

**Diplomarbeit**

**Anti-TNF Therapie bei PatientenInnen mit Morbus Crohn und  
Colitis ulcerosa**

eingereicht von

**Moritz Schäfer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr.med.univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Innere Medizin, klinische Abteilung für**

**Gastroenterologie und Hepatologie**

unter der Anleitung von

**Prof. Dr. Wolfgang Petritsch**

**Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Andrea Berghold**

**Dr.<sup>in</sup> Patrizia Kump**

Graz, 30.05.2016.....

### **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 30.05.2016*

*Moritz Schäfer eh.*



## Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. Wolfgang Petritsch für die Betreuung, die private und berufliche Unterstützung und die vielen Arbeitsstunden bedanken. Dafür, dass er es geschafft hat, mir das Beste zu entlocken, was ich unter gegebenen Bedingungen zu leisten im Stande war und dafür, dass er meine Begeisterung für die Gastroenterologie geweckt hat.

Ebenso geht mein Dank an Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Andrea Berghold, die mir in statistischen Fragen und bei der Auswertung meiner Daten so hilfsbereit zur Seite stand.

Danke auch an Maria, für deine geduldige Beratung und die vielen Stunden die du so selbstverständlich investiert hast.

Danke an Lea (und Frida), für die vielen aufbauenden Worte und die tatkräftige Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Dafür, dass sie mir stets den Weg geebnet haben und für ihre bedingungslose Unterstützung - allgemein und in schwierigsten Zeiten - gilt der unschätzbare Dank meinen Eltern, die mir dieses Leben ermöglicht haben.

Danke an alle Freunde und Studienkollegen, die diese Zeit so schön, so einzigartig und so lebenswert gemacht haben.

Danke für alles, Vera.

## Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Daten aus der klinischen Praxis für Langzeittherapien mit anti-TNF-Antikörpern bei PatientenInnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sind begrenzt. Ebenso wie Daten über die Wirkung, die Abbruchgründe und deren Ursachen. Ziel dieser Diplomarbeit ist es, diese Daten in einer Langzeitstudie von 14 Jahren zu erheben und wiederzugeben.

Methoden: In dieser retrospektiven Analyse wurden alle PatientenInnen mit einem gesicherten Morbus Crohn (MC) bzw. einer gesicherten Colitis ulcerosa (CU), die mit den Antikörpern Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA) oder beidem therapiert wurden auf Therapieansprechen, Therapiedauer, Abbruchgründe, Nebenwirkungen und mögliche Einflussfaktoren auf den Therapieresponse untersucht. Der vierzehnjährige Studienzeitraum ging von Oktober 1999 bis Oktober 2013.

Die Daten wurden sowohl deskriptiv als auch induktiv analysiert. Ein p-Wert <5% gilt als signifikant. Alle Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 327 PatientenInnen mit einem anti-TNF Antikörper behandelt. 60 PatientenInnen wurden aufgrund mangelnder Daten aus der Studie ausgeschlossen. Die restlichen 267 PatientenInnen wurden in die Analyse eingeschlossen. 126 PatientenInnen erhielten ausschließlich Infliximab, 65 Adalimumab und 76 beide Antikörper in Folge. Das mediane Alter bei Therapiebeginn lag bei 30 (13-81) Jahren für PatientenInnen mit MC und 35 (18-83) Jahren bei PatientenInnen mit CU. 181/267 PatientenInnen erhielten eine kontinuierliche Behandlung, 86/267 PatientenInnen eine episodische. Ein Therapieansprechen zeigte sich bei PatientenInnen mit MC in 148/216 (68,5%) Fällen, bei PatientenInnen mit CU in 27/51 (53%) Fällen. Bei 83/128 (65%) PatientenInnen konnte während der Antikörpertherapie die Steroidtherapie erfolgreich beendet werden. Die Therapiedauer nach Induktion betrug bei PatientenInnen mit MC 22 (1-117) Monate, bei PatientenInnen mit CU 9 (1-75) Monate. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die PatientenInnen nach 72 Monaten noch auf Therapie sind, lag bei 32%. Die Hauptabbruchgründe für die Therapie mit IFX und ADA waren fehlendes Therapieansprechen (IFX: 25%, ADA:

50%), Nebenwirkungen (IFX: 23%, ADA 19,5%), Remission (IFX: 19%, ADA: 8%) und Wirkungsverlust trotz Dosisadaptation (IFX: 17%, ADA: 8%). 45 Antikörpertherapien wurden aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen der gesamten Kohorte waren Hautirritationen. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren noch 121/267 PatientenInnen in Therapie. Während des ersten Therapiejahres stieg bei PatientenInnen mit MC der mediane Hb von 13g/dl auf 13,9g/dl ( $p < 0,001$ ), der BMI von 22kg/m<sup>2</sup> auf 23,5kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) an. Die Thrombozyten sanken im selben Zeitraum von 321000/ $\mu$ l auf 283000/ $\mu$ l ( $p < 0,001$ ) und das CRP von 10,1 auf 5,0 ( $p = 0,001$ ) signifikant ab. Faktoren wie Geschlecht, Nikotin, Alter bei Erstdiagnose und Therapiebeginn, Krankheitsdauer bei TNF-Beginn, CRP und immunsuppressive Therapie, hatten keinen Einfluss auf das Therapieansprechen.

Schlussfolgerung: Etwa zwei Drittel der PatientenInnen mit MC und die Hälfte der PatientenInnen mit CU sprechen gut auf die Antikörpertherapie an und schaffen es im Therapieverlauf Steroide abzusetzen. Ein Großteil der PatientenInnen (92%) beendeten innerhalb von 6 Jahren aus verschiedenen Gründen die Therapie. Initiales CRP und andere kontrovers diskutierte Einflussfaktoren wie Alter bei Erstdiagnose oder Therapiebeginn, Krankheitsdauer bei TNF-Beginn und immunsuppressive Therapien hatten keine Auswirkung auf das Therapieansprechen in unserer Kohorte. Um die Ursachen von Abbruchgründen und deren Häufigkeit zu reduzieren, sind weitere Forschungen nötig.

## Abstract

Background and Aims: Long-term clinical studies on usage, efficacy and reasons for discontinuation of anti-TNF treatment in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) are limited. Aim of this study was to assess long-time outcome within an observation period of 14 years under routine conditions.

Methods: In this retrospective study all patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative Colitis (UC) and treatment with Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA) or both were analyzed for treatment response, duration of treatment, reasons for discontinuation, side effects and possible impact factors on treatment response. The study period lasts from October 1999 to October 2013. All analysis were performed with IBM SPSS Statistics 23. A p-value of 5% was considered to be significant.

Results: 327 patients were treated with anti-TNF-antibodies. Due to incomplete data, 60 patients were excluded. Initially 126 patients were treated with IFX, 65 with ADA and 76 patients received one agent after the other. Median (range) age at induction of treatment was 30 (13-81) years for Crohn's disease and 35 (18-83) years for ulcerative colitis. 181/267 patients were in scheduled treatment while 86/267 patients were treated episodically. Clinical response occurred in 148/216 (68.5%) patients with Crohn's disease and in 27/51 (53%) patients with ulcerative colitis. In 83/128 (65%) patients steroids could be weaned off during anti-TNF treatment. Median treatment time after induction of anti-TNF treatment was 22 (1-117) months in patients with Crohn's disease (n=147) and 9 (1-75) months in patients with ulcerative colitis (n=34). The cumulative probability for patients to be on treatment after 72 months was 32%. Most common reasons for discontinuation of treatment episodes were non-response (IFX: 25%, ADA: 50%), side effects (IFX: 23%, ADA 19,5%), remission (IFX: 19%, ADA: 8%) and loss of response (IFX: 17%, ADA: 8%). 45 treatment episodes had to be stopped due to side effects. Most common side effects were skin alterations. At the end of the observation period, 121/267 patients are still on treatment. During first year in CD patients mean hemoglobin increased significantly from 13g/dl to 13.9g/dl ( $p < 0.001$ ) and body mass index (BMI) also increased from 22kg/m<sup>2</sup> to 23.5kg/m<sup>2</sup>

( $p < 0.001$ ). At the same time, platelets decreased significantly from 321000/ $\mu\text{l}$  to 283000/ $\mu\text{l}$  and C-reactive protein also decreased significantly from 10.1mg/dl to 5mg/dl ( $p = 0.001$ ). Factors like sex, age at induction, disease duration prior anti-TNF treatment, CRP and immunosuppressive treatment had no significant impact on treatment response.

Conclusion: Nearly two thirds of MC-patients and half of UC-patient responded well to anti-TNF-treatment and stopped additional therapy with steroids. In a time period of six years, the great majority (92%) of patients stopped anti-TNF-treatment due to different reasons. There was no influence on treatment response of initial CRP, age at induction, age at diagnosis, disease duration prior anti-TNF treatment, immunosuppressive treatment and other possible impact factors. To minimize number of treatment discontinuations and to elucidate impact factors for treatment failure, further studies are needed.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Morbus Crohn</b> .....	<b>2</b>
1.1.1 Inzidenz / Prävalenz.....	2
1.1.2 Krankheitsbild .....	3
1.1.3 Diagnostik.....	9
1.1.4 Scores .....	11
1.1.5 Therapie des Morbus Crohn .....	13
1.1.5.1 Therapiemöglichkeiten.....	13
1.1.5.2 Symptomatische Therapie .....	13
1.1.5.3 5-ASA Therapie .....	14
1.1.5.4 Steroide.....	14
1.1.5.5 Immunsuppressiva .....	16
1.1.5.6 Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper.....	17
1.1.5.7 Zukünftige Therapien.....	17
<b>1.2 Colitis Ulcerosa</b> .....	<b>18</b>
1.2.1 Inzidenz/Prävalenz .....	18
1.2.2 Krankheitsbild .....	18
1.2.3 Diagnostik.....	22
1.2.4 Scores .....	25
1.2.5 Therapie der Colitis Ulcerosa.....	26
1.2.5.1 Therapiemöglichkeiten.....	27
1.2.5.2 5-ASA-Therapie.....	27
1.2.5.3 Steroide.....	27
1.2.5.4 Immunsuppressiva .....	29
1.2.5.5 Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper.....	29
1.2.5.6 Zukünftige Therapien.....	30
<b>1.3 Tumornekrosefaktor - <math>\alpha</math> und anti-TNF-Therapie</b> .....	<b>31</b>
1.3.1 Tumornekrosefaktor - $\alpha$ .....	31
1.3.2 Infliximab.....	33
1.3.3 Adalimumab .....	36
<b>2. Eigene Untersuchung</b> .....	<b>39</b>
<b>2.1 Studiendesign, Ethikvotum</b> .....	<b>39</b>
<b>2.2 Auswahl der Stichprobe</b> .....	<b>39</b>
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	39
<b>2.3 Daten und Messverfahren</b> .....	<b>40</b>

<b>2.4 Auswertung der Daten.....</b>	<b>42</b>
<b>2.5 Definitionen.....</b>	<b>43</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1 PatientenInnenkollektiv.....</b>	<b>44</b>
<b>3.2 Outcome.....</b>	<b>47</b>
3.2.1 Therapiedauer .....	47
3.2.2 TNF-Antikörper Wirksamkeit.....	49
3.2.3 Änderungen der Laborparameter .....	49
<b>3.3 Abbruchgründe .....</b>	<b>50</b>
<b>3.4 Einflüsse auf Therapieansprechen .....</b>	<b>51</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>52</b>
<b>5. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>58</b>

## Glossar und Abkürzungsverzeichnis

MC	Morbus Crohn
CU	Colitis ulcerosa
CI	Colitis indeterminata
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
%	Prozent
etc.	et cetera
CRP	C-reaktives Protein
Hb	Hämoglobin
TNF- $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor alpha
Abb.	Abbildung
IFX	Infliximab
ADA	Adalimumab
GIT	Gastrointestinaltrakt
n	number, Fallzahl
BMI	Body Mass Index
Kg	Kilogramm
mg	Milligramm
l	Liter
ml	Milliliter
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C	Celsius
AZA	Azathioprin
6-MP	6-Mercaptopurin
MTX	Methotrexat
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
AZ	Allgemeinzustand
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen

ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IBDU	Inflammatory Bowel Disease Unclassified
CRH	Corticotropin-releasing-Hormon

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phänotypen im Krankheitsverlauf bei MC.....	5
Abbildung 2: Verlaufsformen von MC.....	6
Abbildung 3: Die Parks-Klassifikation.....	8
Abbildung 4: Fleckiges, diskontinuierliches Entzündungsmuster.....	10
Abbildung 5: Schneckenpurartiges Entzündungsmuster.....	10
Abbildung 6: Pflastersteinrelief.....	10
Abbildung 7: Befallsmuster von CU.....	19
Abbildung 8: Verlaufsformen von CU.....	20
Abbildung 9: Proktitis ulcerosa.....	23
Abbildung 10: Moderate CU.....	23
Abbildung 11: Ausgebrannte CU.....	23
Abbildung 12: Struktur von Infliximab.....	33
Abbildung 13: Struktur von Adalimumab.....	36
Abbildung 14: Kohortenübersicht.....	44
Abbildung 15: Therapiedauer von PatientInnen mit kontinuierlicher Behandlung.....	47
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve mit beiden Antikörpern.....	48
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve aufgeteilt nach MC/CU.....	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufige, initiale Symptome des MC.....	3
Tabelle 2: Extraintestinale Manifestationen bei MC.....	4
Tabelle 3: Phänotypen von MC .....	4
Tabelle 4: Mögliche Komplikationen bei MC .....	7
Tabelle 5: Wichtige Bestandteile der Basisdiagnostik bei MC .....	9
Tabelle 6: Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI).....	11
Tabelle 7: Harvey-Bradshaw-Index.....	12
Tabelle 8: Beurteilung der Krankheitsaktivität bei CU nach Truelove et.al (73) .....	19
Tabelle 9: Extraintestinale Manifestationen bei CU .....	21
Tabelle 10: Möglich Komplikationen bei CU.....	21
Tabelle 11: Wichtige Bestandteile der Basisdiagnostik bei CU .....	22
Tabelle 12: Differentialdiagnostische Abgrenzung MC/CU.....	24
Tabelle 13: MAYO-Score für CU .....	25
Tabelle 14: Partieller MAYO-Score für CU .....	26
Tabelle 15: Nomenklatur monoklonaler Antikörper .....	32
Tabelle 16: Parameter der Datenerhebung .....	41
Tabelle 17: Basischarakteristika .....	46
Tabelle 18: Labor- und BMI-Veränderungen unter anti-TNF Behandlung .....	50
Tabelle 19: Abbruchgründe .....	50
Tabelle 20: Einflussfaktoren auf Therapieresponse .....	51
Tabelle 21: Vergleichbare Langzeitstudien mit CED-PatientenInnen auf anti-TNF-Therapie. ....	53

## 1. Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), im Englischen als Inflammatory Bowel Diseases (IBD) bezeichnet, sind von wiederkehrenden entzündlichen Prozessen geprägte Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Zu ihnen zählen Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und, im Falle einer unklaren Zuordnung die Sonderform Colitis indeterminata (CI) bzw. Inflammatory Bowel Disease unclassified (IBDU). Alle Krankheiten treten überwiegend im jungen Erwachsenenalter auf und begleiten die PatientenInnen meist ihr ganzes Leben. Da aus heutiger Sicht keine medikamentöse Heilung möglich ist, beschränken sich die Behandlungsmöglichkeiten auf das Unterdrücken der Entzündungsreaktion, die Bekämpfung der Symptome und die Eindämmung von Komplikationen. Mit zunehmendem Verständnis der möglichen Ursachen und Mechanismen der Erkrankungen, verbesserten sich auch die Therapien. So wurden beispielweise neue, biologische Wirkstoffe, sogenannte anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, die gezielt Entzündungsmediatoren binden und somit unwirksam machen, entwickelt. Dies führte in den letzten vierzehn Jahren zu einer Änderung der Behandlungsziele vom Erreichen klinischer Remission hin zu einer Normalisierung von Laborparametern, Abheilen der entzündlichen Geschwüre der Darmmukosa (mucosal healing) und der Vorbeugung schwerwiegender Komplikationen (1-4).

In früheren Studien zur Therapie bei CED konnte gezeigt werden, dass Standardtherapien mit Steroiden initial zwar bei ca. 80% der PatientenInnen eine Remission induzieren, bei langfristiger Einnahme allerdings zu schweren Nebenwirkungen führen (5-9).

Darüber hinaus zeigten sich Immunmodulatoren wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat nur bei etwa der Hälfte der PatientenInnen als effektives Mittel zur Remissionserhaltung (10-13).

Der erste Bericht über eine erfolgreiche Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Blockern bei PatientenInnen mit MC wurde im Jahr 1993 von Derkx et al. veröffentlicht (14). Einige Jahre später führte Targan et al. eine größere Studie mit äußerst aussagekräftigen Ergebnissen zu der Anwendung von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern bei CED durch (15).

Infliximab war der erste monoklonale Antikörper, der von der Europäischen Arzneimittel Agentur 1999 zur Therapie von MC zugelassen wurde (15).

Im Jahr 2002 folgte die Zulassung von Adalimumab für die Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Die ersten Studien die zu Infliximab durchgeführt wurden, endeten nach wenigen Monaten bis maximal einem Jahr und erlaubten somit keine Rückschlüsse auf die Langzeitwirkung des Medikaments (16-19). Obwohl die Antikörper in Europa bereits seit 1999 im Gebrauch sind, gibt es nach wie vor nur sehr wenige Langzeitstudien, die sich mit Wirkungen, Nebenwirkungen und dem Erfolg einer anti-TNF-  $\alpha$  Therapie befassen (20-25).

Zum besseren Verständnis wird im ersten Teil in der folgenden Arbeit eine Übersicht über beide Erkrankungen sowie die anti-TNF-  $\alpha$  -Antikörper gegeben. Der zweite Teil beschäftigt sich mit dem therapeutischen Erfolg und Misserfolg der verwendeten Antikörper Infliximab und Adalimumab, welcher in einer eigenen retrospektiven single-center Studie untersucht wird. Im Anschluss werden die Ergebnisse in einem Vergleich zur aktuellen Literatur bewertet. Zu diesem Zweck wurden Daten von 327 PatientInnen, die in der Ambulanz für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen der Medizinischen Universität Graz mit einem oder beiden Antikörpern behandelt wurden, retrospektiv gesammelt und ausgewertet.

## **1.1 Morbus Crohn**

### **1.1.1 Inzidenz / Prävalenz**

Die Inzidenz für Morbus Crohn hat in den letzten Jahrzehnten weltweit, inklusive dem deutschsprachigen Raum und Österreich, signifikant zugenommen (26-29). Im kompletten deutschsprachigen Raum wird zuletzt eine Inzidenz von 5,2/100 000 Einwohnern angegeben (28). In der Steiermark lag diese im Jahr 2007 bei 6,7/100 000 Einwohnern. Dabei war ein Unterschied zwischen ländlichen Gegenden mit 5.5/100 000 und städtischen Umgebungen mit 8.8/100 000 Einwohnern festzustellen (26).

Die Prävalenz von MC liegt bei 120-200 / 100 000 Einwohnern (30, 31).

Das Erkrankungsalter liegt bei MC meist zwischen 15-34 Jahren und zeigt damit eines der Probleme dieser Krankheit auf (27). Die meisten PatientInnen

erkranken im jungen Erwachsenenalter und damit zu Beginn ihres beruflichen Lebens. Folglich sind sie meist während ihres kompletten beruflichen Lebens mit Arztbesuchen, Krankenhausaufenthalten, Operationen, häufiger bis dauerhafter Medikamenteneinnahme und Krankheitssymptomen konfrontiert.

### 1.1.2 Krankheitsbild

Morbus Crohn ist eine von chronischen entzündlichen Prozessen gekennzeichnete Erkrankung, die ihren potentiellen Krankheitsschwerpunkt im Dünn- und Dickdarm hat, jedoch im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten kann. Die Krankheit verläuft schubweise und zeichnet sich im Verlauf häufig durch Fistel- und Abszessbildungen aus. Leitsymptome sind Durchfall über mehr als sechs Wochen und abdominale Schmerzen. Die Diarrhoe kann sich je nach Befallsmuster deutlich unterscheiden. PatientenInnen mit Dünndarmbefall können auch durch normalen Stuhlgang imponieren (31).

Deutlich seltener als bei CU sind bei MC Blutbeimengungen im Stuhl. Diese treten meist bei PatientenInnen mit Dickdarmbefall auf. Die folgende Tabelle zeigt die häufigsten initialen Symptome:

#### Initiale Symptome:

Durchfall	Dauer > 6 Wochen, selten blutig, unterschiedliche Ausprägungen
Bauchkrämpfe, Blähungen	Meist postprandial
Bauchschmerzen im re. Unterbauch	DD Appendizitis
Subfebrile Temperaturen	ca. 40% der PatientenInnen > 37,5°C
Gewichtsabnahme	ca. 50-60% der PatientenInnen
Arthralgien	ca. 10-30% der PatientenInnen
Laborveränderungen	CRP-Erhöhung, Anämie, Thrombozytose, Calprotektinerhöhungen,

Tabelle 1: Häufige, initiale Symptome des MC

Der Schmerz wandert oftmals mit der Peristaltik und lässt nach erfolgtem Stuhlgang nach.

Extraintestinale Manifestationen sind häufig (30%) und bedürfen genauerer Betrachtung und teilweise auch gesonderter Therapie. In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten extraintestinalen Manifestationen aufgezeigt:

<b>Extraintestinale Manifestationen:</b>	<b>Häufigkeit</b>	
Gelenke	20-30% der PatientenInnen	Arthralgien, Arthritis, Sakroiliitis, ankylosierende Spondylitis
Augen	5-15% der PatientenInnen	Uveitis, Iritis, Konjunktivitis, Keratitis
Haut	5-15% der PatientenInnen	Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum, Psoriasis
Gefäße	<5% der PatientenInnen	Vaskulitis, Thrombosen, Trombembolien
Nieren	1-3% der PatientenInnen	Glomerulonephritis
Leber	1-35% der PatientenInnen	Fettleber, primär-sklerosierende Cholangitis

Tabelle 2: Extraintestinale Manifestationen bei MC

Je nach Ausprägung und Erkrankungslokalisierung, lassen sich im längerfristigen Verlauf mehrere Phänotypen unterscheiden. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Phänotypen:

<b>Phänotypen:</b>	
Inflammatorischer Typ	Meist schwelender, chronisch-aktiver Verlauf mit hohem CRP
Fistulierender Typ	Verschiedene Lokalisationen, häufig perianal zu Abszessen neigend
Stenosierender Typ	Rasche Bildung von Stenosen, oft nur wenig Entzündung, CRP oft normal, u.a. Folge von Vernarbung

Tabelle 3: Phänotypen von MC

Die Abgrenzung aufgrund von Überlappungen ist oftmals schwierig. Auffällig ist, dass die Erkrankung häufig mit dem entzündlichen Typ beginnt, um sich im weiteren Verlauf in den fistulierend-penetrierenden, bzw. den fibrotisch-

stenosierenden Phänotyp zu entwickeln. Die folgende Abbildung zeigt die kumulative Wahrscheinlichkeit für einen der verschiedenen Phänotypen im zeitlichen Verlauf. In den ersten Jahren dominiert der entzündliche Phänotyp.

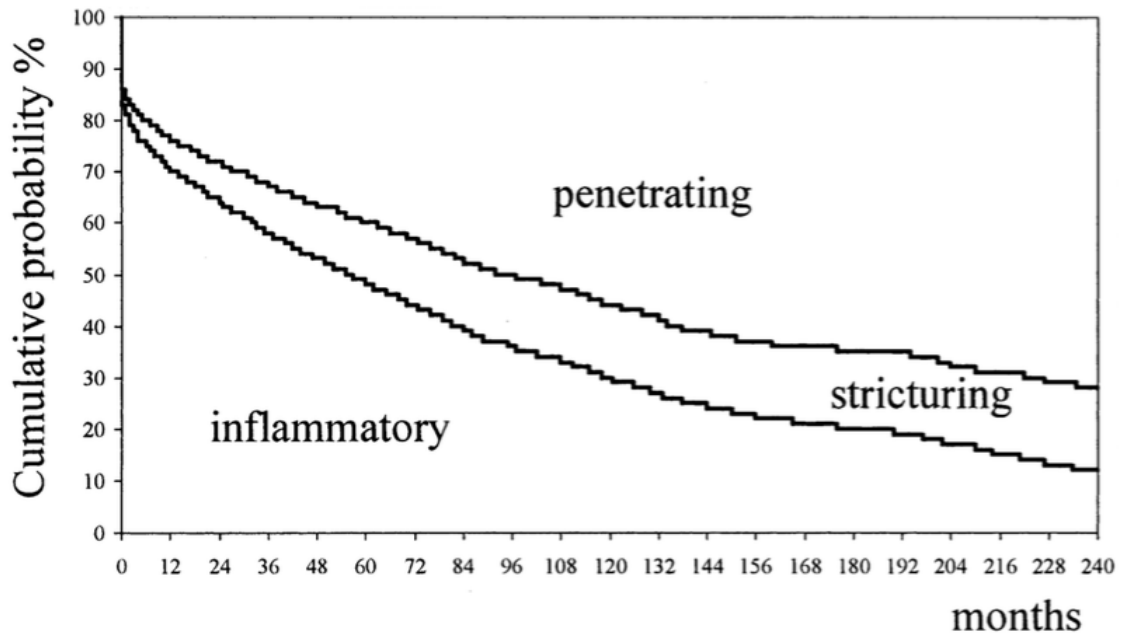
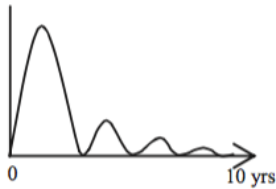


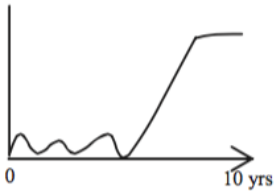
Abbildung 1: Phänotypen im Krankheitsverlauf bei MC. Abb. aus Cosnes et. al (32)

Neben den Phänotypen und ihrem zeitlich unterschiedlichen Auftreten, wird bei MC noch zwischen diversen Verlaufsformen bezüglich der Aktivität unterschieden. Diese treten in unterschiedlicher Häufigkeit auf und zeigen sich meist erst nach mehreren Jahren der Erkrankung. Die folgende Abbildung beschreibt die möglichen Verlaufsformen:



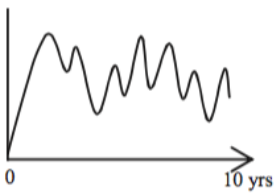
**Abnehmende Aktivität:**

Tritt bei etwa 50% der PatientInnen auf



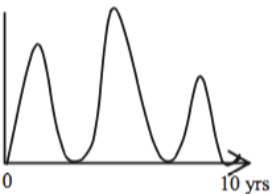
**Zunehmende Aktivität:**

Tritt bei etwa 1% der PatientInnen auf



**Chronische Aktivität:**

Tritt bei etwa 8% der PatientInnen auf



**Chronische intermittierende Aktivität:**

Tritt bei etwa 40% der PatientInnen auf

Abbildung 2: Verlaufsformen von MC. Abb. modifiziert nach Henriksen et.al (33)

Durch die verschiedenen Krankheitsausprägungen kann es im Verlauf bei MC zu unterschiedlichen Komplikationen kommen. Die folgende Tabelle zeigt die häufigsten Komplikationen:

## Komplikationen:

Abszesse	Auch vor Beginn der abd. Beschwerden möglich, häufig perianal, nach Operationen, blind-verlaufende Fisteln
Obstruktion / Stenosen	Durch wiederkehrende Entzündungen, Spasmen und Ödeme, meist Dünndarm
Fisteln	perianal („perianal disease“), enteroenteral, enterovesikal, retroperitoneal, enterocutan, rectovesikal
Anale Fissuren	Starke Schmerzen und Blutungen beim Stuhlgang
Perforationen	Häufig als Mikroperforationen am Anfang der Erkrankung
Amyloidose	Im späteren Verlauf der Erkrankung durch Ablagerung von Serum-Amyloid-A
Osteoporose	Steroidnebenwirkung
Nephrolithiasis	Meist Kalziumoxalatsteine: vermehrte Aufnahme von freier Oxalsäure im Dickdarm bei Kurzdarmsyndrom. Durch vermehrte Bindung von Kalzium an langkettige Fettsäuren steht weniger für die Bindung an Oxalsäure zur Verfügung

Tabelle 4: Mögliche Komplikationen bei MC

Die häufigste Komplikation, bei ca. 40% der PatientenInnen, sind Fisteln. Der überwiegende Teil der Fisteln tritt in der Perianalregion (Perianal Disease - PAD) auf. Dabei bemerken die PatientenInnen perianale Schmerzen und eitrige, bzw. kotige Sekretion.

Die folgende Abbildung zeigt die häufigsten Lokalisationen von Fisteln bei PAD nach Parks et al:

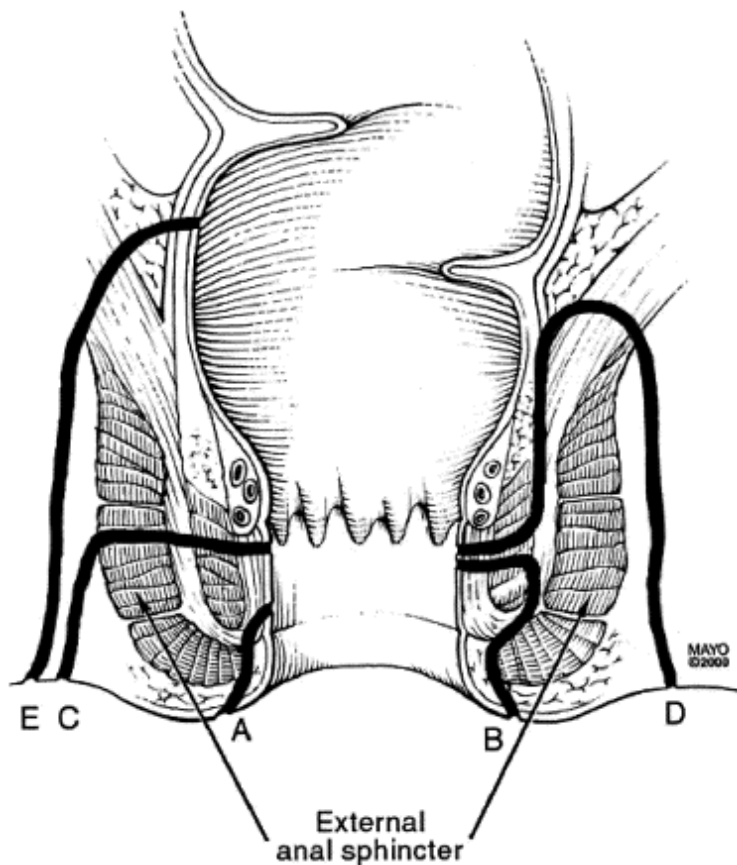


Abbildung 3: Die Parks-Klassifikation:

- (A) Oberflächige Fisteln.
- (B) Intersphinktäre Fisteln.
- (C) Transsphinktäre Fisteln.
- (D) Suprasphinktäre Fisteln.
- (E) Extrasphinktäre Fisteln

Abbildung aus Parks et al. (34).

Ein weiteres Problem für PatientenInnen mit MC stellen Stenosen, bzw. Strikturen dar. Diese treten in 30-50% im Verlauf der Erkrankung auf (5). Im akuten Schub können Stenosen durch ödematöse Schwellungen und Spasmen bedingt sein. In weiterer Folge entstehen dann narbige Strikturen die nicht mehr medikamentös behandelbar sind und somit bei entsprechender klinischer Symptomatik, operativ versorgt werden müssen.

Selten kommt es zu Perforationen in den freien Bauchraum. Letztere entstehen häufig als Komplikation eines toxischen Megacolon und entwickeln sich schnell zu einem akuten Abdomen (31)

Die mit MC assoziierten Neoplasien sind überwiegend kolorektale Karzinome, wenngleich diese bei MC seltener auftreten als bei CU. Letztlich korreliert das Auftreten von kolorektalen Karzinomen stark mit der Entzündungsausbreitung bzw. der Entzündungslokalisation. Betroffen sind hier vor allem das Rektum und der Analbereich. Wesentlich seltener treten Dünndarmkarzinome auf. In Verbindung mit primär sklerosierender Cholangitis kann es auch zu Gallenwegskarzinomen kommen (31).

### 1.1.3 Diagnostik

Aufgrund der Heterogenität der Symptomatik gibt es für MC keine alleinige Untersuchung, die für die Diagnosestellung ausreicht. Die Diagnose setzt sich aus Anamnese, Erscheinungsbild und der Kombination aus biochemischen, sonographischen, endoskopischen, histologischen und radiologischen Befunden zusammen. Die folgende Tabelle beinhaltet die wesentlichen Bestandteile der Diagnostik bei MC:

#### **Basisdiagnostik:**

Anamnese	Krankheitsgeschichte, Dauer der Diarrhoe, Reisen, Kontakt mit Erregern, Medikamente, Appendektomien, Nikotin, Familienanamnese
Körperliche Untersuchung	Digital-rektale Untersuchung, PAD, Temperatur, Abszesse, Darmgeräusche, Resistenzen, BMI, extraintestinale Manifestationen
Basislabor	Blutbild, CRP, BSG, Eisenstatus, Harnstatus, Kreatinin, Leberfermente
Stuhluntersuchungen	Stuhlkultur, Clostridium-difficile Toxin, Calprotektin, Laktoferrin
Endoskopie	Ileokoloskopie, ÖGD, Kapselendoskopie
Histologie	Selten beweisend (Granulome), nicht typische Histologie schließt MC nicht aus
Bildgebung	Sonografie, MRT ist dem CT vorzuziehen (kumulative Strahlenbelastung)

Tabelle 5: Wichtige Bestandteile der Basisdiagnostik bei MC

Dabei sollte die Krankheitsgeschichte so genau wie möglich erhoben werden. Kürzlich getätigte Reisen, Kontakt mit infektiösen Durchfallerregern und eine ausführliche Medikamentenanamnese sind ebenso wichtig, wie die Frage nach einfachen und gut reproduzierbaren Risikofaktoren wie Nikotinkonsum und Familienanamnese (35).

Antibiotika und NSAR können CED-ähnliche Durchfälle und Darmblutungen hervorrufen, weshalb diesbezüglich ebenfalls eine genaue Anamnese erfolgen sollte (36).

Im Labor müssen PatientenInnen auf chronische Entzündungen, Anämie, Flüssigkeitsdefizite und Mangelernährung untersucht werden und der Stuhl auf

infektiöse Durchfallerreger inklusive Clostridium difficile Toxin (37). Spezielle Laborparameter wie beispielsweise der Vitamin-D-Spiegel, unterschiedliche Medikamentenspiegel im Serum und genetische Untersuchungen sollten PatientenInnen mit komplizierteren Verläufen vorbehalten bleiben.

Die Endoskopie ist neben der Stuhlkultur die wichtigste Basisuntersuchung. Bei Verdacht auf eine CED sollte immer bis ins terminale Ileum gespiegelt werden (Ileokoloskopie), um eine Ileitis terminalis (Mb. Crohn) auszuschließen. Die häufigsten endoskopischen Befunde sind: Aphten, in normaler Schleimhaut gelegene Ulcera, Pflastersteinrelief, Stenosen und diskontinuierlicher Befall. Die Abbildungen 4-6 (von links nach rechts) zeigen einige, für einen MC typische, endoskopische Veränderungen:



Abbildung 4

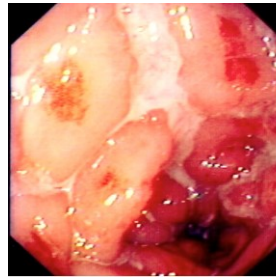


Abbildung 5

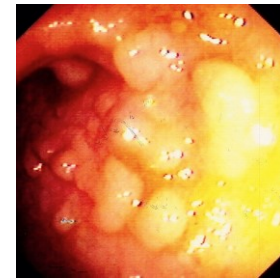


Abbildung 6

*Abbildung 4: Inmitten normaler Schleimhaut gelegene, scharf begrenzte Ulcerationen*

*Abbildung 5: Schneckenförmige Ulcerationen*

*Abbildung 6: Pflastersteinrelief*

Bei klinischem Verdacht auf einen Dünndarmbefall und unklarem MR-Befund ist die Durchführung einer Kapselendoskopie in Erwägung zu ziehen. Diese darf jedoch nur nach definitivem Ausschluss einer Stenose durchgeführt werden, da es sonst zu Obstruktionen durch die Kapsel kommen kann. Bei der Durchführung einer bildgebenden Diagnostik ist darauf zu achten, dass PatientenInnen so wenig Röntgenstrahlen wie möglich ausgesetzt sind, da ein einzelnes Abdomen-CT bereits eine Strahlenbelastung von 10 mSv mit sich bringt. Eine Studie mit 354 MC-PatientenInnen zeigte, dass 15,5% der PatientenInnen über einen Zeitraum von 15 Jahren kumulativen effektiven Strahlendosen von mehr als 75 mSv ausgesetzt sind und somit das Karzinomrisiko somit steigt (38-40). Aus diesem Grund ist eine MR Untersuchung oder Sonografie dem CT vorzuziehen.

### 1.1.4 Scores

Zur besseren Objektivierung der Beschwerdesymptomatik und zur Beurteilung des Therapieanprechens wird auf verschiedene Scores zurückgegriffen. Dabei haben sich vor allem der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) durchgesetzt:

<b>Crohn's Disease Activity Index (CDAI)</b>		<b>Beispiel</b>
<b>Anzahl ungeformte Stuhlgänge in den letzten 7 Tagen</b>	x 2	60 x 2 = 120
<b>Bauchschmerzen in den letzten 7 Tagen</b> (0=keine, 1=leicht, 2=mittel, 3=stark)	x 5	1 x 5 = 5
<b>Allgemeinbefinden in den letzten 7 Tagen</b> (0=gut, 1=beeinträchtigt, 2=schlecht, 3=sehr schlecht, 4=unerträglich)	x 7	2 x 7 = 14
<b>Komplikationen (pro Komplikation 1 Punkt)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Gelenkbeteiligung</li> <li>. Augenbeteiligung (Iritis, Uveitis)</li> <li>. Hautbeteiligung (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Aphthen oral)</li> <li>. Perianaler Befall (Analfissur, perianale Fistel oder perianale Abszesse)</li> <li>. Andere Fisteln</li> <li>. Erhöhte Körpertemperatur in den letzten 7 Tagen (&gt;37,7 °C)</li> </ul>	x 20	1 x 20 = 20
<b>Symptomatische Durchfallbehandlung</b>	x 30	1 x 30 = 30
<b>Abdominelle Resistenz</b> (0=nein, 2=fraglich, 5=sicher)	x 10	0 x 10 = 0
<b>Abweichung des Hämatokrits von 47% bei Männern und 42% bei Frauen</b>	x 6	0 x 6 = 0
<b>Abweichung vom Standardgewicht in %</b>	x 1	6 x 1 = 6
CDAI <150 = Remission CDAI >220 = Schub CDAI >450 = Schwerer Verlauf		<b>Summe 195 = leichte Aktivität</b>

Tabelle 6: Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Durch den CDAI lässt sich objektiv eine Aussage über den Schweregrad des MC treffen. Die PatientenInnen müssen hierzu allerdings sieben Tage am Stück konsequent den Krankheitsverlauf dokumentieren. Des Weiteren können sich,

aufgrund einer hohen Stuhlfrequenz als Folge von nicht-entzündlichen Ursachen (zB. Kurzdarmsyndrom oder chologene Diarrhoe), falsch positive Werte ergeben. Um die Benutzerfreundlichkeit für den PatientenInnen weiter zu erhöhen, wurde der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) entwickelt. Für die Erstellung des HBI müssen die PatientenInnen lediglich einen Tag dokumentieren. Die folgende Tabelle zeigt den Harvey-Bradshaw-Index:

Harvey-Bradshaw-Index	Beispiel
Allgemeinbefinden	gut = 0 beeinträchtigt = 1 schlecht = 2 sehr schlecht = 3 unerträglich = 4 2
Bauchschmerzen	keine = 0 leicht = 1 mittel = 2 stark = 3 2
Anzahl ungeformter Stuhlgänge pro Tag	1 pro Stuhlgang 6
Abdominelle Resistenz	nein = 0 fraglich = 1 sicher = 2 sicher und schmerzhaft = 3 2
<b>Komplikationen:</b> Arthralgie, Uveitis, Iritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, orale Aphthen, Analfissur, neue Fistel, Abszess	1 pro Komplikation 2
HBI < 5 = Remission HBI 5-7 = milder Schub HBI 8-16 = mäßiger Schub HBI > 16 = schwerer Schub	<b>Summe</b> <b>14 = mäßiger</b> <b>Schub</b>

Tabelle 7: Harvey-Bradshaw-Index

### **1.1.5 Therapie des Morbus Crohn**

Weder die medikamentöse, noch die chirurgische Intervention stellt bei Morbus Crohn eine potentiell heilende Therapieform dar. In enger Absprache mit dem PatientenInnen und in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität, Befallsmuster, Alter, Ernährungszustand und vorangegangener medikamentöser und chirurgischer Intervention muss die ideale und individuelle Therapie für die PatientenInnen gefunden werden. Dabei ist zu beachten, dass dank moderner Therapieansätze, die Grenze zwischen remissionsinduzierenden und remissionserhaltenden Medikamenten zunehmend verschwimmt.

#### **1.1.5.1 Therapiemöglichkeiten**

PatientenInnen mit MC sollten im deutschsprachigen Raum nach Möglichkeit anhand der entsprechenden Therapiealgorithmen zB. der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) behandelt werden.

#### **1.1.5.2 Symptomatische Therapie**

Zur symptomatischen Therapie zählen Analgetika, Spasmolytika und Antidiarrhoika. Sie können als alleinige Basistherapie oder ergänzend bei ausgeprägter Beschwerdesymptomatik gegeben werden. Als Analgetika findet unter anderem Metamizol Verwendung. Es wirkt stark analgetisch, antiphlogistisch und antiinflammatorisch. Vermutlich entwickelt es diese Wirkung aufgrund der Hemmung der Cyclooxygenase und der Hemmung verschiedener Ionenkanäle an Nozizeptoren. Die wichtigste Nebenwirkung ist die Agranulozytose (41). Diese tritt nach neueren Forschungen in 1/1439 Fällen auf (42). Als Spasmolytika kommt Butylscopolamin zum Einsatz. Es ist ein Muscarinrezeptor-Antagonist, blockiert den muscarinischen Acetylcholinrezeptor an der glatten Muskulatur und wirkt dadurch motilitätsmindernd und spasmolytisch. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Völlegefühl, Verstopfung, Tachykardie und Mundtrockenheit (43). Als Antidiarrhoika kommt Loperamid zum Einsatz. Es blockiert den  $\mu$ -Opioid-Rezeptor

in der Tunica muscularis im Plexus myentericus. Seine Wirkung ist hauptsächlich auf den Darm begrenzt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind auf den Wirkmechanismus zurückzuführen. Es kommt zu Verstopfung, Völlegefühl und Übelkeit (44).

Hohe Ansprechraten (bis zu 40%) in Plazebogruppen sprechen dafür, dass bei leichten Verläufen ein Therapieversuch mit symptomatischer Therapie möglich ist (45).

### **1.1.5.3 5-ASA Therapie**

5-ASA Präparate wirken antiinflammatorisch über die Inhibition des Arachidonsäuremetabolismus, als Radikalfänger oder als Hemmstoff der Zytokinsynthese. Sie modulieren darüber hinaus die Adhäsion, Chemotaxis und Phagozytose von Lymphozyten und Makrophagen und wirken dadurch immunsuppressiv. Durch die Hemmung des Enzyms AICAR-Transformylase erhöht sich der Adenosinspiegel, wodurch sich das Entzündungsgeschehen verringert und Leukozyten an der Adhäsion an Endothelzellen des Darmes gehindert werden (46, 47).

5-ASA Präparate stehen in verschiedener Dosierung und Galenik zu Verfügung. Es gibt oral verabreichte Produkte die bei Kontakt mit Azo-Verbindungen von Darmbakterien im Dickdarm oder mit entsprechender Ummantelung bei Änderung des pH-Milieus im Dünndarm kontrolliert freigesetzt werden. Zusätzlich gibt es zur lokalen rektalen Anwendung Suppositorien, Schäume und Klysmen. Therapieversuche mit 5-ASA Präparaten können bei PatientenInnen mit leichter bis mittlerer Entzündungsaktivität angewendet werden. In einer Studie fand sich eine vergleichbare Wirkung zu dem lokalen Steroid Budesonid (48). Schwere Nebenwirkungen von 5-ASA Präparaten sind sehr selten. Am häufigsten kommt es zu Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Selten kann es bei Sulfapyridin zu Leukopenie und Agranulozytose kommen (49).

### **1.1.5.4 Steroide**

Die in der Therapie von CED verwendeten Steroidhormone zählen zu der Klasse der Glukokortikoide. Diese werden aus Cholesterin über verschiedene

Syntheseschritte in der Nebennierenrinde synthetisiert. Neben ihren Wirkungen auf den Stoffwechsel, den Wasser- und Elektrolythaushalt, das Herz-Kreislaufsystem und das Nervensystem, kommt hierbei vor allem der antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung eine besondere Bedeutung zu.

Zum Einsatz kommen hier insbesondere das stark systemisch wirksame synthetische Prednisolon und das lokal eingesetzte ebenfalls synthetische Budesonid. Glukokortikoide wirken nicht über Rezeptoren an der Zelloberfläche. Sie diffundieren in den Zellkern und wirken dort am nukleären Glukokortikoidrezeptor der seinerseits als Transkriptionsfaktor die Expression verschiedener Zielgene, zB. von  $\beta$ 2-Adrenozeptoren, bewirkt (50).

Zusätzlich verhindern Kortikoide, dass in Immunzellen Vesikel mit verschiedenen immunmodulatorischen Stoffen, wie TNF-  $\alpha$ , ausgeschüttet werden.

#### *Lokale Steroide*

Lokale Steroide gibt es als retardierte, oral verabreichte Präparate und als direkt wirksame, rektale Präparate. Je nach Krankheitsausdehnung und Befall muss hier individuell entschieden werden. Der Wirkstoff ist meist Budesonid, ein Steroid mit hohem First-Pass-Effekt und dementsprechend wenigen systemischen Nebenwirkungen (51).

PatientenInnen mit Ileocoecalbefall und Befall des rechten Colons profitieren von dieser Behandlung (52, 53).

#### *Systemische Steroide*

PatientenInnen, die auf lokale Steroid- oder 5-ASA-Gabe nicht ansprechen oder PatientenInnen mit ausgeprägter Entzündungsaktivität können mit systemischen Steroiden behandelt werden. Hier wird das synthetische Steroid Prednisolon angewendet. Es spricht meist ab der ersten Gabe an und wird in der Akuttherapie eingesetzt um eine rasche Remission zu induzieren (54, 55). Bei fulminanten Schüben wird Prednisolon intravenös mit 1mg/Kg verabreicht. Darüber hinaus hat es einen wesentlich niedrigeren First-Pass-Effekt als Budesonid und demzufolge eine längere Plasmahalbwertszeit und mehr systemische Nebenwirkungen. Diese kommen vor allem bei langfristiger Anwendung zum Vorschein. Neben dem Cushing-Syndrom kommt es häufig zur Entstehung von Diabetes mellitus,

Osteoporose, erhöhter Infektneigung, Glaukom, Hypertonie und Stimmungsschwankungen (5).

#### **1.1.5.5 Immunsuppressiva**

Zu den klassischen Immunsuppressiva zählen Azathioprin (AZA), 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methotrexat (MTX).

Sie werden zur Behandlung von ausgeprägten endoskopischen Befunden oder steroidrefraktären bzw. steroidabhängigen Verläufen angewendet. Thiopurine (AZA, 6-MP) sind Purinanaloga, welche über einen längeren Zeitraum zur Remissionserhaltung gegeben werden sollten. Ihre Metaboliten hemmen die DNA- und RNA-Synthese und somit die Vermehrung von T- und B-Lymphozyten. Auch nach 4 Jahren Therapie zeigte sich bei PatientenInnen mit MC ein positiver Effekt mit Ansprechraten von etwa 50% (56-58). Vor Therapiebeginn kann die Aktivität der Thiopurin-Methyl-Transferase (TPMT) getestet werden. Bei verminderter Aktivität werden aktive Metaboliten zu langsam abgebaut woraus ein zu hoher Serumspiegel und eine teils lebensbedrohliche Leukopenie resultieren kann. Eine Lymphopenie unter Therapie ist hingegen erwünscht und entspricht dem Wirkmechanismus. Als Nebenwirkungen können unter anderem Fieber, Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie), Haarausfall, erhöhtes Infektionsrisiko, Arthralgien und Pankreatitiden auftreten (59).

MTX hemmt als Folsäureantagonist reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Dadurch wird die Synthese von Purinen und Thymidinen gehemmt, woraus sich schließlich seine immunsupprimierende Wirkung ableiten lässt. Es wirkt parenteral signifikant besser als enteral (78% contra 70%) und zeigte sich in Studien gegenüber einem Placebo in der Lage, eine zuvor mit Steroiden induzierte Remission zu erhalten (65% contra 39%) (12, 60). Unter der Therapie mit MTX können unter anderem eine höhere Infektanfälligkeit, Hepathopathie, Lungenfibrosen, Anämien und Leukopenien als Nebenwirkungen auftreten (60). Eine Schwangerschaft unter MTX-Therapie muss verhindert werden, da es zu Erbgutschäden kommen kann.

### **1.1.5.6 Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper**

Bei steroidrefraktären, schweren Krankheitsverläufen und ausgeprägtem Fistelleiden oder bei Unverträglichkeit und/oder Nichtansprechen auf die immunsuppressive Therapie, wird eine Gabe von anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern empfohlen. Sie zeigen sich initial in 70% der PatientInnen und langfristig bei etwa 40% der PatientInnen als wirkungsvoll (15, 61-63). Hierbei ist das Einsparen von Kortikosteroiden ein wichtiges Therapieziel. Die Kontraindikationen wie Sepsis, schwere Infektionen, Tuberkulose, Schwangerschaft und Herzinsuffizienz sind hier streng zu beachten und vor Therapiebeginn auszuschließen. Nebenwirkungen betreffen zumeist anaphylaktische Reaktionen. Es besteht zudem ein erhöhtes Risiko für diverse Infektionen (64).

Ein Wechsel des Antikörpers ist nach Abklärung der Therapieadhärenz des PatientInnen empfohlen. Hier zeigte sich in Studien, dass anti-Antikörper gegen Infliximab das Therapieansprechen verschlechtern und ein Wechsel zu einem anderen Antikörper einen weiteren Therapieerfolg bewirken kann (65, 66).

(Details siehe auch Kapitel 1.3)

Sollten alle immunsuppressiven Therapieansätze scheitern, muss in jedem Fall die Erkrankung re-evaluiert werden. Hierbei müssen erneut sowohl alle möglichen infektiösen Ursachen ausgeschlossen, als auch mögliche Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Stenosen abgeklärt werden.

### **1.1.5.7 Zukünftige Therapien**

Eine Reihe von neuen, in erster Linie antiinflammatorischen, Medikamenten wie Antagonisten von Interleukin 12/23 (Ustekinumab), Interleukin 17 oder der Janus-Kinasen 1-3 sind aktuell Gegenstand intensiver Forschung. Sie befinden sich in verschiedenen Stufen der Entwicklung und werden das Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten der CED in Zukunft erweitern (67, 68). Bereits zugelassen ist Vedolizumab (Entyvio®), ein Integrin- Antagonist. PatientInnen, die auf anti-TNF Antikörper nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, können damit behandelt werden. Es zeigte sich in mehreren Studien als wirkungsvolle Alternative, obgleich bis zum jetzigen Zeitpunkt kein Zusatznutzen gegenüber anti-TNF-Antikörper nachgewiesen werden konnte (69-71).

## **1.2 Colitis Ulcerosa**

### **1.2.1 Inzidenz/Prävalenz**

In Europa und der Steiermark liegt die Inzidenz von Colitis ulcerosa (CU) bei 3-4/100.000/Jahr und die Prävalenz bei etwa 160-250/100.000 Einwohnern (26, 72). Ähnlich zu Morbus Crohn ist die Anzahl an Neuerkrankungen in den letzten Jahrzehnten signifikant gestiegen (29). Der Erkrankungsgipfel wird meist zwischen dem 18-25 Lebensjahr erreicht, also am Beginn der beruflichen Laufbahn der Betroffenen (26-29). Seltener ist der Beginn im Säuglings- bis Kindesalter.

### **1.2.2 Krankheitsbild**

Colitis ulcerosa ist eine von chronisch entzündlichen Prozessen geprägte schubartig verlaufende Erkrankung, die den gesamten Dickdarm betreffen kann.

Das klinische Erscheinungsbild und die Verläufe zeigen sich sehr unterschiedlich ausgeprägt. Typisch ist der kontinuierliche Beginn im Rektum und im Sigmoid. In 60% der Fälle steigt die Krankheit im weiteren Verlauf in das linke Colon auf und in weiteren 20% betrifft sie das gesamte Colon (31). Klassische Hauptsymptome sind blutig-schleimige Durchfälle mit imperativem Stuhlgang.

Die Ausprägung der initialen Symptome hängt von der Krankheitsaktivität und der Krankheitsausbreitung ab. So findet man bei Befall des Rektums mit geringer entzündlicher Aktivität meist einen geformten Stuhl mit lediglich geringen blutig-schleimigen Beimengungen. Bei Befall des gesamten Kolons und hoher entzündlicher Aktivität meist massive blutig-schleimige Durchfälle.

Die folgende Abbildung zeigt die möglichen Befallsmuster der CU:



**Rektum/Sigma**

**40%**

**Proktitis ulcerosa**

**Kolon descendens**

**40%**

**Linksseitencolitis**

**gesamtes Kolon**

**20%**

**Pancolitis ulcerosa**

Abbildung 7: Befallsmuster von Colitis Ulcerosa. Abb. modifiziert aus: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-009p\\_S3\\_Colitis\\_ulcerosa\\_Diagnostik\\_Therapie\\_092011-092016.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-009p_S3_Colitis_ulcerosa_Diagnostik_Therapie_092011-092016.pdf)

Die Erkrankung verläuft wie MC in Schüben. Von einem akuten Schub spricht man, wenn blutig-schleimige Durchfälle mit erhöhter Stuhlfrequenz und krampfartigen Tenesmen einhergehen. In Abhängigkeit der Klinik und des Labors unterscheidet man leichte, moderate und schwere Schübe.

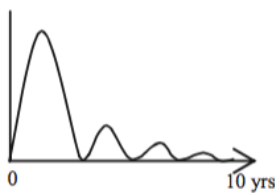
In der folgenden Tabelle werden die verschiedenen Krankheitsaktivitäten nach Truelove et.al beschrieben (73):

	<b>Leicht</b>	<b>Moderat</b>	<b>Schwer</b>
Blutige Stühle/Tag	<4	≥4	> 6
Puls	<90/min	≤90/min	>90/min
Körpertemperatur	<37,5°C	≤37,8°C	>37,8°C
Hämoglobin	>11,5g/dl	≥10,5g/dl	<10,5gl/dl
ESR	<20mm/h	≤30mm/h	>30mm/h
CRP	Normal	≤30mg/l	>30mg/l

Tabelle 8: Beurteilung der Krankheitsaktivität bei CU nach Truelove et.al (73)

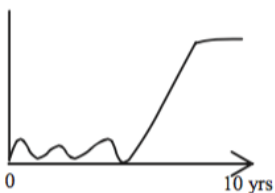
Kommen zusätzlich zu den Symptomen des akuten Schubes noch Allgemeinsymptome wie Fieber ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), Gewichtsverlust, Tachykardie, Krankheitsgefühl und Anämie, spricht man von einem fulminanten Schub (74).

PatientenInnen befindet sich in Remission, wenn er keinen blutigen Durchfall mehr hat (Frequenz  $<3/\text{d}$ ), keine oder nur wenige krankheitsbedingte Beschwerden vorliegen und sich laborparametrisch und endoskopisch keine Entzündung mehr nachweisen lässt. Die folgende Abbildung zeigt die Verlaufsformen von CU:



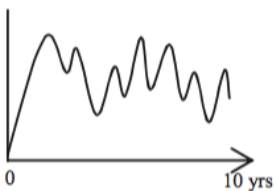
**Abnehmende Aktivität:**

Tritt bei etwa 55% der PatientInnen auf



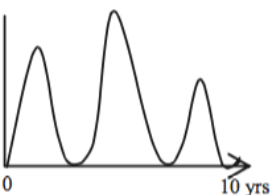
**Zunehmende Aktivität:**

Tritt bei etwa 1% der PatientInnen auf



**Chronische Aktivität:**

Tritt bei etwa 6% der PatientInnen auf



**Chronisch intermittierende Aktivität:**

Tritt bei etwa 37% der PatientInnen auf

Abbildung 8: Verlaufsformen von CU. Abb. modifiziert aus Henriksen et.al und Solberg et. al (33, 75)

Extraintestinale Manifestationen können das Erkrankungsbild ergänzend erschweren. Häufig bedürfen sie einer gesonderten Diagnostik und Therapie. Die folgende Tabelle zeigt die häufigsten extraintestinalen Manifestationen:

**Extraintestinale  
Manifestationen:**

**Häufigkeit**

Knochen/Gelenke	1-26%	Osteoporose, Osteopenie, ankylosierende Spondylitis, Arthritis (von peripher nach zentral wandernd), Sakroiliitis, Morbus Bechterew (bei HLA-B27 pos.)
Haut	1-19%	Erythema nodosum, Pyoderma gangränosum, Aphthen
Leber	2-10%	Primär-sklerosierende Cholangitis
Augen	1-5%	Episkleritis, Iritis, Iridozyklitis

Tabelle 9: Extraintestinale Manifestationen bei CU

Komplikationen sind bei CU häufig und bedürfen gesonderter Abklärung und Therapie. Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten Komplikationen:

**Komplikationen:**

Blutungen	Im Schub, durch Schleimhautzerstörung, Ulcerationen, Kontaktblutungen, nach Probenentnahme
Toxisches Megacolon	Segmentale oder ausgedehnte Dilatation des Colons >6cm, Zeichen einer syst. Krankheitsbeteiligung, Ursache meist inadäquate Therapie oder therapieresistenter Verlauf, erhöhte Perforationsgefahr
Karzinom	Entwicklung korreliert direkt mit Krankheitsausdehnung und Erkrankungsdauer, relatives Risiko bei Pancolitis ab 10. Jahr und bei Linksseitencolitis ab dem 15. Jahr gegenüber der Normalbevölkerung um 0,5-1% erhöht (74), jährliche Kontrollkoloskopien ab 10. Jahr nötig

Tabelle 10: Möglich Komplikationen bei CU

### 1.2.3 Diagnostik

Bei der CU ist das Beschwerdebild sehr heterogen und es gibt keine alleinige Untersuchung, die eine sichere Diagnosestellung zulässt. Um eine sichere Diagnose stellen zu können, muss deshalb immer eine Zusammenschau aus anamnestischen, klinischen, laborchemischen, sonografischen, endoskopischen und histologischen Befunden erfolgen. Eine Abgrenzung zu MC des Dickdarms ist oft schwierig. Die folgende Tabelle zeigt die wesentlichen Bestandteile der Basisdiagnostik bei CU:

#### **Basisdiagnostik:**

Anamnese	Krankheitsgeschichte, Dauer der Diarrhoe, Anzahl tägl. Stuhlgänge, Reisen, Kontakt mit Erregern, Medikamente, Appendektomien, Nikotin, Familienanamnese,
Körperliche Untersuchung	Digital-rektale Untersuchung, Temperatur, Fissuren, Darmgeräusche, BMI, extraintestinale Manifestationen
Basislabor	Blutbild, Blutkulturen, CRP, BSG, Eisenstatus, Harnstatus, Kreatinin, Leberfermente
Stuhluntersuchung	Stuhlkulturen, Clostridium-difficile Toxin, Calprotektin, Laktoferrin
Endoskopie	Ileokoloskopie
Histologie	Oft beweisend, nicht-typische Histologie schließt CU nicht aus

Tabelle 11: Wichtige Bestandteile der Basisdiagnostik bei CU

Die wichtigste Untersuchung ist, nach Ausschluss einer Infektion durch eine Stuhlkultur, die Endoskopie mit histologischer Probenentnahme. Hierbei muss bis ins terminale Ileum gespiegelt werden um differentialdiagnostisch einen MC ausschließen zu können. Für eine CU typische, endoskopische Veränderungen sind: kontinuierlicher Befall beginnend im Rektum, aufgehobene Gefäßzeichnung, granuläre Schleimhaut, flache Erosionen bis tiefe Ulcera, erhöhte Vulnerabilität der Schleimhaut und spontane Blutungen.

Abbildungen 9-11 zeigen einige für CU typische, endoskopische Veränderungen (von links nach rechts):

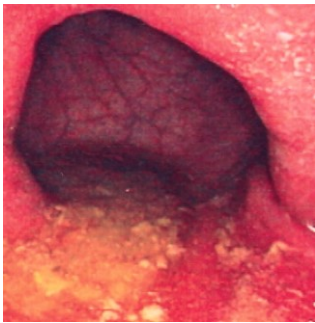


Abbildung 9

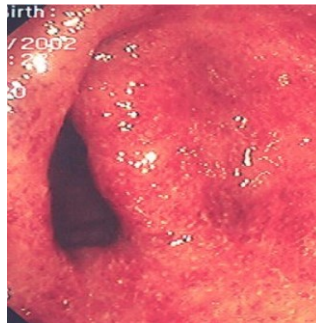


Abbildung 10

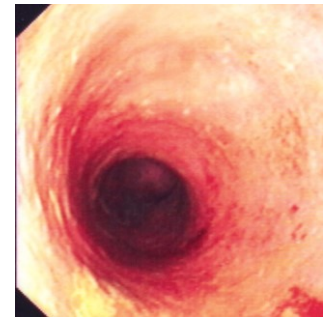


Abbildung 11

*Abbildung 9: Proktitis ulcerosa: Im Vordergrund kreisrund gerötete, entzündete Schleimhaut. Im Hintergrund makroskopisch normale Schleimhaut mit normaler Gefäßzeichnung*

*Abbildung 10: Moderate CU: Stark gerötete, entzündete und granuliert Schleimhaut mit verllorener Gefäßzeichnung und Fibrinausschwitzungen*

*Abbildung 11: ausgebrannte CU: Narbige Schleimhaut, Verlust der Haustrierung, fahrradschlauchartige Veränderung*

Großes Augenmerk muss anamnestisch auch auf die Einnahme von Medikamenten und die Familienanamnese gelegt werden. Hier ist auf die Einnahme von Antibiotika und NSAR zu achten. Letztere können den Verlauf einer CU negativ beeinflussen (76, 77).

Erstgradige Verwandte von Erkrankten haben ein 10-15 erhöhtes Risiko selbst zu erkranken, trotzdem ist das Lebenszeitrisiko für die Erkrankung eines direkten Angehörigen mit 5% relativ klein (78).

Im Labor korreliert CRP bei Linksseitencolitis und Pancolitis mit der Erkrankungsausbreitung und kann als Marker für die Krankheitsaktivität herangezogen werden (79).

Allerdings lässt sich eine infektiös-entzündliche Ursache anhand von CRP nicht von einer chronisch-entzündlichen Ursache abgrenzen. Aufgrund dessen sollte hier eine Stuhlkultur angelegt werden (37).

Bei der Stuhluntersuchung sollte zudem das fäkale Calprotectin oder Lactoferrin bestimmt werden (80-82). Die Höhe des Calprotectinwertes korreliert mit der Anzahl an Granulozyten im Darmlumen und ist daher ein Marker für eine Entzündung im Darm unabhängig davon, ob die Entzündung infektiöser- oder

chronisch-entzündlicher Genese ist. Es kann jedoch auch bei Neoplasien im Darm erhöht sein.

Differentialdiagnostisch muss die CU von MC abgegrenzt werden. Bei unklaren Befundkonstellationen muss hier eine endoskopische Beurteilung des oberen und mittleren Gastrointestinaltraktes mit Biopsieentnahme erfolgen.

Die folgende Tabelle zeigt die differentialdiagnostische Abgrenzung der CU zu MC:

	<b>Colitis ulcerosa</b>	<b>Morbus Crohn</b>
Geschlechterverhältnis (m:w)	1:1	2:1
Nikotin	Kann Erkrankung verhindern	Kann Schub auslösen
Genetische Komponente	Ja, aber seltener	Ja
Hämatochezie	Häufig	Selten
Abgang von Blut/Schleim	Häufig	Selten
Dünndarmbefall	Nein (außer „backwash-ileitis“)	Ja
Oberer GI	Nein	Ja
Abd. Raumforderung	Selten	Machmal im re. unteren Quadranten
Extraint. Manifestationen	Häufig	Häufig
Dünndarmileus	Selten	Häufig
Kolonobstruktion	Selten	Häufig
Perianale Fisteln	Nein	Häufig
ANCA-positiv	Häufig	Selten
ASCA-positiv	Selten	Häufig
Transmurale Entzündung	Nein	Ja
Gestörte Kryptenarchitektur	Ja	Ungewöhnlich
Kryptitis und Kryptenabszese	Ja	Ja
Granulome	Nein	Ja
Fissuren	Selten	häufig

Tabelle 12: Differentialdiagnostische Abgrenzung MC/CU

### 1.2.4 Scores

Zur besseren Objektivierung der Beschwerdesymptomatik wird auf verschiedene Scores zurückgegriffen. Der bei der CU am häufigsten verwendete Score ist der MAYO-Score. In der klinischen Praxis kommt außerdem noch der partielle MAYO-Score zum Einsatz. In der folgenden Tabelle wird auf den MAYO-Score eingegangen:

MAYO-Score	Punkte	Beispiel
Stuhlfrequenz pro Tag	normal: 0 1-2 Stühle: 1 3-4 Stühle: 2 > 5 Stühle: 3	2
Rektaler Blutabgang	kein Blut: 0 Blutstreifen bei weniger als 50% der Stühle: 1 Deutliche Blutbeimengung meistens: 2	2
Endoskopischer Befund	Auch Blut ohne Stuhl: 3 normaler Befund oder inaktive Erkrankung: 0 milde Colitis (Erythem, leicht spröde Schleimhaut): 1 moderate Colitis (deutliches Erythem, Erosionen, Gefäßmuster verschwunden): 2 schwere Colitis (Ulzerationen, spontane Blutungen): 3	1
Globale Beurteilung des Arztes/der Ärztin	normal: 0 milde Erkrankung: 1 moderate Erkrankung: 2 schwere Erkrankung: 3	2
MAYO <2 Punkte = Remission MAYO 2-5 Punkte = milde Erkrankung MAYO >6 Punkte = moderat – schwere Erkrankung		<b>Summe 7 = moderate Erkrankung</b>

Tabelle 13: MAYO-Score für CU

Der MAYO-Score zur Bestimmung der Krankheitsaktivität findet sowohl in klinischen Studien als auch im klinischen Alltag Verwendung. In diesen vierstufigen Index gehen die Stuhlfrequenz, die Stärke rektaler Blutungen, die

endoskopische Beurteilung der Mukosa und die Gesamtbeurteilung durch den Arzt/ die Ärztin ein.

Der partielle MAYO-Score dient einer einfachen und schnellen Beurteilung des Beschwerdebildes in der klinischen Praxis. Hierbei wird der MAYO-Score lediglich um die endoskopischen Befunde gekürzt und angepasst. Er hat eine mit dem MAYO-Score vergleichbare Sensitivität und Spezifität und soll das Beschwerdebild der letzten drei Tage abbilden (83).

Die folgende Tabelle zeigt den partiellen MAYO-Score (pMAYO):

<b>MAYO-Score</b>	<b>Punkte</b>	<b>Beispiel</b>
Stuhlfrequenz pro Tag	normal: 0 1-2 Stühle: 1 3-4 Stühle: 2 > 5 Stühle: 3	2
Rektaler Blutabgang	kein Blut: 0 Blutstreifen bei weniger als 50% der Stühle: 1 Deutliche Blutbeimengung meistens: 2 Auch Blut ohne Stuhl: 3	2
Globale Beurteilung des Arztes/der Ärztin	normal: 0 milde Erkrankung: 1 moderate Erkrankung: 2 schwere Erkrankung: 3	2
pMAYO 0-1 Punkte = Remission pMAYO 2-4 Punkte = milde Erkrankung pMAYO 5-6 Punkte = moderat Erkrankung pMAYO 7-9 Punkte = schwere Erkrankung		<b>Summe 6 = moderate Erkrankung</b>

Tabelle 14: Partieller MAYO-Score für CU

### 1.2.5 Therapie der Colitis Ulcerosa

Bei der Therapie der CU sind einige Faktoren zu beachten. Im akuten Schub muss eine Abwägung getroffen werden zwischen Krankheitsaktivität und Krankheitsausbreitung, aktueller Medikation und Vormedikation, Erfolge vorangegangener Therapien, Nebenwirkungsprofilen, extraintestinaler Manifestationen und den Wünschen der PatientenInnen.

### **1.2.5.1 Therapiemöglichkeiten**

Bei PatientenInnen mit CU sollte im deutschsprachigen Raum nach den entsprechenden Therapiealgorithmen der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) behandelt werden. Auf die grundlegenden Wirkungsmechanismen der einzelnen Wirkstoffe wurde bereits im Kapitel 1.1.4.1 eingegangen.

### **1.2.5.2 5-ASA-Therapie**

Beschränkt sich die Aktivität der CU auf das Rektum, Sigma und linksseitiges Colon, ist eine Therapie mit topischem 5-ASA Wirkstoffen anzuraten. Hierbei sind Suppositorien bei Befall im Rektum zu verwenden. Für Befall im Sigma und linken Colon sind Klysmen und Schäume vorzuziehen (84, 85). Wird mit dieser Therapie innerhalb von 14 Tagen keine wesentliche Besserung erreicht, sollten orale 5-ASA-Präparate ergänzt werden. Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie überlegen (86). Dabei werden vermutlich höhere Wirkspiegel in der Darmmukosa erreicht was sich positiv auf die Wirkung auswirkt (87).

Bei ausgedehntem Colonbefall sollte die leichte bis mittelschwere CU mit einer Kombination aus oralen und rektalen 5-ASA-Präparaten behandelt werden.

Eine große Herausforderung ist die 5-ASA-therapierefraktäre Proktitis ulcerosa, die trotz des geringen Befalles häufig eine systemische Steroidgabe oder sogar immunsuppressive Therapien notwendig macht.

### **1.2.5.3 Steroide**

#### *Lokale Steroide*

PatientenInnen, die auf eine kombinierte 5-ASA-Therapie unzureichend ansprechen, sollten ergänzend mit lokal wirksamen, topischen Steroiden behandelt werden. Hierbei können Schäume und Einläufe Verwendung finden. Neue Präparate wie orales MMX-Budesonid finden ihre Anwendung bei

PatientenInnen mit milder – moderater CU und zeigen sich in ersten Studien als wirksame Alternative (88, 89).

Budesonid hat einen höheren First-Pass-Effekt, weshalb es unter dieser Therapie zu weniger systemischen Nebenwirkungen kommt.

### *Systemische Steroide*

Bei fehlender Ansprache auf die Therapie mit 5-ASA-Präparaten und lokalen Steroiden, wird zur Remissionsinduktion die Gabe von systemischen Steroiden empfohlen. Hierbei ist die Persistenz von starken, blutigen Durchfällen, oder perianalen Blutungen, ein wichtiger Hinweisgeber. Eine Langzeittherapie mit systemischen Steroiden verbietet sich aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils (5).

Bei ausgeprägten entzündlichen Befunden, ist ein Umstieg auf eine systemische Kortisontherapie früher in Betracht zu ziehen als bei limitiertem Befall. Bei PatientInnen mit schweren Krankheitsverläufen sollten systemische Steroide intravenös verabreicht werden. Die Definition der schweren CU sollte in diesen Fällen nach den „Truelove und Witt-Kriterien“ (1955) erfolgen. Diese Einteilung enthält folgende Kriterien:

- schwere Diarrhöen mit 6 oder mehr makroskopisch blutigen Stühlen pro Tag,
- Fieber (mit einer mittleren Abendtemperatur von über 37,5° Celsius oder einer Temperatur > 37,8° Celsius an wenigstens 2 von 4 Tagen),
- Tachykardie mit einem Puls > 90 /min,
- Anämie mit einem Hb-Wert < 75 % der Norm und
- eine BSG > 30 mm/h

Dabei wird eine Dosierung von 1mg/kg/d empfohlen (90). Die Ansprechraten bewegen sich hier bei 50-80% (91).

Diese PatientInnen müssen stationär behandelt werden und sind als schwer krank zu klassifizieren. Es handelt sich hier um einen als bedrohlich einzustufenden Verlauf, wenngleich die Mortalität auf <1% gesunken ist (92).

#### **1.2.5.4 Immunsuppressiva**

In verschiedenen Studien gibt es Hinweise darauf, dass Thiopurine (AZA, 6-MP) zur Remissionserhaltung über einen längeren Zeitraum gegeben werden sollten. Auch nach 4 Jahren Therapie zeigte sich - allerdings bei PatientInnen mit MC - ein positiver Effekt. Dabei bekamen die PatientInnen innerhalb von 55 Monaten (median) in der Placebogruppe nahezu dreimal so viele Schübe als PatientInnen in der Verumgruppe (21,3% vs. 7,9%) (56, 57).

Methotrexat zeigte sich im Vergleich zu 6-MP und 5-ASA Präparaten in niedrigen Dosisbereichen nicht signifikant überlegen (58).

Bei schweren steroidabhängigen Verläufen können als Rescuetherapie Calcineurinantagonisten wie Cyclosporin A oder Tacrolimus eingesetzt werden.

Diese bewirken über die Bindung an zytoplasmatisches Immunophilin die Hemmung des Enzyms Calcineurin. Es kann somit nicht mehr aktiviert werden, wodurch die Transkription und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen gehemmt wird (93). Cyclosporin A scheint dennoch nur einen begrenzten Mehrwert zur Standardtherapie der CU zu haben (94). Als Alternative zu dem meist intravenös zu applizierenden Cyclosporin bietet sich das per os verabreichte Tacrolimus an, welches in einigen Studien eine signifikante Wirkung bei akuter CU hat (95-97).

#### **1.2.5.5 Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper**

Die Wirksamkeit von Infliximab bei mäßig-schwerer und schwerer, therapierefraktärer CU, wurde in mehreren Studien bestätigt (98-100). Adalimumab scheint im Vergleich mit IFX sowohl beim Ansprechen auf das Induktionsschema (96,4% vs. 80%) als auch in der Erhaltungstherapie (77,8% vs. 70%) leicht unterlegen zu sein (101).

Wichtig ist, den Zeitpunkt nicht zu versäumen, an dem die konventionelle, medikamentöse Therapie an Wirkung verliert und rasch chirurgisch interveniert werden sollte, um die Verschleppung weiterer Komplikationen zu verhindern.

### **1.2.5.6 Zukünftige Therapien**

Scheitern alle beschriebenen Therapieversuche, können PatientInnen mit CU in Zukunft auf weniger etablierte aber vielversprechende Therapien zurückgreifen. Golimumab, ebenfalls ein anti-TNF-Antikörper, ist bei etwa 70% der PatientInnen mit CU wirksam und kann somit als Alternative verwendet werden (102, 103). Vedolizumab zeigt, ähnlich wie bei PatientInnen mit MC, dass es eine wirksame Alternative zu anti-TNF-Antikörper ist (104-106). Ustekinumab hat bisher noch keine Zulassung für CU, erste Studien bei PatientInnen mit MC sind jedoch vielversprechend (67, 107).

## 1.3 Tumornekrosefaktor – $\alpha$ und anti-TNF-Therapie

### 1.3.1 Tumornekrosefaktor - $\alpha$

Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  ist vielseitiger Signalstoff des Immunsystems, auch Zytokin genannt. Er ist an zahlreichen immunologischen und entzündlichen Prozessen im Körper beteiligt. Synthetisiert und ausgeschüttet wird er hauptsächlich von Makrophagen aber auch von zahlreichen anderen Geweben. Darunter befinden sich Lymphozyten, Endothelzellen, Kardiomyozyten, Fibroblasten, Mastzellen und neuronales Gewebe.

Seine Bildung wird hauptsächlich durch Toll-Like-Rezeptoren, den MAP-Kinase-Weg und NF- $\kappa$ B angeregt. Seine Ausschüttung erfolgt durch verschiedene Reize wie Lipopolisaccharide, andere bakterielle Stoffwechselprodukte und Interleukin- $1\beta$  (108).

Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  wirkt an der Zellmembran auf die Rezeptoren TNF-R1 und TNF-R2. Er wirkt dort unterschiedlich stark und in Konkurrenz zu Lymphotoxin-  $\alpha$ , auch Tumornekrosefaktor-  $\beta$  (TNF-  $\beta$ ) genannt (108).

Beide Rezeptoren aktivieren über den Tumornekrosefaktor-assoziierten Faktor 2 (TRAF2) eine komplexe Signalkette, die in der Ausschüttung von NF- $\kappa$ B mündet. NF- $\kappa$ B fördert seinerseits die Transkription verschiedener Zytokine, was zu Zellaktivierung, Zelldifferenzierung und zu Zellproliferation führt. Gleichzeitig zeigt er sich verantwortlich für die Hemmung der Apoptose (108, 109).

Tumornekrosefaktor-  $\alpha$  ist ein zentrales Zytokin der Entzündungskaskade bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und deshalb im Fokus weitreichender Forschung. Es bewirkt darüber hinaus:

- die Ausschüttung von CRH und die Aktivierung der Hormonachse
- das Hervorrufen und Begrenzen der Fieberreaktion
- die Bildung des Akute-Phase-Proteins CRP
- die Förderung der Phagozytose der Makrophagen
- die Migrationsförderung der neutrophilen Granulozyten
- eine vermehrte Insulinresistenz
- eine Aktivitätssteigerung der Cyclooxygenase-2 (108)

In der Behandlung von CED besteht heute die Möglichkeit, dieses zentrale Entzündungsprotein mittels anti-TNF-  $\alpha$  Antikörper zu blockieren. Die ersten

Präparate kamen 1999 in Europa auf den Markt und sind mittlerweile in die Behandlungsstrategien der CED integriert. Neben IFX und ADA, welche in dieser Arbeit bearbeitet und untersucht werden, sind mit Certolizumab und Golimumab neuere Präparate auf dem Markt, die ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden.

Die Nomenklatur der Antikörper bildet sich dabei aus verschiedenen, festgelegten Wortteilen. Den konstanten Wortstamm bildet dabei die Endung „-mab“. Sie ist allen Antikörpern gemein. Die Silbe, die „-mab“ vorausgeht, lässt Rückschlüsse auf den Ursprung des Antikörpers zu. Die Silbe, die dem Ursprungsbereich vorangeht, lässt wiederum Rückschlüsse auf den Wirkungsort des Antikörpers zu. Dem Präfix kommt keine gesonderte Bedeutung zu. Die folgende Tabelle veranschaulicht die Nomenklatur nochmals:

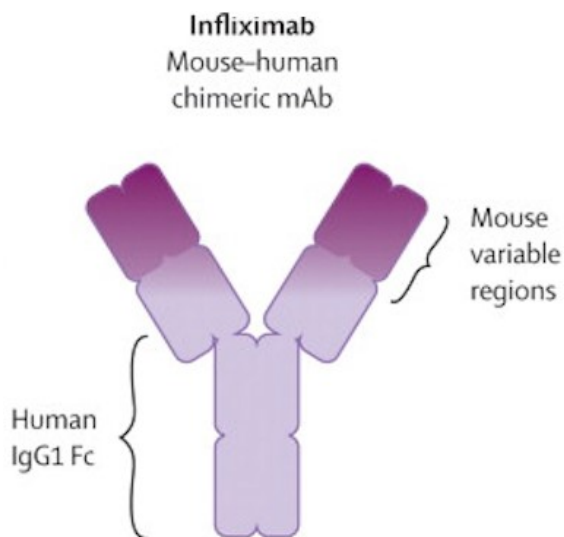
<b>Silbe</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>Inf-, Ada-</b>	Variabel je nach Hersteller
Inf- <b>li-</b> , Ada- <b>li-</b>	Wirkort = <b>li</b> = <b>Immunsystem</b>
Infli- <b>xi-</b> , Adali- <b>mu-</b>	Antikörperursprung = <b>xi</b> = chimär Antikörperursprung = <b>mu</b> = human
Inflix- <b>mab</b> , Adalim- <b>mab</b>	Konstanter Wortstamm für monoklonale Antikörper

Tabelle 15: Nomenklatur monoklonaler Antikörper

### 1.3.2 Infliximab

#### *Allgemeines und Indikation:*

Infliximab (IFX) ist ein chimärer monoklonaler IgG1 anti-TNF Antikörper. Er besteht aus einer konstanten, humanen Region, die ca. 70% ausmacht und einer variablen, antigenbindenden Region, die ca. 30% ausmacht und murinen Ursprungs ist (50).



Er ist ca. 144,2 kDa schwer und wurde 1989 an der New Yorker University School entwickelt (50).

1998 wurde er von der FDA zur Behandlung von Morbus Crohn und ein Jahr später von der Europäischen Arzneimittel Agentur für den europäischen Markt zugelassen.

Abbildung 12: Struktur von Infliximab. Abb. modifiziert aus Wallis et.al (110)

Infliximab ist in der Europäischen Union für die Therapie von folgenden Erkrankungen zugelassen:

- Morbus Crohn bei Kindern und Erwachsenen
- Colitis ulcerosa
- Fistelbildung bei Morbus Crohn
- Rheumatoide Arthritis
- Spondylitis ankylosans
- Psoriasis Arthritis
- Starke Schuppenflechte

#### *Dosierung:*

Infliximab wird bei PatientInnen mit entsprechender Indikation mit 5mg/Kg Körpergewicht dosiert. Das Induktionsschema sieht Infusionen in Woche 0/2/6 vor. Im weiteren Verlauf werden alle 8 Wochen jeweils 5mg/Kg Körpergewicht

verabreicht. Je nach Wirkung kann der Zeitraum verkürzt oder die Dosis erhöht werden. Infliximab ist intravasal 8 Wochen nachweisbar und verteilt sich so im gesamten Organismus. Es blockiert dort sowohl die Bindung an TNF- $\alpha$  – Rezeptoren, als auch die Blockierung von freiem TNF- $\alpha$  und die Freisetzung weiterer Zytokine die ihrerseits die Entzündungsreaktion verstärken (50).

#### *Wirkung:*

Die Wirksamkeit von IFX wurde bereits in frühen Studien bewiesen. Targan et al. zeigten bereits 1997, dass mit einer einzelnen Dosis IFX bei 65% der PatientenInnen mit MC eine deutliche Verbesserung der Symptomatik erreicht werden kann. Die bedeutete ein Absinken des CDAI um mindestens 70 Punkte.

Nach 12 Wochen hatten 37% der PatientenInnen einen erneuten Schub. Es erfolgte keine erneute Gabe von IFX innerhalb dieser Studie (15).

Die längerfristige Wirksamkeit von IFX zur Remissionserhaltung wurde in einer Studie von Rutgeerts et al. beschrieben. 36 Wochen lang bekamen zwei Gruppen entweder 10mg/Kg Körpergewicht IFX oder ein Placebo. In der Gruppe die mit IFX behandelt wurde, erreichten 53% ( $p < 0,013$ ) eine Remission und konnten diese über die 36 Wochen halten. Dem gegenüber erreichten nur 20% der Placebogruppe eine Remission (111).

In der Arbeit von Lawson et al. schaffte es trotz achtwöchiger Gabe von 5mg/kg lediglich 21% der PatientenInnen mit mittelschwerer CU nach sieben Monaten in eine steroidfreie Remission. Nach 12 Monaten waren es lediglich 26% (99).

Es herrscht Unklarheit darüber, ab wann im Verlauf einer Erkrankung mit einer TNF-Antikörpertherapie begonnen werden soll. Verschiedene Studien legen nahe, dass die Ansprechrate bei PatientenInnen mit MC umso besser ist, je früher sie mit einer solchen Therapie behandelt werden (112, 113).

Mittlerweile gibt es zahlreiche Studien, die größere Studienzeiträume einschließen und bezüglich MC zu guten Ergebnissen kommen (21, 22, 25, 64). Sie zeigen auch, dass PatientenInnen mit MC über einen längeren Zeitraum von IFX profitieren und die Nebenwirkungen kontrollierbar sind. Schnitzler et al. geben an, dass 63,4% der PatientenInnen mit MC von der längerfristigen Behandlung mit IFX profitieren.

### *Nebenwirkungen und Therapieabbruch:*

In einer Studie von Schnitzler et al. brachen 70/547 PatientenInnen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen nach einem Median von 29,5 Monaten ab. Davon beendeten 48 PatientenInnen die Therapie aufgrund von allergischen oder systemischen Reaktionen auf die Infusion. Die Reaktionen traten entweder direkt nach den Infusionen oder zeitlich verzögert auf. 118 PatientenInnen beendeten die Therapie wegen Wirkungsverlust und 12 PatientenInnen aus anderen Gründen (64).

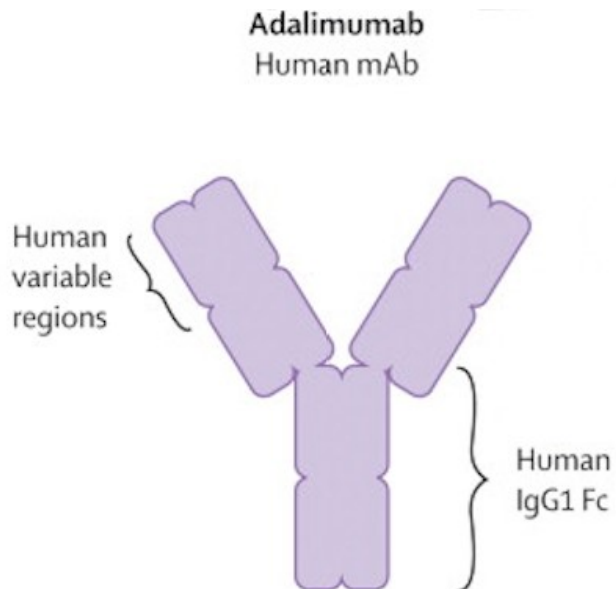
Der Wirkungsverlust kann darin begründet sein, dass Antikörper gegen die TNF-Antikörper gebildet werden. Diese Antikörper führen entweder zu einem Wirkungsverlust der verabreichten Antikörper oder zu Infusionsreaktionen (114).

Nur wenige Studien befassten sich bislang mit den Ursachen oder Risikofaktoren für den Therapieabbruch. Assa et al. untersuchten Faktoren für den Therapieabbruch bei Kindern mit MC. Er fand heraus, dass in seiner Kohorte die Therapie mit IFX erfolgreicher war, wenn die PatientenInnen einen niedrigen BMI bei Therapiebeginn hatten (115). Klaasen et al. fanden in ihrer Studie zu Antikörpertherapien bei rheumatoider Arthritis heraus, dass PatientenInnen umso schlechter auf die Therapie ansprachen, je größer ihr BMI war (116).

### 1.3.3 Adalimumab

#### *Allgemeines und Indikation:*

Es handelt sich hierbei um einen rekombinanten humanen monoklonalen IgG1-Antikörper mit einer Masse von 144,2 kDa (50). Sowohl der variable als auch der



festen Anteil sind komplett humanen Ursprungs, was sich positiv auf die Verträglichkeit im Organismus und die Neigung Antikörper gegen die Antikörper zu bilden auswirkt.

ADA wurde von der FDA im Dezember 2002 zugelassen und 10 Monate später von der Europäischen Arzneimittel-Agentur.

Abbildung 13: Struktur Adalimumab. Abb. modifiziert aus Wallis et al. (110)

Es ist in der europäischen Union zur Therapie folgender Erkrankungen zugelassen:

- mäßig-schwere rheumatoide Arthritis
- aktive und progressive Psoriasis Arthritis
- schwere aktive ankylosierende Spondylitis
- schwerer, therapierefraktärer MC
- mittelschwere-schwere CU
- therapierefraktäre Schuppenflechte vom Plaquetyp

#### *Dosierung:*

Adalimumab wird in der Regel alle zwei Wochen subkutan verabreicht und erlangt seinen maximalen Plasmaspiegel nach ca. fünf Tagen. Das Induktionsschema für PatientenInnen mit CU sieht vor, dass in Woche 0 160mg, in Woche 2 80mg und daraufhin alle zwei Wochen 40mg, subkutan injiziert werden. Für MC beginnt das

Induktionsschema in der Regel bei 160mg in Woche 0, in Woche 2 80mg und dann alle zwei Wochen 40mg. Sowohl die Dosierung als auch das Zeitintervall können bei Bedarf angepasst werden. ADA kann mit 5-ASA Präparaten, Steroiden und den hier behandelten Immunsuppressiva kombiniert werden (117).

#### *Wirkung:*

ADA bindet im Plasma und Gewebe hochspezifisch an TNF- $\alpha$  und verhindert dadurch die Bindung an die spezifischen Rezeptoren TNF-R1/2. Es beeinflusst jedoch die Wirkung von Lymphotoxin-  $\alpha$  / TNF-  $\beta$  nicht (50).

Die Wirksamkeit von ADA wurde bereits in mehreren Studien belegt. Die Classic-1-Studie zeigt, dass PatientenInnen mit MC nach 4 Wochen von Induktionsdosierungen mit 160/80mg ( $p=0,001$ ) und mit 80/40mg ( $p=0,002$ ), gegenüber einem Placebo, signifikant profitieren (118). In beiden Dosierungen erreichten die PatientenInnen zu 59% einen Abfall des CDAI um mindestens 70 Punkte.

Die Studie berücksichtigte auch die Lebensqualitätsveränderungen unter Therapie mit ADA. Hierbei zeigte sich, dass bereits nach einer Woche Therapie die Lebensqualität in der Verumgruppe hoch signifikant ( $p=0,0001$ ) über dem der Placebogruppe lag (118). Die wöchentliche Injektion von 40mg ADA scheint der Zweiwöchentlichen dabei nicht signifikant überlegen zu sein (61).

PatientenInnen mit CU profitieren ebenfalls von einer Behandlung mit ADA. In einer placebokontrollierten Studie erreichten 52-55% der PatientenInnen in den Verumgruppen innerhalb von 8 Wochen ein Ansprechen auf die Therapie (119). Es gibt Hinweise darauf, dass ein Großteil der PatientenInnen, die mit einer vorangegangene IFX-Therapie scheiterten, auch nicht auf eine Therapie mit ADA ansprechen (120).

Mehrere Studien zeigten, dass ADA bei den PatientenInnen zu einer langfristigen Remission beigetragen hat. In einer Studie von Gies et al. waren nach einem Jahr noch 56% der behandelten PatientenInnen in Remission, wobei keiner der PatientenInnen vorher IFX erhielt (101).

#### *Nebenwirkungen und Therapieabbruch:*

Das Nebenwirkungsprofil von ADA ist, abgesehen von der niedrigeren Zahl an Infusionsreaktionen, vergleichbar mit dem von IFX (101). Als Reaktionen auf die

Injektion, treten am häufigsten Rötungen, ödematöse Schwellungen und Juckreiz auf (118, 121). Des Weiteren ist die Anzahl schwerer Infektionen, vor allem Pneumonien, gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Die Therapie mit dem jeweiligen Antikörper sollte in diesen Fällen pausiert werden (120, 121). Verschiedene Studien legen nahe, dass anti-TNF-naive PatientenInnen besser auf ADA ansprechen, und folglich niedrigere Abbruchraten haben, als PatientenInnen, die vorher mit IFX oder einem anderen Antikörper therapiert wurden (120, 122). PatientenInnen die initial nicht auf eine Therapie mit IFX ansprechen, haben ein hohes Risiko, auch mit einer Therapie mit ADA zu scheitern (120).

## **2. Eigene Untersuchung**

Insbesondere um die Therapiedauer und Gründe für einen Therapieabbruch bei PatientenInnen mit anti-TNF-Therapie zu untersuchen, führten wir im Rahmen meiner Diplomarbeit eine eigene Untersuchung durch. Dabei wurden retrospektiv Daten ausgelesen und im Anschluss mit Hilfe statistischer Berechnungen ausgewertet. In den folgenden Kapiteln sollen nun die dabei verwendeten Methoden und die Ergebnisse erläutert und diskutiert werden.

### **2.1 Studiendesign, Ethikvotum**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive klinische Studie, die an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde.

Die Ethikkommission bewertete den Antrag (26-148 ex 13/14) und den Antrag auf Verlängerung positiv.

### **2.2 Auswahl der Stichprobe**

In einem Zeitraum von 14 Jahren, von 31.10.1999 (Beginn der anti-TNF-Therapie) bis 31.10.2013, wurden die in Kapitel 2.3 aufgeführten Daten von allen PatientenInnen konsekutiv erhoben. Ursprünglich waren 327 Datensätze vorhanden. 60 Datensätze konnten jedoch aufgrund mangelnder Datenlage nicht berücksichtigt werden.

#### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle PatientenInnen, die wegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie mit den Antikörpern Infliximab (Remicade®) und/oder Adalimumab (Humira®) in dem Studienzeitraum behandelt wurden. Das betraf ausschließlich PatientenInnen mit CU und MC. Diese wurden in einer separaten Excel-Liste

verwaltet, welche im Rahmen der Rekrutierung mehrmals mit dem Patientenverwaltungssystem MEDOCS® gegengeprüft wurde. 42 der 60 nicht berücksichtigten PatientenInnen wurden bis zum Ende des Studienzeitraumes weniger als ein Jahr behandelt. Sie konnten demnach aus Mangel an statistischer Aussagekraft bezüglich Langzeitwirkung, Nebenwirkungen und der Änderung von Laborparametern nicht berücksichtigt werden. 16 PatientenInnen wurden ausgeschlossen, da sie zur Beratung aber nicht zur anschließenden Behandlung in der Abteilung waren. Zwei PatientenInnen konnten aufgrund mangelnder digitaler/analoger Datensätze nicht berücksichtigt werden.

### 2.3 Daten und Messverfahren

Die Daten für die Studie wurden sowohl aus den Papierakten der PatientenInnen als auch aus dem PatientenInnenverwaltungsprogramm MEDOCS® entnommen. Folgende Parameter wurden erhoben:

Parameter	Codierung
Geschlecht	männlich/weiblich
Alter bei Erstdiagnose	Jahre
Alter bei TNF-Beginn	Jahre
Krankheitsdauer bei TNF-Beginn	Monate/Jahre
Kontinuierliche Behandlungsdauer	Monate/Jahre
Diskontinuierliche Behandlungsdauer	Monate/Jahre
Beobachtungszeit pro PatientIn	Monate/Jahre
Erkrankung	Morbus Crohn/Colitis ulcerosa
Perianale Erkrankung	Ja/Nein
Krankheitslokation	Montreal Klassifikation
TNF-Antikörper	Infliximab/Adalimumab/beide
Indikation	- Steroidabhängigkeit - Unwirksamkeit anderer Therapien
Nikotin bei Therapiebeginn	Ja/Nein
BMI bei Therapiebeginn	Zahl
BMI nach einem Jahr Behandlung	Zahl
BMI am Ende des Studienzeitraums/Letzter erhobener BMI	Zahl
Immunsuppressiva bei Therapiebeginn	Ja/Nein
Hämoglobin, Thrombozyten, C-	Wert

reaktives Protein bei Therapiebeginn	
Hämoglobin, Thrombozyten, C-reaktives Protein nach einem Jahr Behandlung	Wert
Hämoglobin, Thrombozyten, C-reaktives Protein am Ende des Studienzeitraums/letztes Laborergebnis der PatientenInnen	Wert
Steroide abgesetzt während Therapie	Ja/Nein/Keine
Krankenhausaufenthalt während Therapie	- Kein - Nebenwirkungsassoziiert - OP Krankheitsassoziiert - Behandlung Krankheitsassoziiert - Andere
Nebenwirkungen	- Keine - Haut - Allergie - Infekt - Tumor - Hypertension - Kollaptische Syndrome - Gelenkschmerzen/Arthralgien/Myalgien - Nausea/Emesis
Maligne Ereignisse während oder nach der Therapie	Wenn Ja, welche/Nein
Abbruchgründe	- Keine - Nebenwirkungen - Nebenwirkungen mit Wechsel zu anderem Medikament - Wirkungsverlust - Wirkungsverlust mit Wechsel zu anderem Antikörper - Nichtansprechen - Nichtansprechen und Wechsel zu anderem Medikament - PatientenInnenwunsch - Remission - Loss of follow-up - Operation - Tod

Tabelle 16: Parameter der Datenerhebung

Da die Therapie mit anti-TNF- $\alpha$  Antikörpern in den ersten Jahren nach Markteinführung keinem strengen Behandlungsplan folgte, traten bei einigen PatientenInnen Behandlungspausen von mehreren Monaten auf. Diese PatientenInnen wurden in eine separate Gruppe eingeteilt und ausgewertet. Die Einteilung in diese Gruppe erfolgte nach Länge der Behandlungspause. Sobald PatientInnen im Behandlungsschema eine Pause > 3 Monate hatten, wurden sie als diskontinuierlich oder episodisch eingestuft.

Die Beobachtungszeit pro PatientIn bezieht sich auf das erstmalige Erscheinen der PatientenInnen in der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen bis zu seinem letzten Termin, bzw. dem Ende des Studienzeitraumes am 31.10.2013.

Die Diagnosestellung ist im Falle der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht immer eindeutig. PatientenInnen wurden deshalb nach der letzten vorliegenden endoskopisch-histologischen Einschätzung eingeordnet, auch wenn sie im Krankheitsverlauf schon eine andere Diagnose bekommen hatten. PatientenInnen die auf eine Therapie ansprechen, werden in der Folge als „Responder“ oder „Therapieansprecher“ bezeichnet.

Alle Daten wurden in einer Microsoft® Excel Tabelle verwaltet.

## **2.4 Auswertung der Daten**

Die Daten wurden zuerst deskriptiv analysiert. Quantitative Variablen wurden für Median, Standardabweichung, Minimum bzw. Maximum sowie kategorische Variablen für absolute und relative Häufigkeiten verwendet. Die Eigenschaften der Erkrankungsgruppen wurden mittels t-Test oder mit dem Mann-Whitney-U-Test (Risikofaktoren für Therapiescheitern) für quantitative Variablen und dem Chi-Quadrat-Test (Einfluss auf Therapieresponse) für kategorische Variablen ausgewertet. Die Beobachtungszeit nach dem Induktionsschema bis Therapieabbruch wurde in einer Kaplan-Meier-Kurve wiedergegeben. Anhand des Log-Rank-Tests verglichen wir die Beobachtungszeit zwischen PatientenInnen mit MC und CU. Ein p-Wert <5% gilt als signifikant. Alle Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt.

## 2.5 Definitionen

### *Episodische Behandlung*

PatientenInnen die in ihrem Behandlungsschema Pausen von mehr als 3 Monaten zwischen einzelnen Infusionen hatten, wurden in die Gruppe: „Diskontinuierliche-“ oder „episodische Behandlung“ eingeteilt. Diese PatientenInnen werden in der statistischen Auswertung ausschließlich unter dem Punkt: „TNF-Antikörper Wirksamkeit“ berücksichtigt.

### *Kontinuierliche Behandlung*

PatientenInnen in der Gruppe „Kontinuierliche Behandlung“ hatten in ihrem Behandlungsschema keine Pausen von >3 Monaten.

### *Ende der Beobachtung*

Das Ende der Beobachtung ist der 31.10.2013 oder im Falle eines Kontaktabbruchs der letzte Besuch in der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

### *Ende der Behandlung*

Das Ende der Behandlung wurde definiert als Kontaktabbruch, Wirkungsverlust, Remission bei Empfehlung des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin, Patientenwunsch, schweren Nebenwirkungen die zum Abbruch der Therapie führten, krankheitsassoziierte Operationen oder Tod.

### *Behandlungserfolg*

Behandlungserfolg (Responder) wurde definiert als Verbesserung der klinischen und endoskopischen Parameter, gegebenenfalls endoskopischer Befunde und nach Beurteilung eines spezialisierten Arztes/einer spezialisierten Ärztin sowie dem Verhindern großer Abdominaloperationen.

### *Primäres Nichtansprechen*

Primäres Nichtansprechen wurde definiert als Behandlungsende innerhalb der Induktionsphase (3 Monate) aufgrund von fehlendem Therapieansprechen oder Abbruch wegen schwerwiegenden Nebenwirkungen.

### *Sekundäres Nichtansprechen*

Sekundäres Nichtansprechen wurde definiert als Wirkungsverlust eines primären Responders trotz einer Dosisintensivierung (Loss of response).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 PatientenInnenkollektiv

Im Gesamten wurden 327 PatientenInnen mit mindestens einer Dosis eines Antikörpers behandelt und bezüglich der weiteren Entwicklung untersucht. Die folgende Abbildung zeigt die Aufteilung der untersuchten Kohorte:

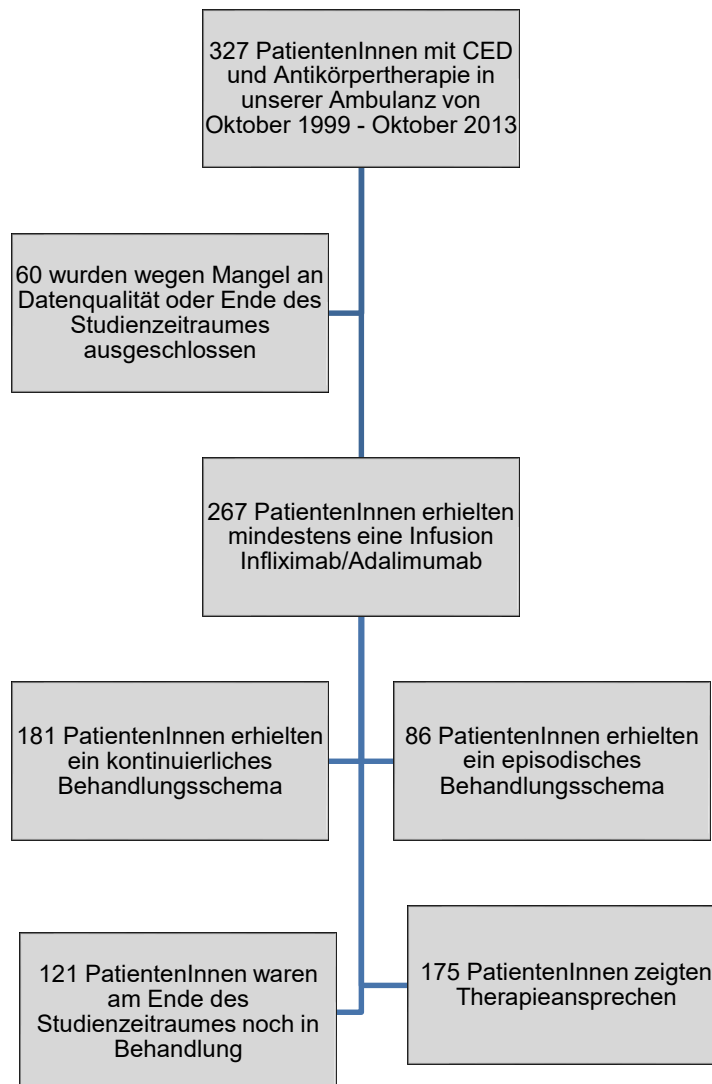


Abbildung 16: Kohortenübersicht

60 PatientenInnen wurden wegen inkompletter Datensätze oder mangelnder Datenqualität aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 267 PatientenInnen in die Studie aufgenommen, welche sich aus 142 Männern (53%) und 125 Frauen (47%) zusammensetzten. 126 PatientenInnen (47%) bekamen als Therapie ausschließlich Infliximab, 65 PatientenInnen (24%) Adalimumab. 76 PatientenInnen (29%) bekamen aufgrund von Nebenwirkungen, Nichtansprechen oder Wirkungsverlust einen Antikörper nach dem anderen.

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Basischarakteristika der untersuchten Kohorte:

<b>Basischarakteristika</b>	<b>Morbus Crohn(n=216)</b>	<b>Colitis ulcerosa (n=51)</b>
Alter bei Diagnose in Jahren (median)	24	27
(Skala)	2 - 74	11 - 76
Alter bei Therapiebeginn (median)	30	35
(Skala)	13 - 81	18 - 83
Geschlecht	111 / 105	31 / 20
(männlich/weiblich)	(51% / 49%)	(61% / 39%)
Erkrankungsdauer in Jahren (median)	5,7	6,1
(Skala)	0 – 33,7	0.2 – 33,2
Krankheitslokalisation (Montreal Klassifikation)		
L1	38 (18%)	
L1 + oberer GIT	4 (2%)	
L2	49 (23%)	
L2 + oberer GIT	2 (1%)	
L3	106 (50,5%)	
L3 + oberer GIT	10 (5%)	
L4	1 (0.5%)	
E1		2 (4%)
E2		13 (25%)
E3		36 (71%)
Perianale Erkrankung	107 (50%)	2 (4%)
Therapie mit TNF Blockern		
Infliximab	98 (46%)	28 (55%)
Adalimumab	59 (27%)	6 (12%)
Beide	59 (27%)	17 (33%)
Therapie mit Steroiden	97 (45%)	31 (61%)
Immunsuppressive Therapie (AZA, MTX, 6-MP, 6-TG)		
	104 (49%)	23 (45%)
Nikotinkonsum während Therapie		
Ja	76 (35%)	1 (2%)
Nein	129 (60%)	46 (90%)
Ex	10 (5%)	4 (8%)
Kontinuierliche Behandlung in Monaten (median)		
	22 (n=147)	9 (n=34)
	1 – 117	1 – 75
BMI (median)		
	22,2	23,6
(Skala)	15,2 – 38,1	15,3 – 33,0
Hämoglobin (median)		
	13,0 (g/dl)	12,9 (g/dl)
(Skala)	7,7 – 18,5 (g/dl)	5,6 – 16,5 (g/dl)
Thrombozyten (median)		
	321 (10 <sup>3</sup> /μl)	344 (10 <sup>3</sup> /μl)
(Skala)	162 – 830 (10 <sup>3</sup> /μl)	209 – 767 (10 <sup>3</sup> /μl)
C-reaktives Protein (Norm: 0-5 mg/l) (median)		
	10.1 (mg/dl)	5.0 (mg/dl)
(Skala)	0 – 192.0 (mg/dl)	0 – 142.0 (mg/dl)

Tabelle 17: Basischarakteristika

## 3.2 Outcome

### 3.2.1 Therapiedauer

Die mediane kontinuierliche Therapiedauer von 147 PatientInnen mit MC war 22 (1-117) Monate, von den 34 PatientInnen mit CU 9 Monate (1-75) Monate.

Die folgende Abbildung zeigt die Anzahl der PatientInnen und den jeweiligen Beobachtungszeitraum bei PatientInnen mit kontinuierlicher Therapie:

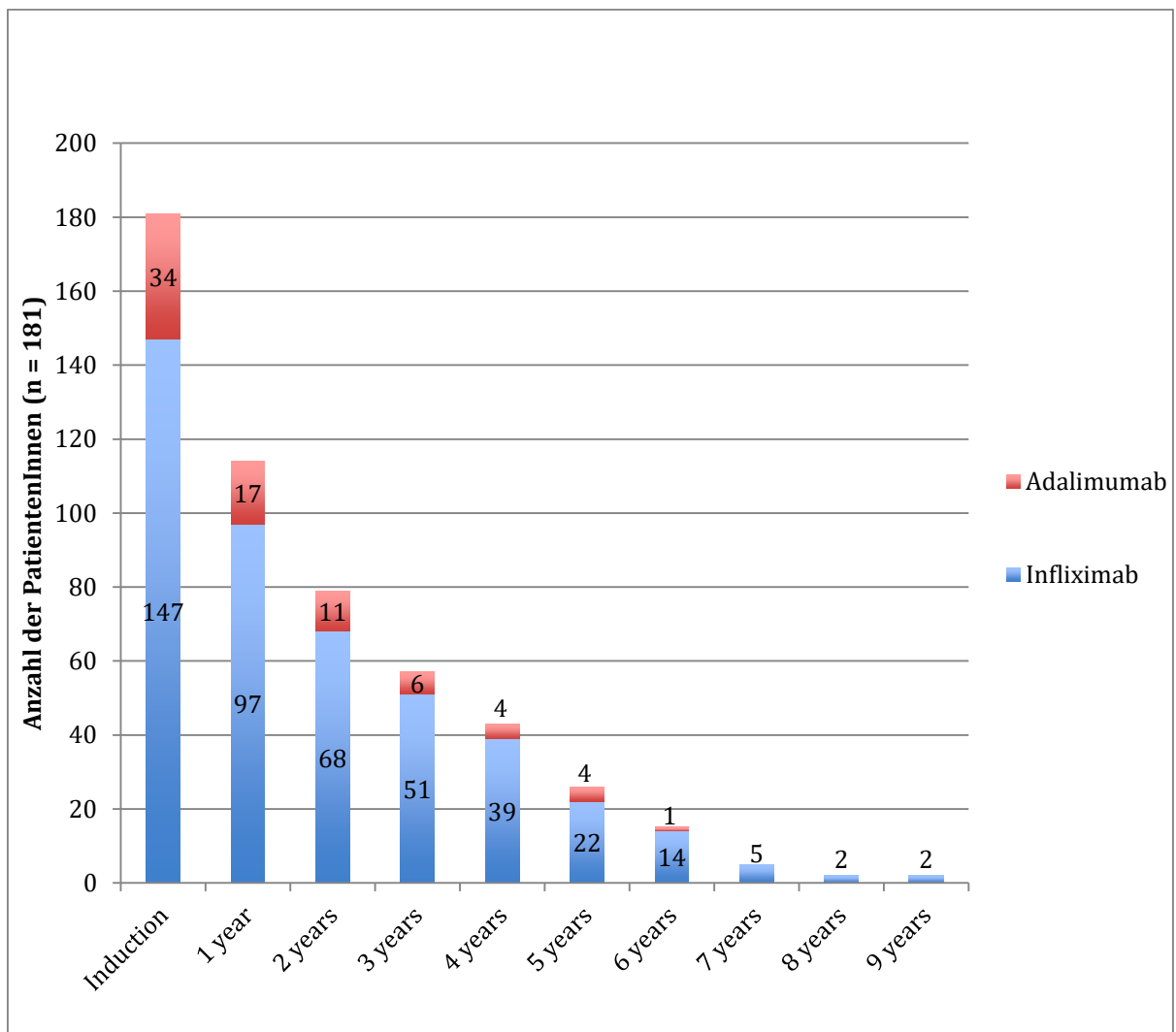


Abbildung 15: Therapiedauer von PatientInnen mit kontinuierlicher Behandlung

Anhand einer Ereigniszeitanalyse konnte gezeigt werden, wie lange die PatientenInnen unserer Kohorte in Therapie sind und wie hoch die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieabbruchen ist. Die folgenden Abbildungen zeigen Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit allen Respondern unserer Kohorte:

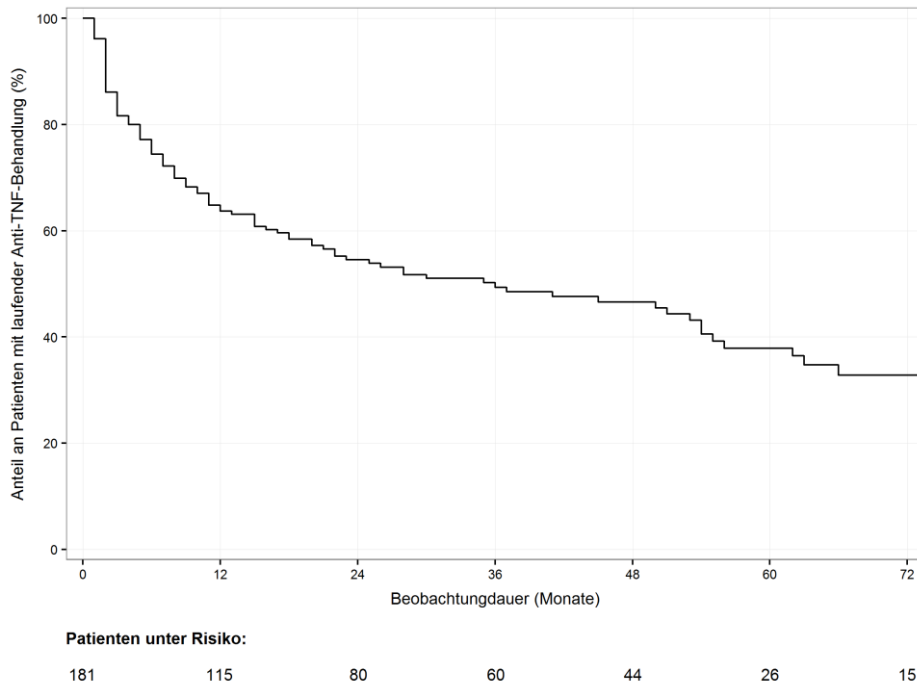


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve mit beiden Antikörpern

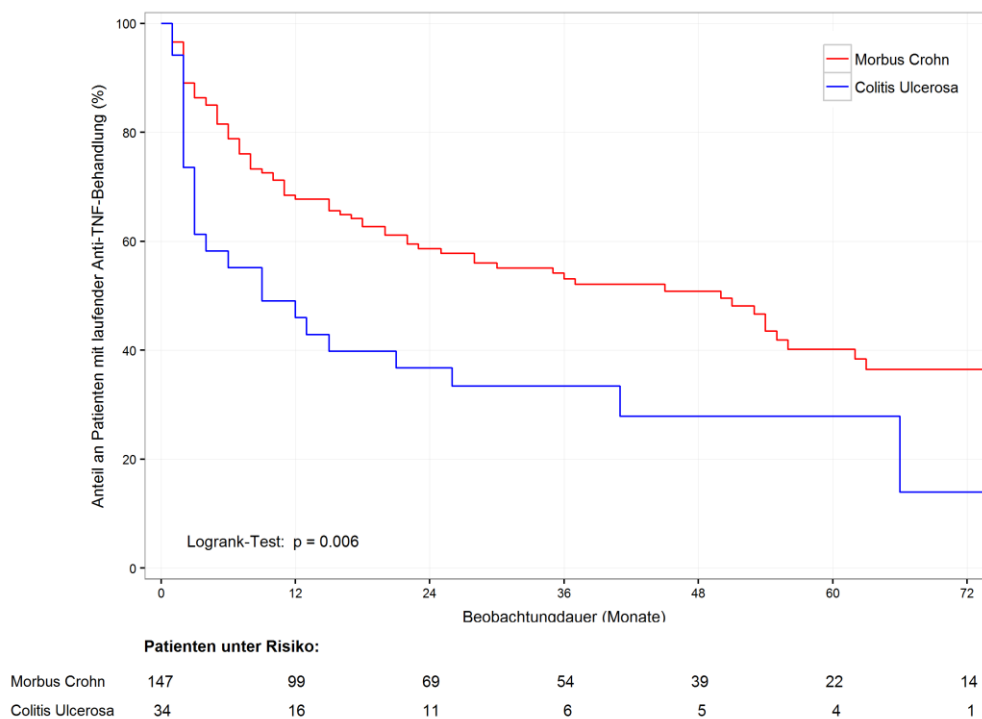


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve mit beiden Antikörpern nach MC/CU aufgeteilt

### **3.2.2 TNF-Antikörper Wirksamkeit**

Die Ansprechraten (Behandlungserfolg) aller PatientInnen, inklusive derer mit episodischer Therapie, lagen in der Gruppe mit MC bei 68,5% (148/216), in der Gruppe mit CU bei 53% (27/51).

Der BMI von PatientInnen mit MC stieg in den ersten 12 Monaten signifikant von 22 auf 23,5 ( $p < 0,001$ ) Punkte. Bei PatientInnen mit CU zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung von 23,6 auf 24,1 Punkte, obgleich diese nicht signifikant war ( $p = 0,154$ ).

PatientInnen mit MC und begleitender Steroidtherapie konnten diese im Verlauf in 65% (66/97) erfolgreich absetzen. Bei PatientInnen mit CU gelang dies in 55% (17/31) der Fälle. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren noch 121 von 267 PatientInnen in Behandlung mit einem der Antikörper.

### **3.2.3 Änderungen der Laborparameter**

Während den ersten 12 Behandlungsmonaten stieg bei PatientInnen mit MC das mittlere Hämoglobin (Hb) signifikant ( $p < 0,001$ ) an, die Thrombozyten ( $p < 0,001$ ) und das CRP ( $p = 0,001$ ) fielen hingegen signifikant ab. Bei PatientInnen mit CU stieg der mittlere Hb signifikant ( $p = 0,040$ ) und die Thrombozyten fielen signifikant ( $p = 0,041$ ).

Detaillierte Angaben zu den Veränderungen von Laborparametern und BMI finden sich in Tabelle 18.

<b>Morbus Crohn (n=148)</b>	<b>Ausgangswert (n=148)</b>	<b>Nach 1-jähriger Behandlung(n=99)</b>
Hämoglobin (g/dl)	13	13.9 *
Thrombozyten(10 <sup>3</sup> /μl)	321	283 *
CRP (mg/dl)	10.1	5.0 **
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22	23.5 *
<b>Colitis ulcerosa (n=27)</b>	<b>Ausgangswert (n=34)</b>	<b>Nach 1-jähriger Behandlung (n=16)</b>
Hämoglobin (g/dl)	12.9	13.6 ***
Thrombozyten (10 <sup>3</sup> /μl)	344	276 ****
CRP (mg/dl)	5	6.9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6	24.1

Tabelle 18: Labor- und BMI-Veränderungen unter anti-TNF Behandlung

\* $p < 0,001$  Verglichen mit Ausgangswert

\*\* $p = 0,001$  Verglichen mit Ausgangswert

\*\*\* $p = 0,040$  Verglichen mit Ausgangswert

\*\*\*\* $p = 0,041$  Verglichen mit Ausgangswert

### 3.3 Abbruchgründe

76/267 PatientenInnen wurden mit beiden Antikörpern therapiert. Jede Therapie mit einem Antikörper wurde hierbei als separate Behandlung gerechnet. PatientenInnen können demzufolge in der folgenden Tabelle auch doppelt vorhanden sein. Eine detaillierte Auflistung der Abbruchgründe von Behandlungen mit IFX und ADA, findet sich in Tabelle 19:

<b>Abbruchgründe</b>	<b>Infliximab</b>	<b>Adalimumab</b>
Nichtansprechen	37 (25%)	31 (50%)
Nebenwirkungen	33 (23%)	12 (19.5%)
Remission	28 (19%)	5 (8%)
Wirkungsverlust*	25 (17%)	5 (8%)
Kontaktabbruch	12 (8%)	5 (8%)
Operationen	6 (4%)	4 (6.5%)
PatientenInnenwunsch	4 (3%)	0 (0%)
Tod	1 (1%)	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>146 (100%)</b>	<b>62 (100%)</b>

\*Nach Dosisintensivierung

Tabelle 19: Abbruchgründe

### 3.4 Einflüsse auf Therapieansprechen

Im Verlauf der Datenauswertung errechneten wir ob verschiedene Faktoren einen Einfluss auf das Therapieresponse bzw. Therapieansprechen hatten. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss in den von uns erhobenen und untersuchten Faktoren. Die folgende Tabelle zeigt die berechneten Faktoren:

<b>Faktoren</b>	<b>p-Wert</b>
Geschlecht	IFX: p= n.s ADA: p= n.s
Nikotin	IFX: p= n.s ADA: p= n.s
Alter bei Erstdiagnose	IFX: p= n.s ADA: p= n.s
Alter bei TNF-Beginn	IFX: p= n.s ADA: p= n.s
Krankheitsdauer bei TNF-Beginn	IFX: p= n.s ADA: p= n.s
CRP bei Therapiebeginn	IFX: p= n.s ADA: p= n.s
Immunsuppressive Therapie bei Therapiebeginn	IFX: p= n.s ADA: p= n.s

*\*n.s = nicht signifikant*

Tabelle 20: Einflussfaktoren auf Therapieresponse

#### 4. Diskussion

Diese retrospektive single-center Studie basiert auf Erfahrungen aus dem klinischen Alltag. Zum jetzigen Stand ist unsere Studie eine der wenigen Langzeitstudien mit einem Beobachtungszeitraum von 14 Jahren (20, 21, 64, 120, 123-126).

In unserer Kohorte beendeten innerhalb von 14 Jahren 54% (146/267) der PatientenInnen aus unterschiedlichen Gründen die Antikörpertherapie. Damit ist die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs in unserer Kohorte etwas niedriger als bei anderen Studien. Seminerio et al. beobachteten eine Abbruchrate von 69% über 10 Jahre Behandlung (124). Bei Schnitzler et al. beenden über einen Zeitraum von 7,6 Jahren 200/547 (37%) der PatientenInnen die Antikörpertherapie (64).

Häufigster Abbruchgrund war in unserem PatientenInnenkollektiv fehlendes Therapieansprechen, gefolgt von Nebenwirkungen und Remission.

Daten und Aussagen bezüglich Abbruchraten über einen so großen Zeitraum sollten allerdings mit Vorsicht diskutiert werden. Im Verlauf der letzten 14 Jahre änderte sich beispielsweise das Therapieschema von episodischen Behandlungsplänen hin zu einer kontinuierlichen Gabe. Darüber hinaus können andere Faktoren in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen. Die Kriterien zur Behandlung mit Antikörpern waren früher strenger. Zusätzliche Immunsuppression wurde zurückhaltender eingesetzt und leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen wurden anders behandelt und weniger dokumentiert.

Die Studienlage zum Thema anti-TNF-Therapie bei CED ist bezüglich der Therapiedauer heterogen. Dabei unterscheiden sich die Studien teilweise in der Zusammenstellung der PatientenInnenkohorte, dem verabreichten Medikament, der Beobachtungszeit und in den Outcomeparametern. Die meisten untersuchten Studien betrachten zudem lediglich einen der beiden Antikörper oder beschränken sich auf die Untersuchung von einer der beiden Erkrankungen. Unsere Arbeit ist bis zum jetzigen Zeitpunkt die einzige, die sowohl beide Erkrankungen als auch beide verwendeten Antikörper auf ihre Therapiedauer und den Behandlungserfolg hin untersucht. Berücksichtigt wurden hierbei nur PatientenInnen mit kontinuierlicher Therapie. Die folgende Tabelle zeigt unsere Ergebnisse im

Kontext der vergleichbaren Langzeitstudien mit einer Mindestdauer von 36 Monaten:

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>MC/CU</b>	<b>IFX/ADA</b>	<b>Beobachtungszeit in Monaten</b>	<b>PatientenInnen auf Therapie</b>
Schnitzler	2009	MC+CU	IFX	60	58%
Gies	2010	CU	IFX+ADA	40,2	78%
Eshuis*	2013	MC	IFX	60	50%
Assa	2013	Päd-MC	IFX	60	55%
Vahabnezh ad	2014	Päd- MC+CU	IFX	60	65%
Armuzzi	2014	CU	IFX	120	10%
Peters	2014	MC	ADA	48	48%
Murthy	2015	CU	IFX	100	38%
<b>Schäfer</b>	<b>2016</b>	<b>MC+CU</b>	<b>IFX+ADA</b>	<b>72</b>	<b>32%</b>

\* Hierbei werden sowohl PatientenInnen mit kontinuierlichem als auch mit episodischen Behandlungsschemata berücksichtigt. Alle anderen Studien verwenden für ihre Berechnungen ausschließlich PatientenInnen mit kontinuierlicher Behandlung

Tabelle 21: Vergleichbare Langzeitstudien mit CED-PatientenInnen auf anti-TNF-Therapie

Die kumulative Wahrscheinlichkeit unserer Kohorte ist mit 32% etwas niedriger als in vergleichbaren Langzeitstudien.

In unserer Arbeit errechneten wir Ansprechraten von 68,5% bei PatientenInnen mit MC und von 53% bei PatientenInnen mit CU. Das deckt sich mit den Ergebnissen anderer retrospektiven und prospektiven Studien, wobei auch hier darauf hingewiesen werden muss, dass sich beispielsweise die Parameter zur Messung des Therapieansprechens unterscheiden (15, 21, 61, 64, 101, 111, 115, 118, 124, 126-129).

Schnitzler et al. definieren Therapieansprechen als kompletten Symptomrückgang. Dieser Symptomrückgang wird von dem behandelnden Arzt/ der behandelnden Ärztin festgestellt. Partielles Therapieansprechen wird hingegen als Symptomverbesserung ohne genauere Angaben definiert. Hierbei liegt die bereits beschriebene Schwierigkeit beim Vergleich der vorhandenen Studien. Unterschiedliche ÄrztInnen eines Teams beurteilen subjektiv geschilderte

Krankheitsverläufe unter Umständen komplett unterschiedlich. Da der Therapiebeginn teilweise bis zu 14 Jahren zurückliegt, können heute gebräuchliche Scores (HBI, MAYO etc.) nicht zur Bewertung der Krankheitsaktivität herangezogen werden. Stattdessen wird auf die umfassende Beurteilung des Arztes/der Ärztin (Physician's global assessment – PGA) zurückgegriffen. In unserer Studie musste, aufgrund des langen Zeitraumes und der heterogenen Datenlage, ebenfalls auf das PGA zurückgegriffen werden. Das Ärzteteam bestand dabei aus vier FachärztInnen, die alle die gleiche Ausbildung absolviert haben.

Diverse Faktoren wie CRP und Erkrankungsdauer wurden bezüglich des Ansprechens der anti-TNF-Therapie untersucht. Dabei ließ sich bei der Auswertung unserer Daten kein Zusammenhang zwischen hohen CRP Werten und Therapieresponse finden. Peters et al. berichten in ihrer Arbeit, dass PatientenInnen mit erhöhten CRP-Werten besser auf die Therapie mit anti-TNF-  $\alpha$  Antikörpern ansprechen (129). Möglicherweise hängt das mit der Tatsache zusammen, dass PatientenInnen mit hohen CRP-Werten, meist schwerere Krankheitsverläufe haben und deshalb eher von einer Blockade zentraler Entzündungsproteine profitieren.

Die mediane Erkrankungsdauer bis zur Induktionstherapie mit den Antikörpern betrug bei unserer Studie 5,7 (MC) bzw. 6,1 (CU) Jahre. Einige Studien weisen darauf hin, dass PatientenInnen besser auf die Antikörpertherapie ansprechen, wenn sie diese so früh als möglich im Krankheitsverlauf bekommen (130). Im Gegensatz zu D'Haens et al. und anderen Studien konnten wir aber keinen Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und der Erkrankungsdauer bis zum TNF-Beginn feststellen (131).

Die Datenlage zur Wichtigkeit von ergänzender immunsuppressiver Medikation (AZA, 6-MP, MTX) bei anti-TNF-Therapie bleibt weiterhin diffus. Während Schnitzler et al. keinen signifikanten Vorteil beim Therapieresponse mit ergänzender IS-Therapie feststellen konnten, verzeichneten Peters et al., bei PatientenInnen, die in den ersten 6 Monaten einer Therapie mit ADA zusätzlich Thiopurine bekamen, eine signifikant niedrigere Abbruchquote (64, 129). Bei Armuzzi et al. ist die Kombinationstherapie mit AZA und IFX ein signifikanter Faktor für längerdauernden Therapieerfolg. Wobei gleichzeitig eine der TNF-

Therapie vorangegangene IS-Therapie ein Risikofaktor für Therapiescheitern ist (126).

In unserer Kohorte bekamen zu Beginn der anti-TNF-Therapie 127/267 PatientenInnen eine begleitende immunsuppressive Therapie. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Therapieresponse und IS-Therapie finden. Hier gilt es zu beachten, dass in den ersten Jahren der anti-TNF-Therapie die PatientenInnen häufiger mit dem episodischen Behandlungsschema behandelt wurden und aus Angst vor schwerwiegenden Nebenwirkungen, wesentlich seltener als heute zusätzlich Immunsuppressiva bekamen.

Einige PatientenInnen entwickelten während ihrer langjährigen Erkrankung steroidabhängige Verläufe. Ein wesentliches Ziel der Therapie mit anti-TNF-  $\alpha$  Antikörpern ist daher das Einsparen von Steroiden. Hier zeigte sich, dass in unserer Kohorte 65% der PatientenInnen mit MC und 55% der PatientenInnen mit CU die Therapie mit Steroiden komplett absetzen konnten. Bei den betreffenden PatientenInnen war im Verlauf der Therapie mit den Antikörpern keine weitere Therapie mit Steroiden nötig.

Diese Zahlen sind in der Literatur häufig vergleichbar mit der Anzahl an Respondern in der Kohorte. Sie finden sich unter anderem in der Studie von Schnitzler et al. wieder, bei der 71% der PatientenInnen die Steroide komplett absetzen konnten (64, 129, 132, 133).

In unserer Studie traten verschiedene Nebenwirkungen auf. In 19,7% der Therapien waren allergische Reaktionen zu verzeichnen, dermatologische Nebenwirkungen in 11,4% und schwere Infektionen in 3%. Damit sind Nebenwirkungen noch vor Wirkungsverlust der häufigste Abbruchgrund. Bei Assa et al. litten 17% der PatientenInnen unter Nebenwirkungen. Davon waren die meisten Infusionsreaktionen und allergische Typ-1 Reaktionen (115). Bei Colombel et al. kam es bei PatientenInnen in der Placebogruppe sogar häufiger zu Nebenwirkungen als bei PatientenInnen in den Verumgruppen (13,4% vs. 6,9% vs. 4,7%) (61).

Insgesamt kam es in unserer Kohorte in 13% aller Therapien zu dermatologischen Beschwerden. Die Studie von Freling et al. hat ergeben, dass im Verlauf der Behandlung, 20% der PatientenInnen dermatologische Nebenwirkungen bekommen (23). Möglicherweise reagieren PatientenInnen heute sensibler auf Hautveränderungen. Eine weitere Ursache könnte darin liegen, dass durch die

Therapie von PatientInnen mit weniger schweren Verläufen, der Leidensdruck gesunken und die Hemmschwelle eine Therapie abubrechen, niedriger geworden ist. Zusätzlich sind Hautveränderungen auch bei den behandelnden ÄrztInnen mehr in den Fokus gerückt.

Die Ergebnisse unserer Studie müssen ebenso kritisch und im Kontext ihrer Grenzen betrachtet werden. Wie bei jeder retrospektiven Studie besteht auch hier die Gefahr, potentiell wichtige Nebenwirkungen oder Parameter wie den „Raucherstatus“ aufgrund der schwankenden Datenqualität nur ungenau wiedergeben zu können. Darüber hinaus ist es retrospektiv schwierig, das „Nichtansprechen“ auf die Therapie zu messen. Dies ist allerdings ein Faktor, mit dem jede retrospektive Arbeit konfrontiert ist. Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass aufgrund der langen Zeitspanne keine aktuellen Scores zur Messung der Krankheitsaktivität für MC und CU verwendet werden konnten.

Im zunehmend verdichteten klinischen Alltag ist es zudem schwierig, bei PatientInnen die vielen verschiedenen Parameter zu erheben. Aus diesem Grund ist es auch international üblich, das Therapieansprechen anhand von Krankheitssymptomen und Laborparametern festzustellen. Außerhalb von Studien ist darüber hinaus das routinemäßige Erheben von Scores selten.

Die Stärken unserer Studie liegen darin, dass Ergebnisse aus single-Center Langzeitstudien den realen klinischen Alltag widerspiegeln, ohne die Nachteile, die eine kurze multizentrische Studie mit heterogenen PatientInnenkohorten und verschiedenen Behandlungsregimen mit sich bringt. Wir konnten zeigen, dass anti-TNF-Antikörper effektive Medikamente sind, obgleich es eine große Anzahl an PatientInnen gibt, die die Behandlung im Laufe der Jahre aus verschiedenen Gründen abbrechen mussten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich ein Großteil der PatientInnen nach 14 Jahren aus unterschiedlichen Gründen nicht mehr in Therapie mit anti-TNF-Antikörpern befinden. Die Behandlung mit beiden Antikörpern ist zudem sicher und effektiv. Zwei Drittel der PatientInnen mit MC und die Hälfte der PatientInnen mit CU sprachen initial gut auf IFX und ADA an und konnten in der Folge die Steroide absetzen. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren fehlendes Therapieansprechen, Nebenwirkungen, Remission und Wirkungsverlust. Es bedarf dennoch weiterer Forschung und neuer

Maßnahmen, um die Ursachen der Abbruchgründe weiter zu hinterfragen und sie vor allen Dingen weiter reduzieren zu können.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22.
2. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(3):501-23; quiz 24.
3. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of G. Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(2):465-83; quiz 4, 84.
4. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut*. 2007;56(4):453-5.
5. Fine RM. Side effects associated with systemic corticosteroids. *International journal of dermatology*. 1990;29(5):331-2.
6. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255-60.
7. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Lofberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1151-60.
8. Lofberg R, Rutgeerts P, Malchow H, Lamers C, Danielsson A, Olaison G, et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut*. 1996;39(1):82-6.
9. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3):360-2.
10. Bounnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1996;347(8996):215-9.
11. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995;37(5):674-8.
12. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England journal of medicine*. 2000;342(22):1627-32.

13. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England journal of medicine*. 1995;332(5):292-7.
14. Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet*. 1993;342(8864):173-4.
15. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;337(15):1029-35.
16. Belluzzi A. Review: infliximab increases response and remission rates in fistulizing or treatment-resistant Crohn disease. *ACP journal club*. 2002;137(3):91.
17. Brazier F, Delcenserie R, Dupas JL. [Remicade (infliximab) in the treatment of Crohn disease]. *Presse medicale*. 2000;29(16):1463-4.
18. Geyer AS, Anhalt GJ, Nousari HC. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory perineal cutaneous Crohn disease. *Archives of dermatology*. 2000;136(4):459-60.
19. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(7):818-24.
20. Amiot A, Setakhr V, Seksik P, Allez M, Treton X, De Vos M, et al. Long-term outcome of enterocutaneous fistula in patients with Crohn's disease treated with anti-TNF therapy: a cohort study from the GETAID. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(9):1443-9.
21. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne JF, et al. Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(8):975-81 e1-4.
22. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009;58(4):501-8.
23. Freling E, Baumann C, Cuny JF, Bigard MA, Schmutz JL, Barbaud A, et al. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(8):1186-96.

24. Hussey M, Mc Garrigle R, Kennedy U, Holleran G, Kevans D, Ryan B, et al. Long-term assessment of clinical response to adalimumab therapy in refractory ulcerative colitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015.
25. Waugh AW, Garg S, Matic K, Gramlich L, Wong C, Sadowski DC, et al. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(9):1129-34.
26. Petritsch W FS, Berghold A, Bachmaier G, Hogenauer C, Hauer AC. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013.
27. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7.
28. Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflammatory bowel diseases*. 1999;5(2):79-84.
29. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(6):1274-82.
30. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
31. Stange EF. *Colitis ulcerosa - Morbus Crohn*. Bremen: UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen; 1999.
32. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(4):244-50.
33. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(5):602-10.
34. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976;63(1):1-12.
35. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to

develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut*. 2002;51(1):21-5.

36. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology*. 2003;124(2):288-92.

37. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(8):775-8.

38. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(24):13761-6.

39. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2277-84.

40. Desmond AN, O'Regan K, Curran C, McWilliams S, Fitzgerald T, Maher MM, et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut*. 2008;57(11):1524-9.

41. Stammschulte T, Ludwig WD, Muhlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1129-38.

42. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):265-74.

43. Hupscher DN, Dommerholt O. Action and side effects of small doses of buscopan in gastroduodenal radiography. A prospective study in 300 patients. *Diagn Imaging Clin Med*. 1984;53(2):77-86.

44. Hanauer SB. The role of loperamide in gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Disord*. 2008;8(1):15-20.

45. Su C. Outcomes of placebo therapy in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(4):328-33.

46. Brown KA, Ratledge C. The effect of p-aminosalicylic acid on iron transport and assimilation in mycobacteria. *Biochim Biophys Acta*. 1975;385(2):207-20.

47. Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, Bell MP, Pike MG, Sandborn WJ, et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF-kappaB RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. *J Biol Chem*. 1999;274(37):26448-53.

48. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, Tulassay Z, Lukas M, Kykal J, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with

mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140(2):425-34 e1; quiz e13-4.

49. Moum B. Which are the 5-ASA compound side effects and how is it possible to avoid them? *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14 Suppl 2:S212-3.

50. Dingermann T. *Immunologie - Grundlagen und Wirkstoffe*. Stuttgart: WVG; 2005.

51. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD000296.

52. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD000296.

53. Herfarth H, Gross V, Andus T, Caesar I, Vogelsang H, Adler G, et al. Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization. *International journal of colorectal disease*. 2004;19(2):147-52.

54. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006792.

55. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Beckett JM, Best WR, Kern F, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):847-69.

56. Gonvers JJ, Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Felley C, Vader JP, et al. Maintenance of medically induced remission of Crohn's disease. *Digestion*. 2007;76(2):116-29.

57. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1812-8.

58. Mate-Jimenez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(11):1227-33.

59. de Jong DJ, Goulet M, Naber TH. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(2):207-12.

60. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results

of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(1):73-81.

61. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.

62. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.

63. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):829-38.

64. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492-500.

65. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(5):1133-9.

66. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(1):92-101.

67. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367(16):1519-28.

68. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(7):616-24.

69. Bryant RV, Sandborn WJ, Travis SP. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(4):356-66.

70. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):711-21.

71. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27 e3.

72. Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1999;37(11):1079-84.
73. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
74. Herold G. Herold - Innere Medizin. Köln 2013.
75. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(4):431-40.
76. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(2):196-202.
77. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(2):203-11.
78. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24 Suppl 3:2-10.
79. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(5):661-5.
80. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2004;39(10):1017-20.
81. Brown WJ, Hudson MJ, Patrick S, Matthews SC, Hill MJ, Gent AE, et al. Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. *Digestion*. 1992;53(3-4):121-8.
82. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.
83. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(12):1660-6.

84. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Brignola C, Tabanelli GM, Miglioli M, et al. 5-Aminosalicylic acid as enemas or suppositories in distal ulcerative colitis? *Journal of clinical gastroenterology*. 1988;10(4):406-9.
85. Brown J, Haines S, Wilding IR. Colonic spread of three rectally administered mesalazine (Pentasa) dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1997;11(4):685-91.
86. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(10):1867-71.
87. Frieri G, Pimpo M, Galletti B, Palumbo G, Corrao G, Latella G, et al. Long-term oral plus topical mesalazine in frequently relapsing ulcerative colitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2005;37(2):92-6.
88. Lichtenstein GR, Travis S, Danese S, D'Haens G, Moro L, Jones R, et al. Budesonide MMX for the Induction of Remission of Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Pooled Safety Analysis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(9):738-46.
89. Travis SP, Danese S, Kupcinkas L, Alexeeva O, D'Haens G, Gibson PR, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014;63(3):433-41.
90. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(1):103-10.
91. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(2):319-30.
92. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *British medical bulletin*. 2005;75-76:131-44.
93. Huai Q, Kim HY, Liu Y, Zhao Y, Mondragon A, Liu JO, et al. Crystal structure of calcineurin-cyclophilin-cyclosporin shows common but distinct recognition of immunophilin-drug complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12037-42.
94. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD004277.

95. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD007216.
96. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2003;17(10):1273-81.
97. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, Witthoeft T, Homann N, Bruening A, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflammatory bowel diseases.* 2002;8(5):317-24.
98. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1805-11.
99. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD005112.
100. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2004;16(11):1167-71.
101. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2010;32(4):522-8.
102. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johanns J, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2015;42(5):504-14.
103. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):96-109 e1.
104. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2016.
105. Dulai PS, Mosli M, Khanna R, Levesque BG, Sandborn WJ, Feagan BG. Vedolizumab for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *Pharmacotherapy.* 2015;35(4):412-23.
106. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine.* 2013;369(8):699-710.

107. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1130-41.
108. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*. 2005;115(1):1-20.
109. Rahman MM, McFadden G. Modulation of tumor necrosis factor by microbial pathogens. *PLoS pathogens*. 2006;2(2):e4.
110. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(10):601-11.
111. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117(4):761-9.
112. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(11):3189-94.
113. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(4):425-31.
114. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(7):601-8.
115. Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, et al. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(5):369-76.
116. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(2):359-64.
117. Reinisch W, Haas T, Kaser A, Petritsch W, Vogelsang H, Feichtenschlager T, et al. [Adalimumab for the treatment of Crohn's disease - consensus paper of the Working Group "chronic inflammatory bowel diseases" of the Austrian Society for Gastroenterology and Hepatology]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2009;47(4):372-80.
118. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33; quiz 591.

119. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
120. McDermott E, Murphy S, Keegan D, O'Donoghue D, Mulcahy H, Doherty G. Efficacy of Adalimumab as a long term maintenance therapy in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(2):150-3.
121. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):637-41.
122. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65 e1-3.
123. Eshuis EJ, Peters CP, van Bodegraven AA, Bartelsman JF, Bemelman W, Fockens P, et al. Ten years of infliximab for Crohn's disease: outcome in 469 patients from 2 tertiary referral centers. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(8):1622-30.
124. Seminerio JL, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(3):797-806.
125. Vahabnezhad E, Rabizadeh S, Dubinsky MC. A 10-year, single tertiary care center experience on the durability of infliximab in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(4):606-13.
126. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(8):1368-74.
127. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(7):826-31.
128. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(5):811-7 e3.
129. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeus FM, Hellemons ME, Jansen JM, D'Haens GR, et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(8):866-75.

130. Ricart E, Garcia-Bosch O, Ordas I, Panes J. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World journal of gastroenterology*. 2008;14(36):5523-7.
131. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-7.
132. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(12):3490-7.
133. Riis A, Martinsen TC, Waldum HL, Fossmark R. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(6):649-57.