

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

Ihnen wurde von Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt empfohlen, eine Therapie mit dem Wirkstoff Azathioprin zu beginnen, welcher als Tabletten eingenommen wird. Wir möchten Sie hiermit über die bisherigen Erkenntnisse mit Blick auf die Wirksamkeit des Medikaments, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen informieren.

Wirkweise und Wirksamkeit:

Einige Fallserien und die Auswertung größerer Patientenkohorten legen eine Wirksamkeit von Azathioprin mit einer Reduktion der Schubhäufigkeit bei Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) nahe. Azathioprin ist in der Europäischen Union aber nicht für die Behandlung der NMOSD zugelassen. Somit handelt es sich um einen sogenannten off-label-Gebrauch. Allerdings ist das Medikament lange bekannt und für andere Autoimmunerkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis, mittelschwere bis schwere entzündliche Darmerkrankungen, systemischen Lupus erythematosus und zur Vorbeugung der Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen zugelassen.

Azathioprin wird nach Einnahme als Tablette im Körper in einen aktiven Wirkstoff umgewandelt und führt dann dazu, dass sich Lymphozyten (eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen) nicht mehr so schnell vermehren. So kann Azathioprin überschießende und schädliche Entzündungsreaktionen, die bei der NMOSD regelmäßig auftreten, unterdrücken.

Azathioprin wird als Tablette zusammen mit Flüssigkeit und während einer Mahlzeit eingenommen. Die Dosis richtet sich dabei nach dem Körpergewicht und liegt bei 2 bis 3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. Die Zieldosis bei einem 75 kg schweren Patienten liegt somit bei 150–225 mg pro Tag, verteilt auf ein bis drei Tagesdosen. Bei Erstbehandlung wird meist einschleichend, beginnend mit 25–50 mg pro Tag behandelt und das Medikament über zwei bis vier Wochen langsam aufdosiert. Häufig wird parallel Kortison gegeben, bis die gewünschte Wirkung von Azathioprin eingesetzt hat, was erst nach mehreren Monaten der Fall sein kann.

Nebenwirkungen:

Unter der Therapie mit Azathioprin können Nebenwirkungen auftreten. Sollten bei Ihnen die unten genannten oder mögliche andere Nebenwirkungen auftreten, stellen Sie sich bitte bei Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt vor und besprechen Sie, ob Änderungen Ihrer Medikation oder andere Maßnahmen nötig sind. Auf die wichtigsten Nebenwirkungen von Azathioprin möchten wir detailliert eingehen:

- ▶ **Hemmung der Bildung von bestimmten Immunzellen (Leukozyten/Lymphozyten):** Dazu kann es bereits zu Beginn der Azathioprin-Behandlung, v.a. in den ersten drei Monaten kommen. Folgen können u.a. eine gesteigerte Infektanfälligkeit, Fieber und Entzündungen der Mundschleimhaut sein.
- ▶ **Gering erhöhtes Infektionsrisiko:** Insbesondere bei starkem Abfall der Leukozyten/Lymphozyten kann es zu vermehrten Infektionen und selten auch sogenannten opportunistischen Infektionen kommen. Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter der Therapie mit Azathioprin sind selten und meist unter Kombinationstherapien mit anderen Immunsuppressiva aufgetreten.
- ▶ **Beeinflussung der Bildung von Blutplättchen (Thrombozyten):** Dadurch kann es zu einer gestörten Blutgerinnung kommen. Erstes Anzeichen ist eine erhöhte Blutungsneigung der Haut und der Schleimhäute, die sich durch spontane, punktförmige kleine Blutungen bemerkbar macht.
- ▶ **Störungen im Magen-Darm-Trakt** wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen.
- ▶ Gelegentlich **Entzündung der Bauchspeicheldrüse** (Pancreatitis) oder **Stau der Gallenflüssigkeit** (intrahepatische Cholestase).
- ▶ **Störung der Leberfunktion** (Hepatotoxizität).
- ▶ Sehr selten **Haarausfall**.
- ▶ Gelegentlich **Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion)**, die sich z.B. als Hautausschlag, Muskel- oder Gliederschmerzen, Fieber, Störungen der Leber- oder Bauchspeicheldrüsenfunktion, Herzrhythmusstörung, Blutdruckabfall oder als allergische Lungenentzündung äußern kann. Äußerst selten kann es zu schweren Störungen der Atmung und des Kreislaufs kommen, die sofort intensiv-medizinisch behandelt werden müssen.

▶ Bei langjähriger Behandlung mit Azathioprin besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von **bösartigen Tumoren**, z.B. des lymphatischen Systems und von Hauttumoren.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Unter Therapie mit Azathioprin sollte eine effektive Kontrazeption für Frauen und Männer erfolgen und vor Beginn der Therapie eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Eine unerwartete Schwangerschaft unter Azathioprin ist keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Bei Fortführung der Therapie mit Azathioprin in der Schwangerschaft sollte eine spezialisierte Beratung erfolgen und die Therapie in einem spezialisiertem Zentrum überwacht werden. Azathioprin ist kontraindiziert während der Stillzeit. Eine Anwendung während der Stillperiode sollte streng abgewogen werden.

Sicherheitsabstände:

Azathioprin sollte nur mit Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand hängt zudem vom zuvor eingenommenen Medikament ab; zusätzlich ist es möglich, dass bestimmte Nebenwirkungen bzw. Veränderungen der Laborwerte abklingen müssen, bevor die Behandlung mit Azathioprin begonnen werden kann. Mitunter muss Azathioprin aber zusammen mit anderen Medikamenten (z.B. Eculizumab, Rituximab, Satralizumab, Tocilizumab), die das Immunsystem unterdrücken, kombiniert werden, z.B. wenn zusätzlich andere Autoimmunerkrankungen vorliegen oder auch bei der Umstellung von Medikamenten. Dies hängt auch von der Aktivität der Erkrankung ab. Zusätzlich ist es möglich, dass Nebenwirkungen bzw. Veränderungen der Laborwerte durch andere Vortherapien abklingen müssen, bevor die Behandlung mit Azathioprin begonnen werden kann. Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt wird mit Ihnen die erforderliche Beobachtungszeit besprechen und Kontrolluntersuchungen planen.

Therapiekontrolle:

▶ Während der Behandlung ist in den ersten acht Wochen eine wöchentliche Kontrolle des Blutbildes und der Leberwerte erforderlich, danach sollten diese in ein- bis dreimonatigen Abständen erfolgen.

▶ Wir empfehlen, dass Sie alle drei Monate von Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt (Neurologin/Neurologe) untersucht werden. Auch empfehlen wir, dass Ihre behandelnde Neurologin/Ihr behandelnder Neurologe mindestens einmal jährlich eine MRT des Rückenmarks und des Gehirns anfertigen lässt.

Weitere wichtige Hinweise:

▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender neurologischer, psychischer oder allgemeiner Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnden Ärzte (Neurologen).

▶ Es ist nicht ausgeschlossen, dass unter Azathioprin weitere Schübe der NMOSD auftreten. Falls Sie einen Schub haben, stellen Sie sich bitte umgehend bei Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt oder im nächstgelegenen Zentrum vor, damit der Schub behandelt werden kann. Azathioprin hat keinen Einfluss auf die Schubtherapie und kann fortgesetzt werden, falls es als Therapie weiterhin infrage kommt. Wichtig hierbei ist zu bedenken, dass der volle Wirkeintritt von Azathioprin erst nach einer mehrmonatigen Therapie (mindestens drei bis sechs Monate) zu erwarten ist.

▶ Es sind einzelne Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen (nicht der NMOSD) beschrieben, die gleichzeitig mit Azathioprin und anderen Immunsuppressiva behandelt worden sind. Diese seltene Virusinfektion des Gehirns kann zu bleibenden Hirnschädigungen führen. Erste Symptome können z.B. Konzentrationsstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Sprachstörungen, Sehstörungen oder Lähmungen sein. Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender neurologischer, psychischer oder allgemeiner Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnden Ärzte (Neurologen).

▶ Unter Azathioprin kann Ihre Haut auf UV-Strahlung reagieren. Bitte schützen Sie sich daher vor Sonneneinstrahlung oder sonstiger UV-Exposition. Es sollten regelmäßige Kontrollen (1x/Jahr) beim Hautarzt stattfinden und auf mögliche Neubildungen der Haut untersucht werden.

▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten ein. Insbesondere Chemotherapien oder andere Immunsuppressiva sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Azathioprin zusammen verabreicht werden. Sollten Sie das Medikament Allopurinol (bei Erhöhung des Harnsäurespiegels) einnehmen, teilen Sie dies unbedingt Ihren behandelnden Ärzten mit.

▶ Der Erfolg einer Impfung kann unter Azathioprin beeinträchtigt sein. Es wird daher empfohlen, vor Beginn von Azathioprin zu überprüfen, ob Impfungen aufgefrischt oder erstmals gegeben werden müssen. Während der Therapie mit Azathioprin kann geimpft werden, nur mit sogenannten Lebendimpfstoffen darf nicht geimpft werden.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik-/Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Azathioprin

Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau/Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes

beantwortet.

Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Azathioprin ausdrücklich zu. Ich sage zu, an der Überwachung der Therapie durch die in diesem Aufklärungsbogen aufgeführten Maßnahmen mitzuwirken, insbesondere die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt über neue Beschwerden zu informieren.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Anmerkungen der Ärztin/des Arztes zur Aufklärung

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

- | | | | |
|--|--|---|--|
| 1. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z. B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 6. Leiden Sie an einer Krebserkrankung? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 2. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 7. Leiden Sie an einer chronischen Leber- oder Darmerkrankung? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 3. Leiden Sie an Allergien oder haben Sie bereits einmal eine allergische Reaktion entwickelt? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 8. Hatten Sie schon einmal eine heftige Hautreaktion auf ein Medikament? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 4. Nehmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapeutika)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 9. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Ist eine Schwangerschaft ausgeschlossen? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 5. Nehmen Sie Allopurinol ein? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 10. Bei Männern: Ist Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

