtkolektomierate lag bei 34%. Innerhalb eines Zeitraums von 2 Jahren musste die Hälfte der über diese Zeit nachverfolgten Patienten kolektomiert werden. Von den 9 Patienten mit M. Crohn konnte nur bei einem eine Remission erzielt werden und 2 Patienten mussten kolektomiert werden. Drei Patienten im akuten Schub setzten das Medikament aufgrund mangelnder Wirkung rasch ab. Bei den 3 Patienten mit Fistelleiden konnte keine Abheilung beobachtet werden. Nebenwirkungen kamen oft vor, konnten aber stets konservativ behandelt werden. Am häufigsten trat Tremor auf, gefolgt von Hyperglykämie, Hypertension und leichten Infekten. Nierenfunktionseinschränkungen gab es selten und waren vollständig rückläufig nach Absetzen des Medikamentes.

Die Studie bestätigt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tacrolimus bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa und indeterminata. Die Ergebnisse in der M.Crohn-Gruppe waren dagegen nicht eindeutig erfolgreich. Die orale Darreichungsform war ebenso wirksam wie die intravenöse Gabe. Auch bei niedrigen Dosierungen konnte ein wirksamer FK506-Blutspiegel erreicht werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aiko S, Conner EM, Fuseler JA, Grisham MB: Effects of cyclosporine or FK506 in Chronic Colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 280, 1075-1084 (1997)
- 2 Andus T, Stange EF, Hoffler D, Keller-Stanislawski B: Suspected cases of severe side effects after infliximab (Remicade) in Germany. *Med Klin* 98 (8), 429-236 (2003)
- 3 Arts J, Zeegers M, D`Haens G, Van Asche G, Hiele M, Geboes K, Rutgeerts P: Long-term Outcome of Treatment With Cyclosporine IV For Patients With Intractable Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 120, G3169 (2001)
- 4 Belli LS, de Carlis L, Rondinara G, Alberti A, Bellati G, De Gasperi A, Forti D, Ideo G: Early Cyclosporine Monotherapy in Liver Transplantation: a 5-Year Follow-up of a Prospective, Randomized Trial. *Hepatology* 27 (6), 1524-1529 (1998)
- 5 Best WR, Beckett JM, Singleton JW: Rederived Values of the Eight Coefficients of the Crohn's Disease Activity Index CDAI. *Lancet* 77, 843-846 (1979)
- 6 Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 70 (3), 439-444 (1976)
- 7 Bierer BE: Biology of Cyclosporine A and FK506. *Prog Clin Biol Res* 390, 203-223 (1994)
- 8 Boesken WH: Diagnostic significance of SDS-PAA-electrophoresis of urinary proteins: Different forms of proteinuria and their correlation to renal diseases. *Curr Probl Clin Biochem* 9, 235-248 (1979)
- 9 Both H, Torp-Pederson K, Kreiner S, Binder V: Clinical Appearance at Diagnosis of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in a Regional Patient Group. *Scand J Gastroenterol* 18, 987-991 (1983)
- 10 Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC: Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 347, 215-219 (1996)
- 11 Bousvaros A, Wang A, Leichtner A: Tacrolimus (FK506) Treatment of Fulminant Colitis in a Child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23, 329-333 (1996)
- 12 Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, Parker-Hartigan L, Daum F, Freeman KB, Balint JP, Day AS, Griffiths AM, Zurakowski D, Ferry GD, Leichtner AM: Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 137, 794-799 (2000)
- 13 Bousvaros A, Leichtner AM, Book L, Shigeoka A, Bilodeau J, Semeao E, Ruchelli E, Mulberg A: Treatment of Pediatric Autoimmune Enteropathy with Tacrolimus (FK506). *Gastroenterology* 111, 237-243 (1996)
- 14 Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Lemann M, Beaiche J, Colombel JF, Cosnes J, Gendre JP: Intravenous cyclosporine in attacks of Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 41, 2471-2476 (1996)
- 15 Carson WE, Parihar R, Lindemann MJ, Personeni N, Dierksheide J, Meropol NJ, Baselga J, Caligiuri MA: Interleukin-2 enhances the natural killer cell response to Herceptin-coated Her2/neu-positive breast cancer cells. *Eur J Immunol* 31, 3016-3025 (2001)
- 16 Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH: Topical Tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 47, 436-440 (2000)
- 17 Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP: Smoking Cessation and the Course of Crohn's Disease: An Intervention Study. *Gastroenterology* 120, 1093-1099 (2001)
- 18 Curran M, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, MacPherson AJS, Cardon LR, Sakul H, Harris TJR, Stokkers P, Van Deventer SJH, Mirza M, Raedler A, Kruis W, Meckler U, Theurer D, Herrmann T, Gionchetti P, Lee J, Mathew C, Lennard-Jones J: Genetic Analysis of Inflammatory Bowel Disease in a Large European Cohort Supports Linkage to Chromosome 12 and 16. *Gastroenterology* 115, 1-7 (1998)

- 19 Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG: The Contribution of NOD2 Gene Mutations to the Risk and Site of Disease in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 122, 867-874 (2002)
- 20 D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peters M, Veermeire S, Pennickx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P: Intravenous Cyclosporine Versus Intravenous Corticosteroids as Single Therapy for Severe Attacks of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 120, 1323-1329 (2001)
- 21 Duggan AE, Usmani L, Neal KR, Logan RFA: Appendectomy, childhood hygiene, Helicobacter pylori status and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 43, 494-498 (1998)
- 22 Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO: Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 336, 357-359 (1990)
- 23 European FK506 Multicentre Liver Study Group: Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 344, 423-428 (1994)
- 24 Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ: The Natural History of Corticosteroid Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 121, 255-260 (2001)
- 25 Feagan BG, Rochon J, Fedorak JY and The North American Crohn's Study Group Investigators. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 332, 292-297 (1995)
- 26 Fellermann K, Herrlinger KR, Witthoef T, Homann N, Ludwig D, Stange EF: Tacrolimus: A New Immunosuppressant for Steroid Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Transplant Proc* 33, 1-2 (2001)
- 27 Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, Stange EF: Steroid-Unresponsive Acute Attacks of Inflammatory Bowel Disease: Immunomodulation by Tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 93, 1860-1866 (1998)
- 28 Fellermann K, Rudolph B, Witthöft T, Herrlinger KR, Tronnier M, Ludwig D, Stange EF: Sweet-Syndrom und Erythema nodosum bei steroidrefraktärer Colitis ulcerosa. Erfolgreiche Behandlung mit Tacrolimus. *Med Klin* 96, 105-108 (2001)
- 29 Fellermann K, Steffen M, Stein J, Raedler A, Hämling J, Ludwig D, Loeschke K, Stange EF: Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 14, 171-176 (2000)
- 30 Fernández-Banares F, Bertrán X, Esteve-Comas M, Cabre E, Menacho M, Humbert P, Planas R, Gassull MA: Azathioprine Is Useful in Maintaining Long-Term Remission Induced by Intravenous Cyclosporine in Steroid-Refractory Severe Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 91, 2498-2499 (1996)
- 31 Fernández-Banares F, Hinojosa J, Sanchez-Lombrana JL, Navarro E, Martinez-Salmeron JF, Garcia-Puges A, Gonzales-Huix F, Riera J, Gonzales-Lara V, Dominuez-Abascal F, Grine JJ, Moles J, Gomollon F, Gassull MA for the Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU): Randomized Clinical Trial of Plantago ovata Seeds (Dietary Fiber) as Compared With Mesalazine in Maintaining Remission in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 94, 427-433 (1999)
- 32 Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut* 32, 439-442 (1991)
- 33 Gasche C, Moser G, Turetschek K, Schober E, Moeschl P, Oberhuber G: Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut* 44 (1), 112-117 (1999)
- 34 George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH: The Long-Term Outcome of Ulcerative Colitis Treated with 6-Mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 91, 1711-1714 (1996)
- 35 Gibson G, Roberfroid MB: Dietary modulations of the human colonic microbiotic: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125, 1401-1412 (1995)
- 36 Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJP, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S:

- Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 359, 1661-1665 (2002)
- 37 Hampe J, Shaw SH, Saiz R, Leysens N, Lantermann A, Mascheretti S, Lynch NJ, MacPherson AJS, Bridger S, Van Deventer S, Stokkers P, Morin P, Mirza MM, Forbes A, Lennard-Jones JE, Mathew CG, Curran ME, Schreiber S: Linkage of Inflammatory Bowel Disease to Human Chromosome 6p. *Am J Hum Genet* 65, 1647-1655 (1999)
- 38 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P and the ACCENT I Study Group: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 359, 1541-1549 (2002)
- 39 Harvey RF, Bradshaw JM: A Simple Index of Crohn's Disease Activity. *Lancet*: 1, 514 (1980)
- 40 Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon ATR, Swarbrick ET, Scott BB, Lennard-Jones JE: Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 305, 20-22 (1992)
- 41 Herrlinger KR, Noftz MK, Fellermann K, Schmidt K, Steinhoff J, Stange EF: Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther* 15, 363-369 (2001)
- 42 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gossull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G: Association of NOD2 leucin-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411, 599-603 (2001)
- 43 Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G: Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 379, 821-823 (1996)
- 44 Hurst RD, Chung TP, Rubin M, Michelassi F: The Implications of Acute Pouchitis on the Long-Term Functional Results after Restorative Proctocolectomy. *Inflamm Bowel Dis* 4, 280-284 (1998)
- 45 Hyde GM, Thillainayagam AV, Jewell DP: Intravenous cyclosporin as rescue therapy in severe ulcerative colitis: time for a reappraisal? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10, 411-413 (1998)
- 46 Ieradi E, Principi M, Rendina M, Francavilla R, Ingrosso M, Pisani A, Amoruso A, Panella C, Francavilla A: Oral Tacrolimus (FK506) in Crohn's disease complicated by fistulae of the perineum. *J Clin Gastroenterol* 30 (2), 200-202 (2000)
- 47 Klein A and the US Multicentre FK506 Liver Study Group: Tacrolimus Rescue in Liver Transplant Patients With Refractory Rejection or Intolerance or Malabsorption of Cyclosporin. *Liver Transpl Surg* 5, 502-508 (1999)
- 48 Knoll GA, Bell RC: Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 318, 1104-1107 (1999)
- 49 Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M: Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 11, 853-858 (1997)
- 50 Kruis W, Fric P, Stolte M: The Mutaflor Study Group. Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis is Equally Effective with Escherichia coli Nissle 1917 and with standard mesalazine. *Gastroenterology* 120 (Suppl): A 127 (2001)
- 51 Langholz E: Ulcerative colitis. An epidemiologic study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis. *Dan Med Bull* 46 (5), 400-15 (1999)
- 52 Lesage S, Zouali H, Colombel JF and EPIMAD, Belaiche J and GETAID, Cezard JP and EPGWGIBD, Tysk C, Almer S, Gassull M, Binder V, Chamaillard M, Le Gall I, Thomas G, Hugot JP: Genetic analyses of chromosome 12 loci in Crohn's disease. *Gut* 47, 787-791 (2000)

- 53 Lichtiger S: Cyclosporine in the Treatment of Severe, Refractory Ulcerative Colitis. What have we learned in 15 years? *Gastroenterology* 120, G3176 (2001)
- 54 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330, 1841-1845 (1994)
- 55 Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ: The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 16, 51-60 (2002)
- 56 Lowry PW, Weaver AL, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Combination Therapy with Oral Tacrolimus (FK506) and Azathioprine or 6-Mercaptopurine for Treatment-Refractory Crohn's Disease Perianal Fistulae. *Inflamm Bow Dis* 5 (4), 239-245 (1999)
- 57 Ludwig D, Wiener S, Brüning A, Schwarting K, Jantschek G, Fellermann K, Stahl M, Stange EF: Mesenteric blood flow is related to disease activity and risk of relapse in ulcerative colitis: a prospective follow up study. *Gut* 45, 546-552 (1999) a
- 58 Ludwig D, Wiener S, Brüning A, Schwarting K, Jantschek G, Stange EF: Mesenteric Blood Flow Is Related to Disease activity and Risk of Relapse in Crohn's Disease: A Prospective Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol* 94 (10), 2942-2950 (1999) b
- 59 Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ: Double-Blind Crossover Trial of Metronidazole versus Placebo in Chronic Unremitting Pouchitis. *Dig Dis Sci* 39, 1193-1196 (1994)
- 60 Mahadevan U, Kornbluth AA, Goldstein E, Lichtiger S, Present DH: Is cyclosporine (CS) induced nephrotoxicity permanent or progressive in patients with inflammatory bowel disease (IBD)? *Gastroenterology* 112, A 1030 (1996)
- 61 Malchow HA: Crohn's Disease and Escherichia coli. *J Clin Gastroenterol* 25, 653-658 (1997)
- 62 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H: European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of Drug Treatment. *Gastroenterology* 86, 249-266 (1984)
- 63 Malin M, Suomalainen H, Saxelin M, et al: Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG. *An Nutr Metab* 40, 137-145 (1996)
- 64 Margolin ML, Krumholz MP, Fochios SE, Korelitz BI: Clinical Trials in Ulcerative Colitis: II. Historical Review. *Am J Gastroenterol* 83, 227-243 (1988)
- 65 Marshall JK, Irvine EJ: Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 9, 293-300 (1995)
- 66 Marshall JK, Irvine EJ: Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 40, 775-781 (1997)
- 67 Matsushashi N, Nakajima A, Watanabe K, Romeno Y, Suzuki A, Ohnishi S, Omata M, Kondo K, Usui Y, Iwadare JI, Watanebe T, Nagawa H, Muto T: Tacrolimus in corticosteroid-resistant ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 35 (8), 635-640 (2000)
- 68 Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH: J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 85, 800-803 (1998)
- 69 Mimura T, Rizello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA: Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 16, 909-917 (2002)
- 70 Montgomery SM, Morris DL, Thompson NP, Subhani J, Pounder RE, Wakefield AJ: Prevalence of inflammatory bowel disease in British 26 year olds: national longitudinal birth cohort. *BMJ* 316, 1058-1059 (1998)
- 71 Munkholm P: Crohn's disease— occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort study. *Dan Med Bull* 44 (3), 287-302 (1997)
- 72 Nissle A: Die antagonistische Behandlung chronischer Darmstörungen mit Colibakterien. *Med Klin* 2, 29-33 (1918)

- 73 Oberhuber G, Püspök A, Oesterreicher C, Novacek G, Zauner C, Burghuber M, Vogelsang H, Potzi R, Stolte M, Wrba F: Facally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 112 (3), 698-706 (1997)
- 74 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH: A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411, 603-606 (2001)
- 75 Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, Ron Y, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Bardan E, Villa Y, Gilat T: Methotrexate in Chronic Active Ulcerative Colitis: a Double-Blind, Randomized, Israeli Multicenter Trial. *Gastroenterology* 110, 1416-1421 (1996)
- 76 Oriishi T, Sata M, Toyonaga A, Sasaki E, Tanikawa K: Evalutaion of intestinal permeability in patients with inflammatory bowel disease using lactulose and measuring antibodies to lipid A. *Gut* 36 (6), 891-896 (1995)
- 77 Orholm M, Fonanger K, Sorensen HT: Risk of Ulcerative Colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 94, 3236-3238 (1999)
- 78 Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TIA, Binder V: Familial occurence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 324, 84-88 (1991)
- 79 Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Libraray Issue 4 Oxford: Update Software* (2000)
- 80 Piront P, Louis E, Latour P, Plomteux O, Belaiche J: Epidemiology of inflammatory bowel diseases in the elderly in the province of Liège. *Gastroenterol Clin Biol*, 26: 157-161 (2002)
- 81 Prantera C, Zannoni F, Scribano ML: An Antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Gastroenterology* 91, 328-332 (1996)
- 82 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer S, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, De Woody KL, Schaible TF, van Deventer SJ: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340 (18), 1398-405 (1999)
- 83 Price AB: Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease – colitis indeterminate. *J Clin Pathol* 31, 567-577 (1978)
- 84 Rachmilewitz D on behalf of an internationale study group: Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: A randomised trial. *BMJ* 298, 82-86 (1989)
- 85 Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR: Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 354, 635-639 (1999)
- 86 Robinson M: Medical therapy for Inflammatory Bowel Disease for the 21st Century. *Eur J Sur Suppl.* (582), 90-98 (1998)
- 87 Rook GAW, Stanford JI: Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 19, 113-116 (1998)
- 88 Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB: A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 69, 96-99 (1975)
- 89 Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H: A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Eng J Med* 331 (13), 842.845 (1994)
- 90 Rutgeerts P, Peeters M, Geboes K: Infectious agents in inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 26, 565-567 (1992)
- 91 Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S: Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 126 (6), 1593-1610 (2004)

- 92 Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S for the European Multicenter Atopic Dermatitis Study Group: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 337, 816-821 (1997)
- 93 Sambuelli A, Boerr L, Negreira S: Budenosid enema in pouchitis- a double blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 16, 27-34 (2002)
- 94 Sandborn WJ: Preliminary Report on the Use of Oral Tacrolimus (FK506) in the treatment of Complicated Proximal Small Bowel and Fistulizing Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 92, 876-878 (1997)
- 95 Sandborn WJ, Targan SR: Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122, 1592-1608 (2002)
- 96 Sandborn WJ, Tremaine WJ, Lawson GM: Clinical Response Does Not Correlate with Intestinal or Blood Cyclosporine Concentrations in Patients with Crohn's Disease Treated with High-Dose Oral Cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 91, 37-43 (1996)
- 97 Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL: Tacrolimus for the treatment of fistulas with Crohn's disease: a randomized, placebocontrolled trial. *Gastroenterology* 125 (2), 380-388 (2003)
- 98 Santos J, Baudet S, Casellas F, Guarner L, Vilaseca J, Malagelada JR: Efficacy of Intravenous Cyclosporine for Steroid Refractory Attacks of Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 20, 285-289 (1995)
- 99 Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H: Modern imaging using computer tomography and magnetic imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU 1. *Inflamm Bowel Dis* 10 (1), 45-54 (2004)
- 100 Shen B, Achkar JP, Lashner BA: A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 7, 301-305 (2001)
- 101 Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL: Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 104, 1293-1301 (1993)
- 102 Stallmach A, Wittig BM, Moser C: Safety and efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide in severe, steroidrefractory inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122, A 61 (2002)
- 103 In: Stange EF unter Mitarbeit von Berndt S, Bruch HP, Brüning A, Fleig WE, Schimmelpenninck H, Schölmerich J, Schreiber S: Colitis ulcerosa - Morbus Crohn. 1. Aufl., Uni-Med-Verlag, Bremen, 1999
- 104 Stange EF, Modigliani R, Pena A: European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. *Gastroenterology* 109, 774-782 (1995)
- 105 Stange EF, Riemann J, von Herbay, Lochs H, Fleig WE, Schölmerich J, Kruis W, Porschen R, Bruch HP, Zeitz M, Schreiber S, Moser G, Matthes H, Selbmann HK, Goebell H, Caspary WF: Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 39, 19-70 (2001)
- 106 Stange EF, Schreiber S, Fölsch UR, von Herbay A, Schölmerich J, Hoffmann J, Zeitz M, Fleig WE, Buhr HJ, Kroesen AJ, Moser G, Matthes H, Adler G, Reinshagen M, Stein J: Diagnostik und Therapie des M. Crohn-Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 41, 19-68 (2003)
- 107 Steffen R, Wyllie R, Kay M, Kyllonen K, Gramlich T, Petras R: Autoimmune Enteropathy in a Pediatric Patient: Partial Response to Tacrolimus Therapy. *Clin Pediatr* 295-8 (1997)
- 108 Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 3* (2004)
- 109 Stephens J, Goldstein R, Crippin J, Husberg B, Holman M, Gonwa TA, Klintmalm G: Effects of Orthotopic Liver Transplantation and Immunosuppression on

- Inflammatory Bowel Disease in Primary Sclerosing Cholangitis Patients. *Transplant Proc* 25(1), 1122-1123 (1993)
- 110 Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K: Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD 000544 (2002)
- 111 Sutherland L, Roth D, Beck P, et al: Oral 5-aminosalicylic acid for introducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD 000543 (2000)
- 112 The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group: A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 33, 1110-1115 (1994)
- 113 Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, Vatn M, Persson T, Pettersson E, for internationale Budesonide-Mesalamine Study Group: A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 339, 370-374 (1998)
- 114 Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MGW, Jewell DP: Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 38, 905-910 (1996)
- 115 Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *BMJ* 2, 1041-1048 (1955)
- 116 Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B: Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 29, 990-996 (1988)
- 117 Van Hees PA, Van Elteren PH, Van Lier HJ: An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 21, 279-286 (1980)
- 118 Van Thiel DH, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, Irish W, McMichael J, Starzl TE: Tacrolimus (FK 506), a Treatment for Primary Sclerosing Cholangitis: Results of an Open-Label Preliminary Trial. *Am J Gastroenterol* 90 (3), 455-459 (1995)
- 119 Veltkamp C, Tokonogy SL, Schultz M, Sartor RB: Lactobacillus plantarum is superior to Lactobacillus GG in preventing colitis in Il-10 deficient mice. *Gastroenterology* 116: A 83 (1999)
- 120 Woodle ES, Thistlethwaite JR, Gordon JH, Laskow D, Deierhoi MH, Burdick J, Pirsch JD, Sollinger H, Vincenti F, Burrows L, Schwartz B, Danovitch GM, Wilkinson AH, Shaffer D, Simpson MA, Freeman RB, Rohrer RJ, Mendez Aswad S, Munn SR, Wiesner RH, Delmenico FL, Neylan J, Whelchel J: A multicenter trial of FK506 (Tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group. *Transplant* 62, 594-599 (1996)

VII.ANHANG

Tabelle 2: Truelove-Witts-Index für Colitis ulcerosa (TWI)

	I	II	III
Stuhlfrequenz	<4 pro Tag	*	>6 pro Tag
Blut im Stuhl	nur wenig	*	deutlich
Fieber		*	
a)abends im Mittel	keines	*	>37,5°C
b)an 2 von 4 Tagen	keines	*	>37,5°C
Tachykardie	keine	*	>90/min
Anämie	nicht schwer	*	HB<75% der Norm
BSG in erster Stunde	<30 mm	*	>30 mm

* = Werte, die sich weder Kategorie I noch II zuordnen lassen.

Aktivität des Schubes:

- schwer – mindestens 1 Kriterium in Kategorie III
- mäßig – mindestens 1 Kriterium in Kategorie II, keines in Kategorie III
- leicht – kein Kriterium in II und III

Tabelle 3 : Colitis Activity-Index für Colitis ulcerosa nach Rachmilewitz (CAI)

Kriterium	Punktwert
1. Anzahl der Stühle pro Woche (0=<18, 1=18-35, 2=36-60, 3=>60)	
2. Blut im Stuhl (Wochenmittel) (0=keines, 1=wenig, 2=viel)	
3. Einschätzung des Befindens (Untersucher) (0=gut, 1=durchschnittlich, 2=schlecht, 3=sehr schlecht)	
4. Abdominelle Schmerzen (0=keine, 1=leicht, 2=mittel, 3=schlecht)	
5. Temperatur (Colitis-assoziiert) (0=37-38°C, 3= >38°C)	
6. Extraintestinale Manifestationen (3=Iritis, 3=Erythema nodosum, 3=Arthritis)	
7. Laborwerte (1=BSG > 50 mm nach 1. Std., 2=BSG > 100 mm nach 1. Std, 4=Hämoglobin < 100 g/l)	
S U M M E (CAI)	

Der Rachmilewitz-Index errechnet sich aus der Summe aller Punkte.

Klinische Aktivität bei > 5 Punkten.

Es besteht auch ein endoskopischer Teil, der aber in der vorliegenden Studie nicht zum Einsatz kam und deswegen nicht vorgestellt wird.

Tabelle 4 : Crohn´s Disease Activity-Index nach Best (CDAI)

Kriterium (als Summe über 7 Tage)	Punktwert	Multiplikator	Produkt
1.Anzahl weicher-flüssiger Stühle		x 2	
2.Bauchschmerzen: (0=keine, 1=leichte, 2=mäßige, 3=schwere)		x 5	
3.Wohlbefinden: (0=gut, 1=nicht so gut, 2=schlecht, 3=sehr schlecht, 4= unerträglich)		x 7	
4.Extraintestinale Manifestationen		x 20	
5.Einnahme von Antidiarrhoika (0 = nein, 1 = ja)		x 30	
6.Tastbarer Konglomerattumor (0=nein, 2=fraglich, 5=sicher)		x 10	
7.KG (k) SG (s)	$(1 - k / s) \times 100^1$	x 1	
8.Hämatokrit	männl. (47- __) weibl. (42 - __)	x 6	
S U M M E (C D A I)			

¹ = in die Berechnung wird das Vorzeichen mit einbezogen

KG = Körpergewicht, SG = Standardgewicht (festgelegt in einer Tabelle)

Als extraintestinale Manifestationen zählen Arthritis/Arthralgie, Iritis/Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Analfissuren, -fisteln und -abszesse, außerdem Temperaturen > 37,8°C in den letzten 7 Tagen. Sie werden jeweils mit einem Punkt bewertet.

Klinische Aktivität :

CDAI < 150 ruhende Aktivität

CDAI > 150 aktive Erkrankung

CDAI > 450 hohe Aktivität

Tabelle 5 : Harvey-Bradshaw-Index (HBI)

Kriterium	Punkte
A. Wohlbefinden (0=gut, 1=nicht ganz so gut, 2=schlecht, 3=sehr schlecht, 4= unerträglich)	
B. Bauchschmerzen (0=keine, 1=leicht, 2=mäßige, 3=schwere)	
C. Zahl flüssiger Stühle pro Tag	
D. Konglomerattumor / Walze (0=keine, 1=fraglich, 2=sicher, 3=sicher und schmerzhaft)	
E. Komplikationen : Arthralgien, Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Analfissur, Fistel, Abszess, je 1 Punkt)	
S U M M E (H B I)	

Klinische Aktivität: ab 10 Punkten aktiver Schub

Tabelle 6 : Daten der Studienteilnehmer mit Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata

Patientendaten	Insgesamt	Kolektomie	Remission
Anzahl (davon männlich)	38(23)	13(7)	25(16)
Alter (Jahre)			
- Erstdiagnose	31,1±12,3	35,1±12,9	29,1±11,8
- akuter Schub	36,8±12,9	39,4±14,4	35,4±12,1
- Zeit bis aktuellem Schub	5,7±5,6	4,3±4,8	6,4±5,9
Entzündungsausdehnung			
CU rektosigmoidal	9 (23,7%)	3 (23,1%)	6 (24%)
CU linksseitig	8 (21,1%)	1 (7,7%)	7 (28%)
Pankolitis	16 (42,1%)	8 (61,5%)	8 (32%)
Colitis indeterminata	5 (13,2%)	1 (7,7%)	4 (16%)
Purinanaloga (>3 Monate)	12/38 (31,6%)	5/13 (38,5%)	7/25 (28%)
CRP (mg/l)	54,5±46,8	51,5±45,9	55,8±48,1
Prednisolondosis ¹			
≥ 40 mg für 7d oder			
3d und CRP≥ 45 mg/l oder	20 (52,6%)	7 (53,5%)	13 (52%)
≥ 20 mg für 7d oder	11 (29%)	4 (30,8%)	7 (28%)
< 20 mg	7 (18,4%)	2 (15,4%)	5 (20%)
Steroiddosis (mg)	60±32,8	58,5±32,4	60,8±33,7

Erläuterung der Abkürzungen:

mg.....Milligramm

l.....Liter

d.....Tag

CU.....Colitis ulcerosa

CRP.....C-reaktives Protein

(¹ - Einteilung nach Travis)

Tabelle 7 : Klinische Daten über FK506-Einnahme und Verlauf bei Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata

Patientendaten	Insgesamt	Kolektomie	Remission
FK 506 i.v/ p.o.	18/20	6/7	12/13
Initialdosis (mg/kg KG) i.v.	0,014±0,005	0,013±0,005	0,015±0,005
p.o.	0,11±0,022	0,10±0,021	0,11±0,022
FK 506 Einnahmedauer (d)	228±210	157±177	266±220
Zusätzliche Immunsuppression			
Azathioprin (n), (mg/kg)	28(1,86±0,68)	10(1,98±0,54)	18(1,79±0,74)
6-Mercaptopurin (n)	2	1 (1,21 mg/kg)	1 (0,65mg/kg)
Mycophenolat (n)	2	0	2 (1,5g)
Aminosalizylsäure	33/38 (86,8%)	10/13 (76,9%)	23/25 (92%)
Antibiotika ²	20/38 (52,6%)	6/13 (46,2%)	14/25 (56%)
Keine (n) ¹	6	2	4
Lokale Behandlung ³	26/38 (68,4%)	8/13 (61,5%)	18/25 (72%)

¹ –wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit, Hepatitis oder Pankreatitis,

² - Ciprofloxazin/Metronidazol,

³ - Steroid und/oder Aminosalizylat-Präparate

Erläuterung der Abkürzungen:

n.....Anzahl

i.v......intravenös

p.o......per os

mg.....Milligramm

kg.....Kilogramm

d.....Tag

l.....Liter

Tabelle 8: Daten der Studienteilnehmer mit Morbus Crohn

Patientendaten	insgesamt	Kolektomie	Remission	Chron. aktiver Verlauf
Anzahl (davon männlich)	9(2)	2(0)	1(0)	6(2)
Alter (Jahre)				
- Erstdiagnose	32,5±12,6	27,5	51	31,3
- Akuter Schub	37,6±12,6	28	54	38,2
- Zeit bis aktuellem Schub	5,1	0,5	3	7
MC : akuter Schub	6	2	1	3
MC : Fisteln	3	0	0	3
CDAI	546,85	337,13	506	353,15
Purinanaloga (>3 Monate)	2/9 (22,2%)	1/2	0	1/6
CRP (mg/l)	26±40,1	13,5±12,03	5	34,9
Prednisolondosis ¹				
≥ 40 mg für 7d oder	4/9	1/2	1/1	2/6
3d+CRP ≥ 45mg/l oder	1/9	1/2	0	0
≥ 20 mg für 7d oder	3/9	0	0	3/6
<20 mg	1/9	0	0	1/6
Steroiddosis (mg)	61,6±33,2	70±42,3	60	59,2

Erläuterung der Abkürzungen:

MC.....Morbus Crohn

CDAI.....Crohn's Disease Activity Index

mg.....Milligramm

l.....Liter

d.....Tag

CRP.....C-reaktives Protein

(¹ - Einteilung nach Travis)

Tabelle 9 : Klinische Daten über FK 506 Einnahme und Verlauf bei Patienten mit Morbus Crohn

Patientendaten	insgesamt	Kolektomie	Remission	Chron. aktiver Verlauf
FK 506-Gabe i.v/p.o	7/2	2/0	0/1	5/1
Initialdosis (mg/kg KG) i.v.	0,017	0,015	0	0,018
(mg/die) p.o.	8	0	8	8
FK 506 Einnahmedauer (d)	133,4	104	180	135,5
Zusätzliche Immunsuppression :				
Azathioprin (n)	7/9	2/2	0	5/6
6-Mercaptopurin (n)	1/9	0	1/1	0
Mycophenolat (n)	0	0	0	0
Aminosalizylsäure (n)	5/9	1/2	0	4/6
Antibiotika ² (n)	5/9	1/2	0	4/6
Keine (n) ¹	1/9	0	0	1/6
Lokale Behandlung ³	3/9	1/2	0	2/6

¹ –wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit, Hepatitis oder Pankreatitis,

² - Ciprofloxazin/Metronidazol,

³ - Steroid und/oder Aminosalizylat-Präparate

Erläuterung der Abkürzungen:

n.....Anzahl

i.v......intravenös

p.o......per os

mg.....Milligramm

kg.....Kilogramm

d.....Tag

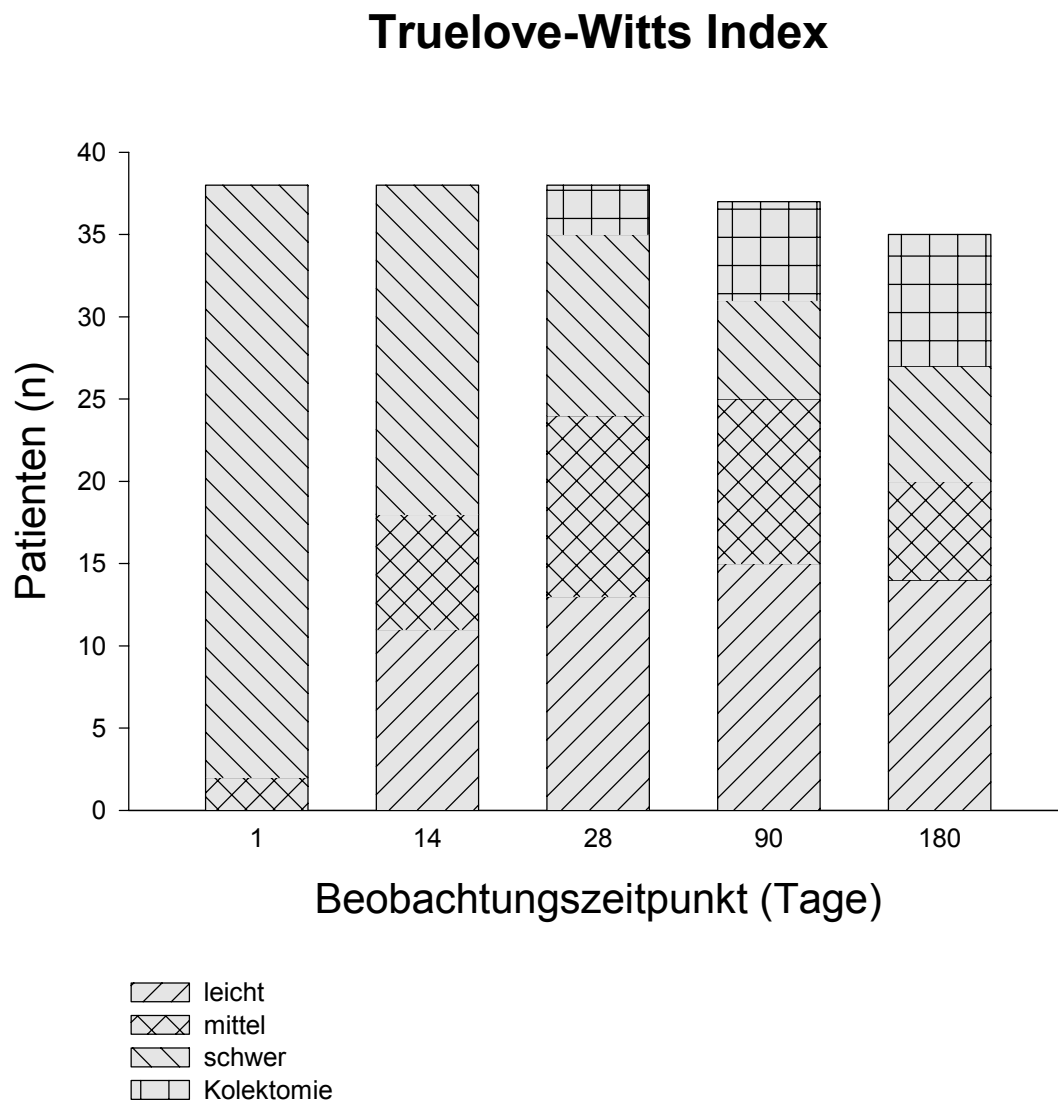
l.....Liter

Tabelle 10 : Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv (47 Patienten)

Nebenwirkung	Häufigkeit (Prozent)	Patienten(n)
Tremor	48,8 %	23
Hyperglykämie	38,3 %	18
arterielle Hypertonie	12,8 %	6
opportunistische Infektionen	10,5 %	5
Flimmern vor den Augen	10,5%	5
Arthralgie	8,4%	4
Alopezie	8,4%	4
Niereninsuffizienz	6,4 %	3
Psychiatrische Störungen	6,4 %	3
Übelkeit / Erbrechen	6,4 %	3
Kopfschmerzen	4,3 %	2
Hypertrichose	4,3 %	2
Akne	4,3 %	2
Abgeschlagenheit	4,3 %	2
sonstige Nebenwirkungen	2,1 %	1
Taubheitsgefühl in Finger / Lippen und „Kribbelgefühl“ im Kopf	2,1 %	1
unspezifischer Augendruck (ohne Sehstörung)	2,1 %	1
Pruritus	2,1 %	1
Beinödeme	2,1 %	1
Nykturie	2,1 %	1
Muskelkrämpfe	2,1 %	1
Hitzewallungen	2,1 %	1
trockene Haut	2,1 %	1
Dyspnoe bei intravenöser Gabe	2,1 %	1
Kollaps nach Ersteinnahme	2,1 %	1

Mehrfachnennungen sind möglich!

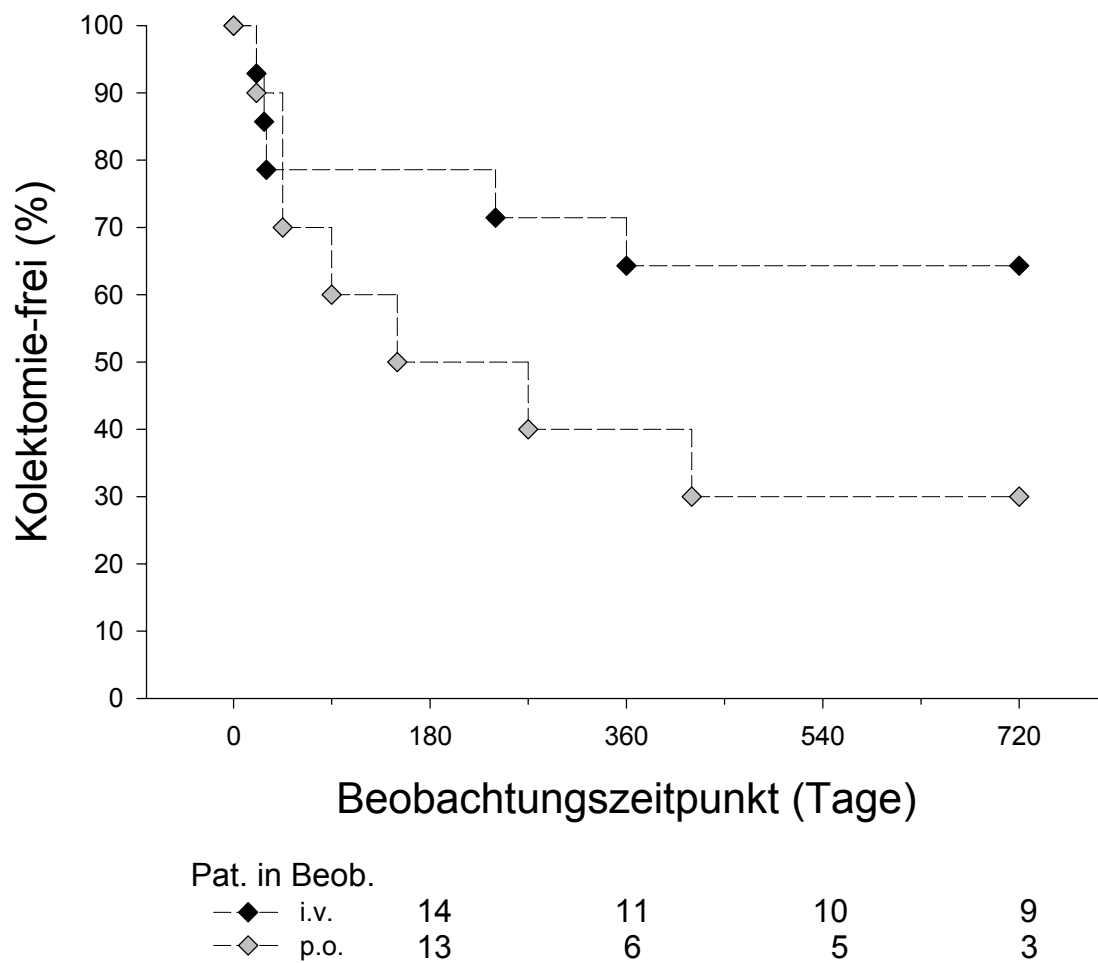
Abb. 2: Änderung des Truelove-Witts-Index



Im Verlauf ist eine Abnahme der Entzündungsaktivität im Kollektiv der Patienten mit Colitis ulcerosa und indeterminata, gemessen anhand des Truelove-Witts-Index, erkennbar. Erst nach dem 28. Tag sind Kolektomien nötig.

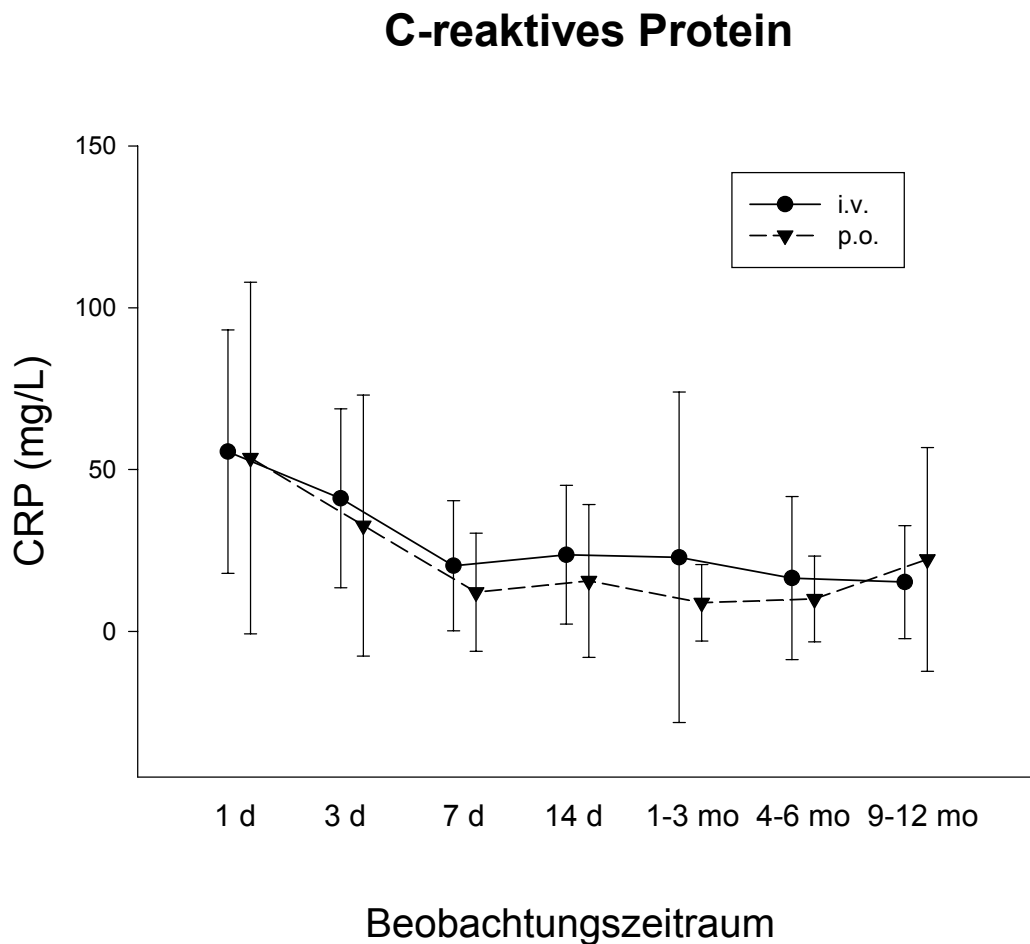
Abb. 3: Kolektomiefreies Überleben (i.v. vs. p.o.)

Kolektomie-freies Überleben (i.v. vs. p.o.)



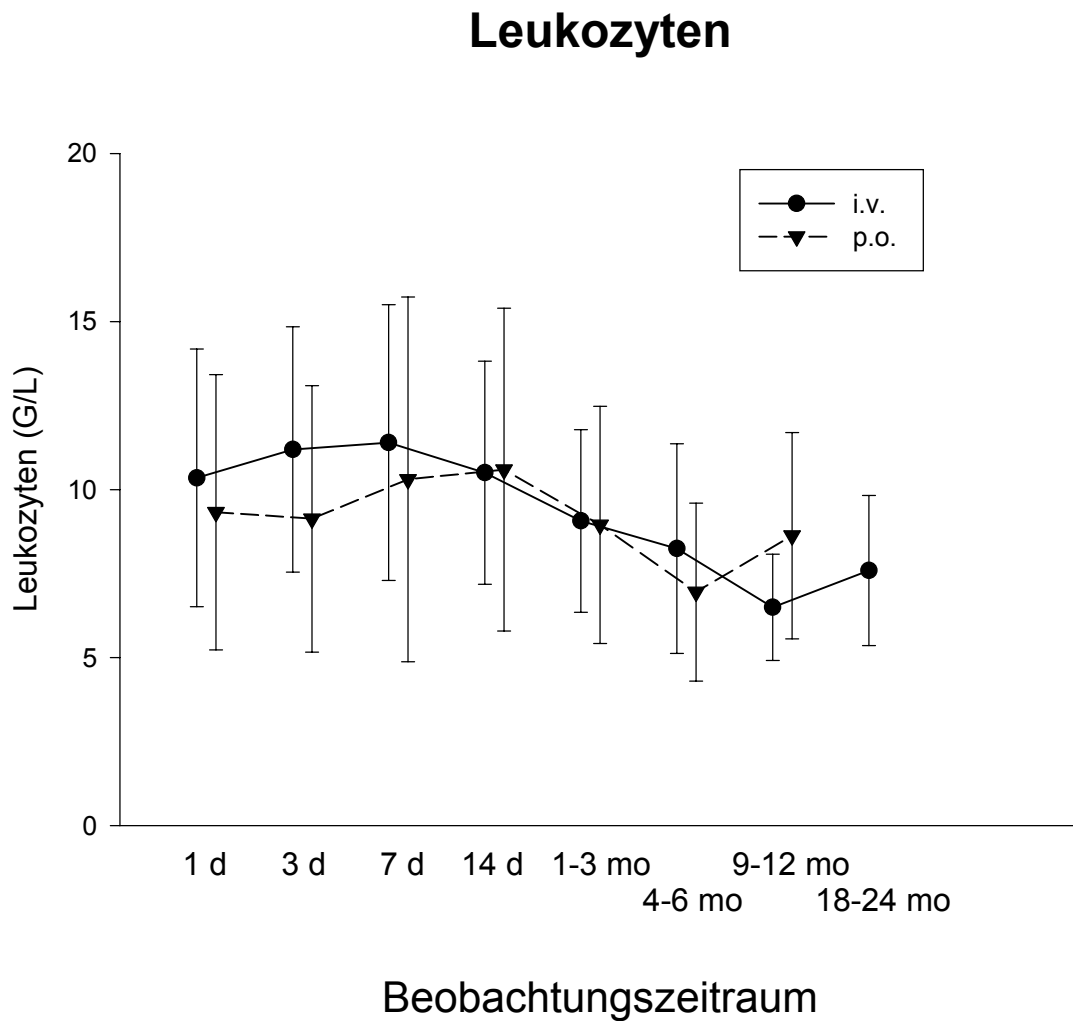
Die Kolektomiefreiheit im Gesamtkollektiv nimmt insgesamt während der Beobachtungszeit von 720 Tagen ab. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den oral und intravenös therapierten Studiengruppen.

Abb. 4: CRP-Blutspiegel



Das C-reaktive Protein nimmt im Verlauf der Beobachtungszeit im Gesamtkollektiv tendenziell ab. Unterschiede bezüglich oraler und intravenöser Applikation ergeben sich nicht.

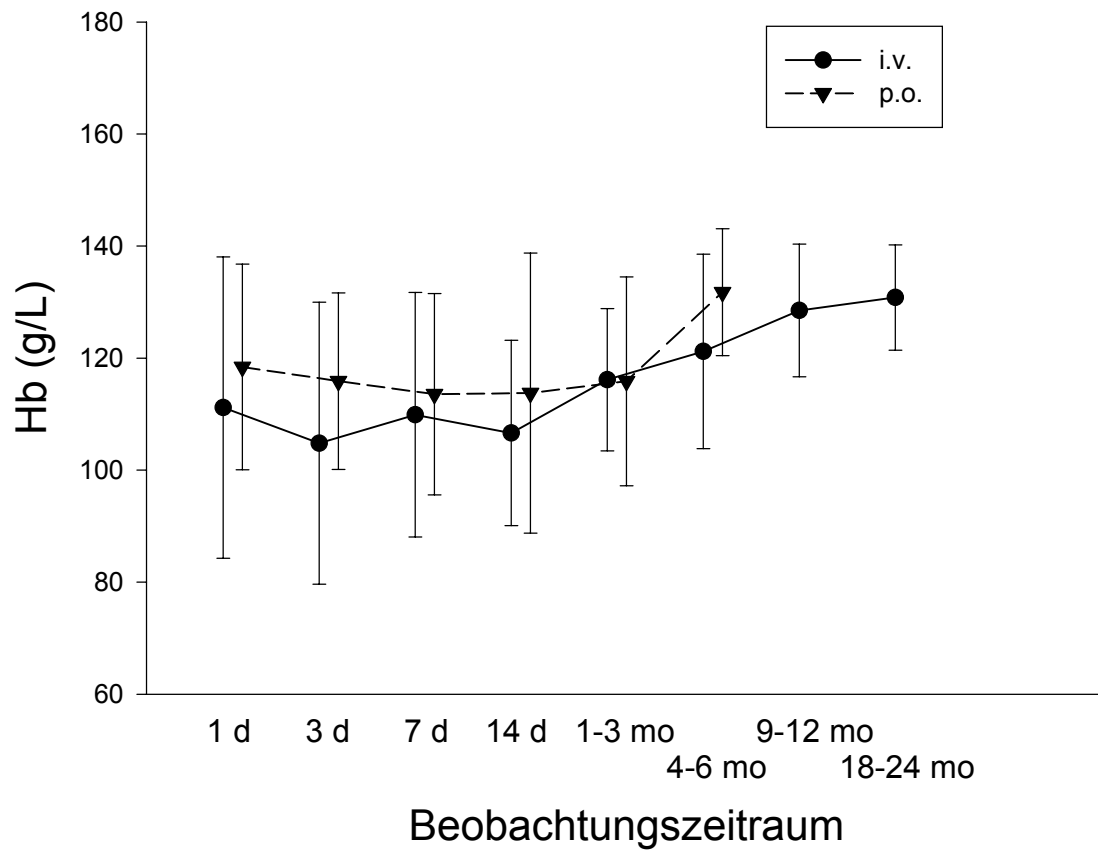
Abb. 5: Leukozytenwerte



Die Leukozytenwerte fallen im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten ab. Es gibt dabei keinen Unterschied zwischen oraler bzw. intravenöser Tacrolimusgabe.

Abb. 6: Hämoglobinwerte

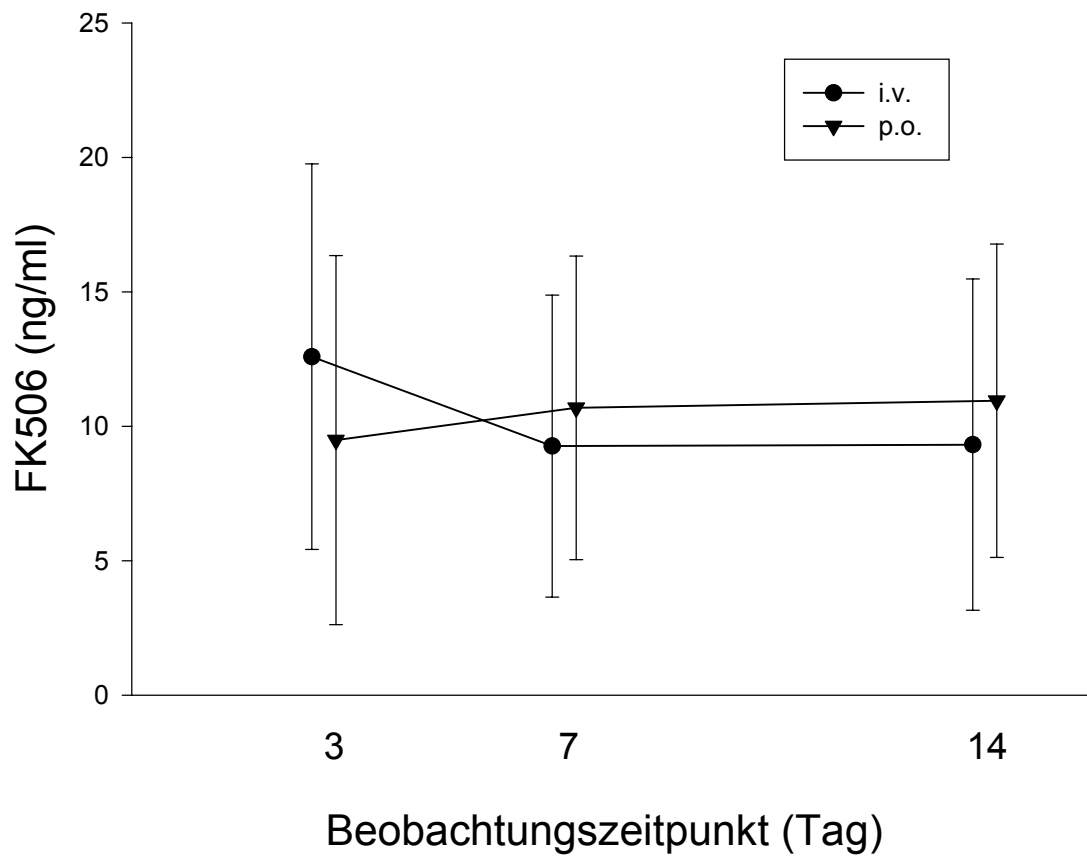
Hämoglobin



Die Hämoglobinwerte nehmen im 24-monatigen Beobachtungszeitraum zu. Dabei zeigt sich kein Unterschied bezüglich der Applikationsform.

Abb. 7: FK-506-Blutspiegel 1.-14. Tag

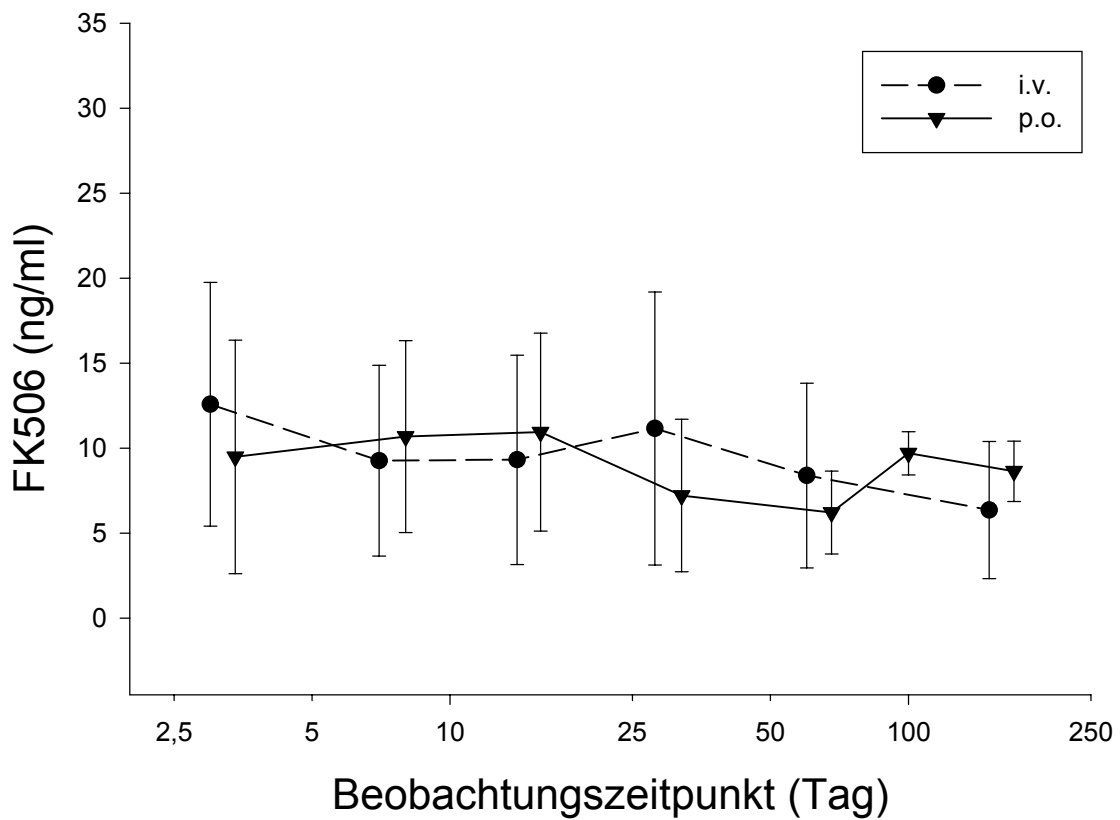
FK506-Spiegel - i.v. vs p.o.



Die FK-506-Blutspiegel sind während der Einnahmezeit konstant und zeigen keine Unterschiede zwischen oraler bzw. intravenöser Gabe.

Abb. 8: FK506-Blutspiegel bis zum 250. Tag

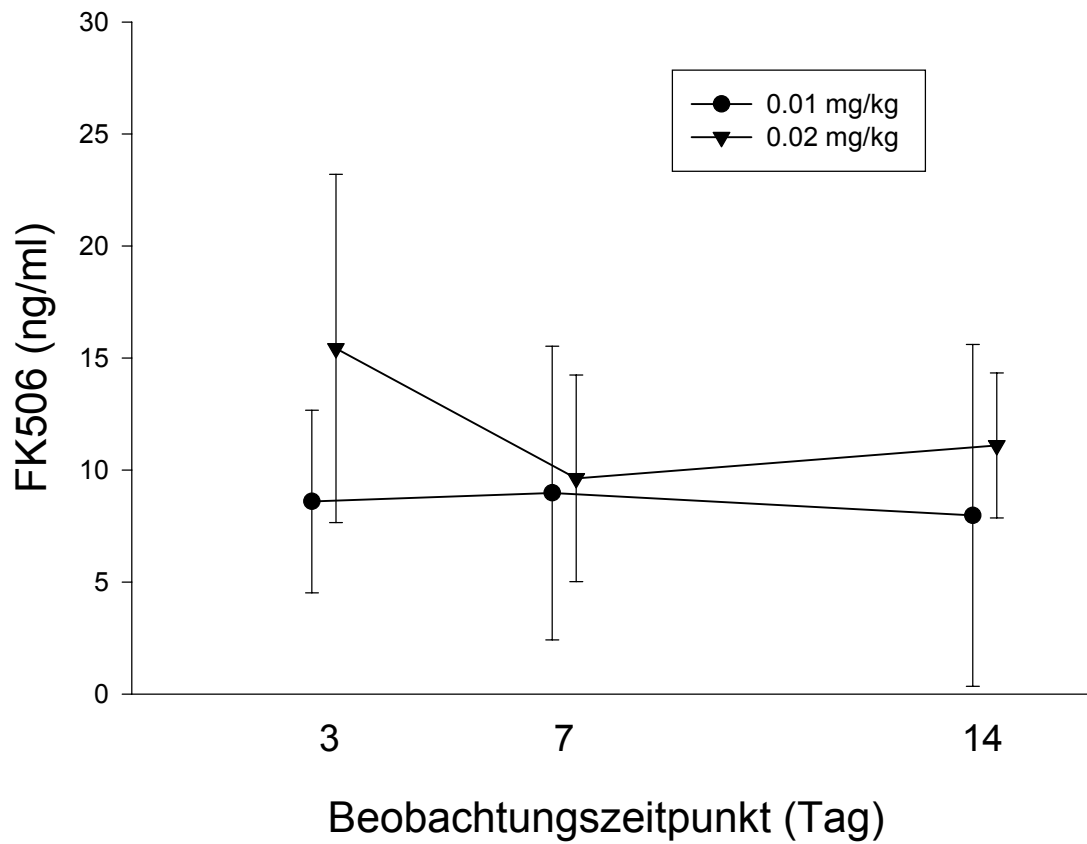
FK506-Spiegel - i.v. vs. p.o.



Auch im Langzeitverlauf bleiben die FK506-Blutspiegel konstant, ohne dass sich Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Einnahme zeigen.

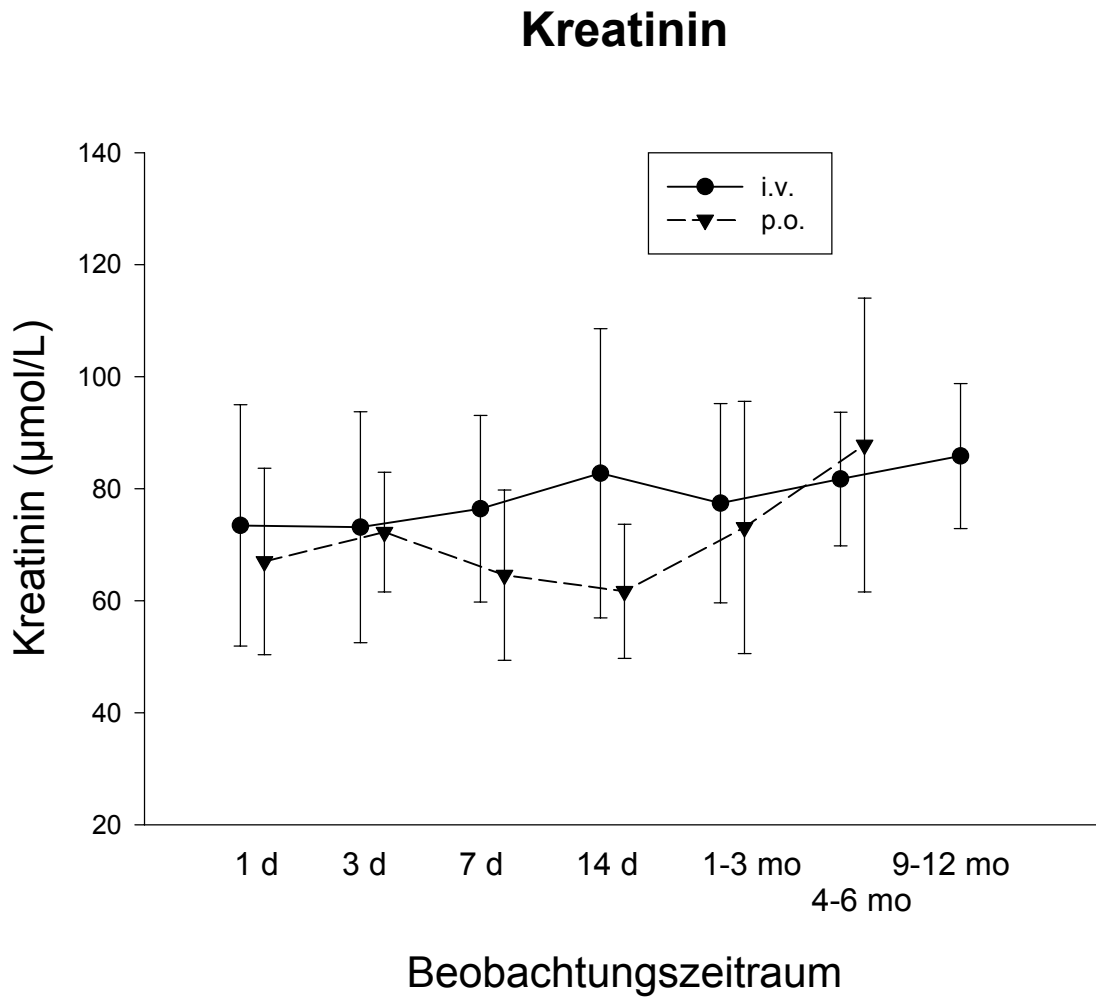
Abb. 9: FK506-Blutspiegel 0,01 versus 0,02 mg/kg i.v.

FK506-Spiegel - 0.01 vs. 0.02 mg/kg i.v.



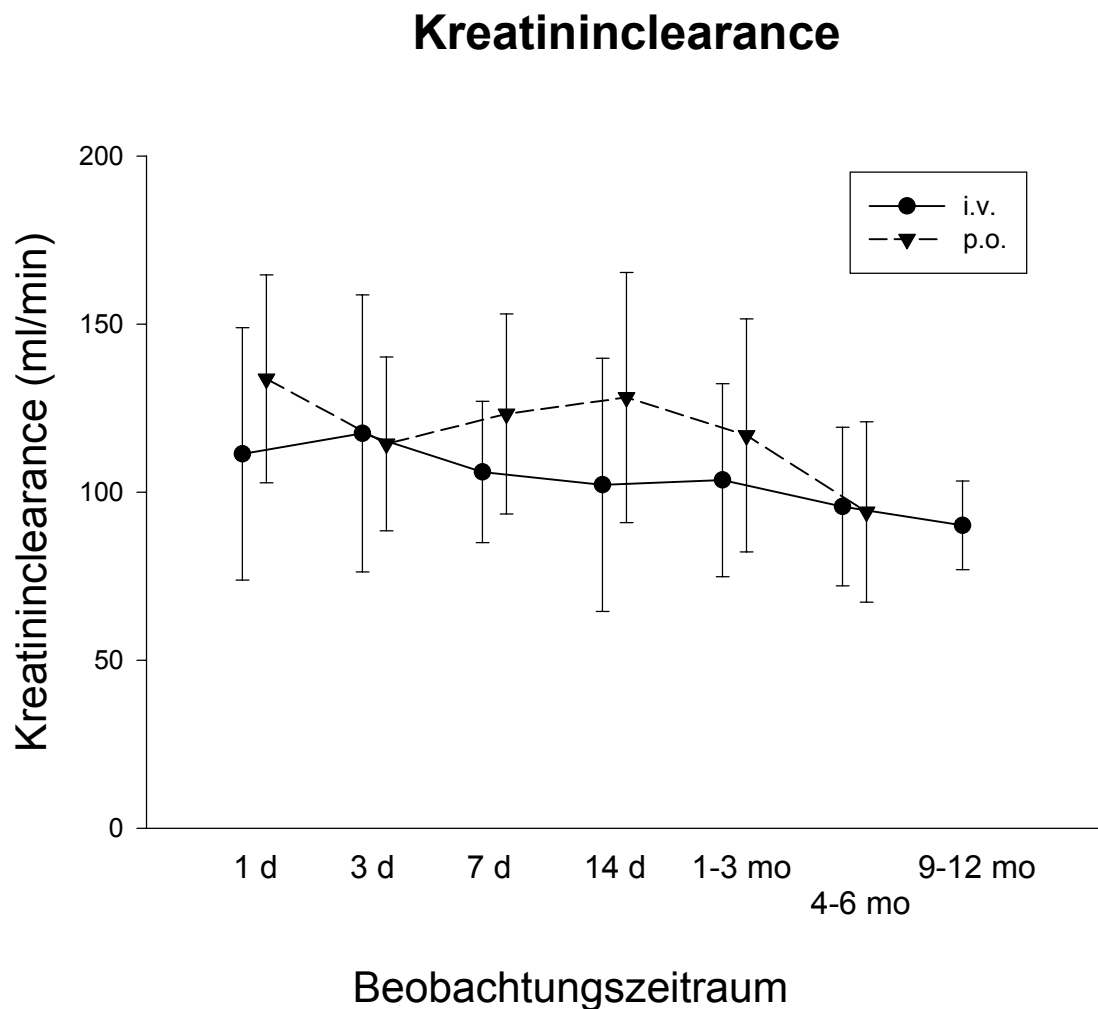
Die FK506-Blutspiegel unterscheiden sich nach täglicher intravenöser Gabe von Tacrolimus in einer Dosierung von 0,02 mg/kg KG bzw. 0,01 mg/kg KG nur unwesentlich.

Abb. 10: Kreatininwerte im Blut



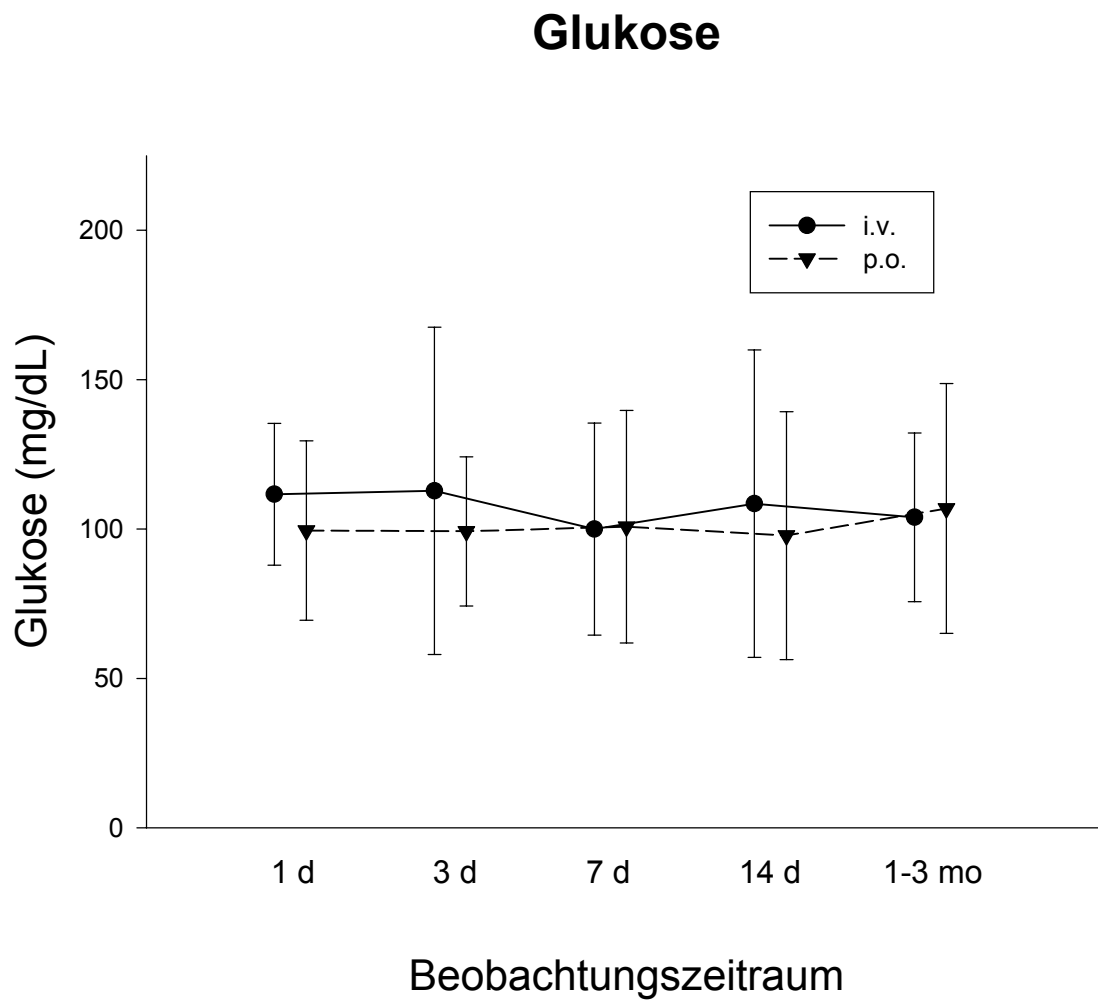
Während der 12-monatigen Beobachtungszeit war eine diskrete Zunahme des Kreatinins im Blut erkennbar. Die Applikationsform war dabei nicht von Bedeutung.

Abb. 11: Kreatininclearance-Werte



Die Kreatininclearance nimmt während der Beobachtungszeit tendenziell ab. Ein Unterschied zwischen oraler und intravenöser Tacrolimusapplikation besteht nicht.

Abb. 12: Blutglukosewerte



Der Blutzucker bleibt während der ersten 3 Monate nahezu konstant. Zwischen oraler und intravenöser Gabe gibt es keine wesentlichen Unterschiede.

VIII. DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater, PD Dr. Diether Ludwig, danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes und der Materialien, sowie für die fachliche Unterstützung und Ratschläge während der Korrekturphase. Ich bin ihm besonders dankbar für die intensiven und guten Endkorrekturen, die trotz der großen Entfernung zwischen Lübeck und Bayern geklappt haben.

Meinem Betreuer, Dr. Klaus Fellermann, danke ich für die Anleitung während der Auswertungs- und Schreibphase, zahlreichen Korrekturen, Beantwortung meiner Fragen und der Hilfe beim Erstellen der Grafiken.

Dankeschön auch an Steffi Baxmann, die mir hilfreich zur Seite stand und Michael Steppat, der mir computertechnisch sehr viel erleichtert hat und auch allen anderen, die im Seminarraum des Gastro-Labors ein und aus gingen.

Durch das Korrekturlesen hat mir Ulrich einen großen Gefallen getan. Dafür und für die ständige Motivierung und große Geduld und noch vieles mehr bin ich ihm sehr dankbar.

Weiter möchte ich an dieser Stelle noch meinen Freunden danken, die mich immer wieder zum Weiterschreiben ermutigt haben.

Außerdem möchte ich noch meinen Eltern und meiner Schwester danken, ohne deren Beistand und Unterstützung das alles nicht möglich gewesen wäre.

IX. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Tanko
Vorname: Zita
Geburtsdatum und -ort: 10. Mai 1978 in Gheorgheni/Rumänien
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schul- und Hochschulbildung

1984-1988 Minneburg-Grundschule in Neckargerach
1988-1997 Hohenstaufen-Gymnasium in Eberbach/Neckar
1997-1999 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Medizinischen Universität in Budapest (Ungarn)
07/1999 Ärztliche Vorprüfung in Budapest
1999-2000 Studium an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar
08/2000 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Homburg/Saar
ab 10/2000 Studium an der Universität zu Lübeck
10/2002 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Lübeck
10/2002-09/2003 Praktisches Studienjahr
02.12.2003 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Lübeck

Famulaturen

08/1999 Famulatur in einer gynäkologischen Belegarztpraxis mit onkologischem Schwerpunkt in Eberbach/Neckar
09/2000 Chirurgische Famulatur im Kreiskrankenhaus Eberbach/Neckar
03/2001 Famulatur in der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsklinik Lübeck
08/2001 Famulatur an der chirurgischen Universitätsklinik Tartu (Estland)

Praktisches Studienjahr

10/2002-02/2002 Wahlterial des Praktischen Jahres an der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Lübeck
02/2002-05/2002 Chirurgisches Terial am Kantonsspital Winterthur (Schweiz)
06/2002-07/2002 Erste Hälfte des Innere Medizin-Terials am Kantonsspital St.Gallen (Schweiz), Abteilung für Rheumatologie
08/2002-09/2002 Zweite Hälfte des Innere Medizin-Terials an der Universitätsklinik für Innere Medizin in St. John's (Kanada), gastroenterologisch-pulmonologische Station

Promotionsarbeit

Seit 08/2000 Medizinische Dissertation an der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Lübeck, Schwerpunkt Gastroenterologie (Leitung PD Dr. D. Ludwig) über den Einsatz von Tacrolimus zur Immunsuppression bei steroidrefraktärem Verlauf des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa

Publikation

Fellermann K; Tanko Z; Herrlinger KR; Witthoeft T; Homann N; Bruening A; Ludwig D; Stange: Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506)
Inflamm Bowel Dis 2002 Sep; 8(5): 317-24

Aktuelle berufliche Tätigkeit

Seit 01.02.2004 Ärztin im PsoriSol-Therapiezentrum, Hersbruck, Fachklinik für Dermatologie und Allergologie

Hersbruck, 11.11.2004