

Diplomarbeit

**Prognostische Biomarker für Therapieansprechen und
Behandlungspersistenz einer Anti-TNF-Antikörper
Therapie bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen**

eingereicht von

Schajan Sharifian Pour

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Christoph Högenauer

Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Andreas Blesl

Graz, 03.12.2024

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 03.12.2024

Schajan Sharifian Pour eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all jenen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Andreas Blesl für seine wertvolle fachliche Beratung, seine konstruktive Kritik, seine Geduld und kontinuierliche Unterstützung bei der Erstellung der Diplomarbeit sowie seiner durchgehenden Erreichbarkeit und Offenheit für jegliche Fragen.

Genauso möchte ich Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Christoph Högenauer für das Bereitstellen des Themas, seiner fachlichen Kompetenz sowie für die lehrreiche und inspirierende gemeinsame Zeit auf der Gastroenterologie während meines klinisch-praktischen Jahres danken. Vielen Dank für das Ermöglichen der Vorstellung meiner Diplomarbeit auf der ÖGGH Jahrestagung 2024.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Univ.-Ass. Dipl.-Ing. Bakk.rer.soc.oec.Bakk.techn. MSc Andrea Borenich für ihre fachliche Beratung und großen Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, meiner Schwester und Samuel, die mich durch das gesamte Studium unterstützt haben, meiner Partnerin Johanna die stets an meiner Seite stand und mir bei der Erstellung dieser Arbeit Kraft und Motivation gegeben hat.

Und meinen Freunden: Denis, Manuel, Karim, Juri, Johannes, Adrian und Daniel für ein offenes Ohr und eine großartige gemeinsame Zeit im Studium.

Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund und Ziele:

Anti-TNF-Antikörper sind eine etablierte therapeutische Option bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Es fehlen jedoch Biomarker, die das Behandlungsergebnis vorhersagen können. Ziel der Studie ist es, einen Biomarker aus dem Differentialblutbild zu identifizieren, welcher vor der Therapie im Routinelabor erhoben wurde und mit dem das Therapieansprechen oder die Behandlungspersistenz assoziiert ist.

Methoden:

Diese retrospektive, monozentrische Studie wurde an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Eingeschlossen wurden biologika-naive CED-Patient*innen, die zwischen 1999 und 2020 eine Anti-TNF-Antikörper-Therapie begonnen haben und mindestens einer der untersuchten Werte aus dem Differenzialblutbild zu Therapiebeginn oder nach drei Monaten verfügbar war. Es wurden Therapiepersistenz, Therapieansprechen und Therapieversagen bewertet. Klinische Remission wurde definiert als ein Harvey-Bradshaw-Index von <5 für Morbus Crohn und einen partial adapted Mayo-Score von ≤ 1 für Colitis ulcerosa. CRP-Remission war definiert mit $<5\text{mg/l}$.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 268 Patient*innen (Alter: Median [IQR] 33 [24, 43] Jahre, 47 % weiblich, mediane Krankheitsdauer: 51 [11, 135] Monate) in die Analyse eingeschlossen. Von diesen litten 159 (59 %) an Morbus Crohn, 90 (34 %) an Colitis Ulcerosa und 19 (7 %) an einer nicht klassifizierbaren CED (IBDU). Die meisten Patient*innen erhielten Infliximab (71%) oder Adalimumab (27%). Die Therapiepersistenz betrug nach drei Monaten 78 %, nach zwölf Monaten 60 % und am Ende des follow-up 30%. Die meisten der analysierten Behandlungsendpunkte waren nicht mit den Werten des Differentialblutbildes zu Beginn der Therapie assoziiert. Bei Patient*innen mit Morbus Crohn war aber die CRP-Remission nach drei Monaten mit einer niedrigeren Thrombozyten und einer höheren Lymphozyten Anzahl sowie mit einem niedrigeren Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten und Thrombozyten zu Lymphozyten zu Therapiebeginn verbunden. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte, dass CED-Patient*innen mit höheren Ausgangswerten der eosinophilen Granulozyten nach 12 Monaten Behandlung höhere Therapieversagensraten aufwiesen.

Schlussfolgerung:

Bei CED-Patient*innen sind die Parameter des Differentialblutbildes nur begrenzt geeignet, um den Erfolg der folgenden Anti-TNF-Antikörper-Therapie vorherzusagen. Diese negativen Ergebnisse könnten durch gleichzeitige Basistherapien wie Kortikosteroide erklärt werden, die bekanntlich Parameter des Blutbildes beeinflussen.

Abstract in English

Background and Objectives:

Anti-TNF antibodies are an established therapeutic option for inflammatory bowel diseases (IBD). However, biomarkers to predict treatment outcomes are still lacking. We aimed to study whether baseline differential blood count parameters are associated with treatment response or treatment persistence in patients treated with anti-TNF therapy.

Methods:

Retrospective, single-center study conducted at the Medical University Graz. Biologic-naïve IBD patients initiating anti-TNF therapy from 1999 to 2020 with available differential blood count at baseline or three months after were included. Treatment persistence, response and failure rates were assessed. Harvey-Bradshaw Index remission for Crohn's disease was defined as <5 , partial adapted Mayo score remission for ulcerative colitis as ≤ 1 and CRP remission as $<5\text{mg/l}$.

Results:

268 patients (age: median [IQR] 33 [24, 43] years, 47% females, disease duration: 51 [11, 135] months) were included in the analysis. Among them, 159 (59%) patients suffered from Crohn's disease, 90 (34%) patients from ulcerative colitis and 19 (7%) from IBD-unclassified. Most patients received Infliximab (71%) or Adalimumab (27%). Treatment persistence was 78% and 60% after three and twelve months, respectively and 30% at the end of follow-up. Most of the assessed treatment endpoints were not associated with any baseline differential blood count parameter. In Crohn's disease, CRP remission at three months was associated with a lower baseline platelet and a higher lymphocyte count as well as with a lower neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio. Kaplan Meier analysis revealed that IBD patients with higher baseline eosinophils had higher treatment failure rates at 12 months.

Conclusion:

In IBD patients, differential blood count parameters are of limited use to predict outcome of first anti-TNF therapy. These negative findings might be explained by concomitant baseline therapies like corticosteroids, which are known to influence differential blood count parameters.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

-keine

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagungen	3
Zusammenfassung in Deutsch.....	4
Abstract in Englisch	6
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen.....	7
Inhaltsverzeichnis.....	8
Abkürzungen und deren Erklärung	11
Abbildungsverzeichnis	13
Tabellenverzeichnis.....	14
1 Einleitung	15
1.1 Einführung in das Thema	15
1.1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	15
1.1.2 Ätiologie	15
1.1.3 Umweltfaktoren.....	16
1.1.4 Genetische Faktoren	16
1.1.5 Das Darmmikrobiom	18
1.1.6 Immunreaktion	19
1.1.7 Morbus Crohn.....	21
1.1.7.1 Symptome und Klinik.....	21
1.1.7.2 Diagnose	23
1.1.7.3 Labor.....	23
1.1.7.4 Endoskopie	24
1.1.7.5 Bildgebende Verfahren.....	24
1.1.7.6 Histologie	24
1.1.7.7 Klassifikation.....	25

1.1.7.8 Krankheitsverlauf	26
1.1.8 Colitis Ulcerosa	26
1.1.8.1 Symptome und Klinik.....	26
1.1.8.2 Diagnostik.....	26
1.1.8.3 Labor.....	27
1.1.8.4 Endoskopie	27
1.1.8.5 Bildgebende Verfahren.....	28
1.1.8.6 Histologie	28
1.1.8.7 Klassifikation.....	28
1.1.8.8 Krankheitsverlauf	28
1.1.9 Differentialdiagnosen von CED (adaptiert nach Harrisons Innere Medizin).....	29
1.1.10 Therapie	29
1.1.11 Anti-TNF-Antikörper.....	31
1.2 Prädiktives Potential von Biomarkern.....	32
1.3 Ziel der Studie	33
2 Material und Methoden	33
2.1 Aufbau der Studie.....	33
2.3 Datenerhebung.....	34
2.4 Endpunkte und Definitionen.....	35
2.5 Ethik und Datenschutz.....	37
2.6 Statistische Analysen.....	37
2.7 Validität	38
2.8 Reabilität.....	38
3 Resultate	38
3.1 Merkmale der Patient*innenpopulation	38
3.2 Verlauf der Therapie.....	45
3.3 Scores	48

3.3.1 HBI	48
3.3.2 Partial adapted Mayo Score.....	49
3.4 Calprotectin	50
3.5 CRP.....	51
3.6 Unterschiede in Blutparametern bei Patient*innen mit und ohne Therapieversagen	52
3.7 CRP-Remission nach drei Monaten	54
3.8 Rangkorrelationen nach Spearman.....	55
3.9 Regressionsanalysen.....	56
4 Diskussion	57
4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	57
4.2 Interpretation der Ergebnisse.....	58
4.3 Stärken und Schwächen der Studie	61
4.4 Aktueller Stand der Forschung und Vorschläge für weitere Forschung	62
4.5 Schlussfolgerung	64
Literaturverzeichnis.....	66

Abkürzungen und deren Erklärung

AIEC	Adhärent-invasiven E. coli
ATG16L1	Autophagy related 16 like 1
B. Gran.	Basophile Granulozyten
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CRP	C-reaktives Protein
CT	Kernspintomographie
CU	Colitis Ulcerosa
DAMPs	Schadensassoziierte molekulare Muster
E. Gran.	Eosinophile Granulozyten
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
GALT	Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe
GTPase	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HBI	Harvey-Bradshaw Index
HLA	Humane Leukozytenantigene
IFN	Interferon
IBDU	unklassifizierbare CED
IIC	Angeborene Immunzellen
IL	Interleukin
ILC	lymphoiden Zellen
KIS	Krankenhausinformationssystem
LMR	Verhältnis von Lymphozyten zu Monozyten
MC	Morbus Crohn
MDP	Muramyl-Dipeptid

MRT	Magnetresonanztomographie
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
N. Gran.	Neutrophile Granulozyten
NLR	NOD-like Rezeptoren
NLR	Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain 2
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
p-ANCA	Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
PAMPs	pathogen-assoziierte molekulare Muster
PRRs	Mustererkennungsrezeptoren
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
Th	T-Helferzellen
TLR	Verhältnis von Thrombozyten zu Lymphozyten
TLRs	Toll-like-Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR1	TNF-Rezeptor I
TNFR2	TNF-Rezeptor II
UC	Colitis Ulcerosa

Abbildungsverzeichnis

Graphik 1: Geschlechterverteilung in den drei Gruppen und der Gesamtpopulation	41
Graphik 2: Erster zur Behandlung verwendeter Anti-TNF-Antikörper	42
Graphik 3: Lokalisation der Erkrankung in der Morbus Crohn Gruppe nach der Vienna-Klassifikation.....	42
Graphik 4: Biologisches Verhalten der Erkrankung in der Morbus Crohn Gruppe nach der Vienna-Klassifikation.....	43
Graphik 5: Lokalisation der Erkrankung in der Colitis Ulcerosa Gruppe nach der Montreal-Klassifikation.....	43
Graphik 6: Gründe für den Abbruch der Therapie	47
Graphik 7: Kaplan Meier Kurven zu Therapiepersistenz (A) und Therapieversagen (B)...	48
Graphik 8: Kaplan-Meier-Kurven zu A: Therapieversagen in Abhängigkeit von der Zeit bei verschiedenen Werten für eosinophilen Granulozyten (E. Gran.) zur Baseline und B: Therapiepersistenz in Abhängigkeit von der Zeit bei verschiedenen Werten für das Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten (NLR).....	48
Graphik 9: Box plots der Blutparameter zur baseline in der Gesamtpopulation.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalisationen von MC und die assoziierten Symptome (39)	22
Tabelle 2: Vienna und Montreal Klassifikation für MC (49).....	25
Tabelle 3: Montreal Klassifikation für Colitis Ulcerosa (49).....	28
Tabelle 4: Laborparameter.....	35
Tabelle 5: Partial adapted Mayo Score (62, 77)	36
Tabelle 6: Harvey-Bradshaw-Index (77).....	36
Tabelle 7: Merkmale der Patient*innen unterteilt in drei Gruppen.....	39
Tabelle 8: Blutparameter der Patient*innen zu Beginn der Therapie, unterteilt in drei Gruppen	44
Tabelle 9: Therapieversagen zu drei Zeitpunkten, eingeteilt in drei Gruppen	46
Tabelle 10: Ergebnisse der Evaluierung des Harvey-Bradshaw-Index bei der MC-Population und des partial adapted Mayo Scores bei der CU-Population zu jeweils drei Zeitpunkten.....	49
Tabelle 11: Calprotectin-Werte zu Beginn und drei Monate nach der Therapie.....	50
Tabelle 12: C-reaktives Protein (CRP)-Werte zu Beginn und drei Monate nach Beginn der Therapie	51
Tabelle 13: Mediane der Blutwerte von Patient*innen mit Weiterführung der Behandlung, Therapieversagen und Therapieabbruch aus anderen Gründen in der MC-Gruppe (n=159)	53
Tabelle 14: Zusammenhang zwischen den Blutparametern zu Beginn der Therapie und dem Ansprechen auf die Behandlung und einer Remission, definiert durch die CRP Werte nach drei Monaten	54
Tabelle 15: Univariable und adjustierte lineare Regression für die C-reaktives Protein (CRP) -Remission nach drei Monaten in der Morbus Crohn-Gruppe.....	56

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

1.1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) führen zu wiederkehrender Inflammation im gesamten Gastrointestinaltrakt und sind behandelbar, aber nicht heilbar.

Die beiden Hauptvertreter dieser Krankheitsgruppe sind der Morbus Crohn (MC) und die Colitis Ulcerosa (CU). Während der MC den gesamten luminalen Verdauungstrakt befallen kann, ist die CU auf den Dickdarm beschränkt. Manifestationen, die man weder eindeutig dem MC noch der CU zuordnen kann, werden als unklassifizierbare CED (IBDU) bezeichnet. Zum Formenkreis der CED gehört auch noch die mikroskopische Kolitis mit ihren Untergruppen der kollagene und der lymphozytäre Kolitis.

CED sind weltweit im Vormarsch und stellen dadurch ein globales Gesundheitsproblem dar. Die Inzidenz und Prävalenz haben sich in den letzten 50 Jahren auf 8-14/100000 und 120-200/100 000 Personen für CU und 6-15/100 000 und 50-200/100 000 Person für MC erhöht. Die Inzidenz variiert je nach geographischer Region. In Nordamerika, Europa und Neuseeland ist sie am höchsten, gefolgt von Australien, Südafrika und Asien. (1, 2) Außerdem nimmt die Häufigkeit von CED in Schwellenländern wie in China, Indien und Thailand zu, was darauf hindeutet, dass veränderte Umweltfaktoren wie Industrialisierung, Urbanisierung und Verwestlichung der Gesellschaft eine wichtige Rolle spielen. (2, 3) Das wird auch dadurch untermauert, dass Personen, die aus Regionen mit niedriger Prävalenz (z. B. Asien) in Länder mit höherer Prävalenz (z. B. England) auswandern, ein erhöhtes Risiko haben, an CED zu erkranken.(4)

Die höchste Inzidenz für MC liegt im Alter von 20-30 Jahren und für CU zwischen 30-40 Jahren, einige Studien beschreiben auch eine Häufung von Erkrankungen ab dem 60. Lebensjahr.(2, 5) Die Krankheit ist nicht geschlechterspezifisch und kommt bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich oft vor.(5)

1.1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie von CED ist noch weitestgehend unbekannt. Es wird vermutet, dass eine

Kombination aus genetischer Prädisposition, Umwelteinflüssen, individuellem Darmmikrobiom und intestinaler Immunantwort die Krankheit verursacht. (6)

1.1.3 Umweltfaktoren

Die Auswirkung von Umwelteinflüssen wird vor allem durch die steigende Inzidenz in Ländern, die sich vermehrt die westliche Ernährung und Lebensstil aneignen, deutlich.(2) Studien zeigen, dass das Konsumieren von Obst und Gemüse mit einem erniedrigten Risiko an MC zu erkranken einher geht. Eine zuckerreiche Ernährung und das Konsumieren von fettreichem Fastfood hingegen, wurde als ein Risikofaktor für den MC erkannt. Außerdem führen Zusatzstoffe, die in der westlichen Diät enthalten sind, zu Störungen der Barrierefunktion und fördern so Entzündungsreaktionen im Darm. (7, 8)

Während Rauchen das Risiko von MC erhöht, hat es einen protektiven Effekt bei CU. Rauchende Personen haben ein 60% geringeres Risiko an CU zu erkranken. Wobei ex-Raucher das 1,7-fache Risiko haben.(1, 6)

Appendektomien gelten als ein protektiver Faktor bei CU, vor allem wenn sie vor dem 20. Lebensjahr durchgeführt wurden. Auf MC scheinen sie keinen Einfluss zu haben. (2, 6) Des Weiteren gelten einige Medikamente als Risikofaktoren für CED. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) erhöhen das Risiko für CED und begünstigen Koliden.(9, 10) Auch orale Kontrazeptiva scheinen das Risiko für CED erhöhen.(11) Antibiotika können zu einer Veränderung des Mikrobioms führen und dadurch CED begünstigen. Personen, bei denen im Kindesalter eine CED diagnostiziert wurde, sind häufiger im ersten Lebensjahr mit Antibiotika behandelt worden.(12, 13) Daneben können auch psychischer Stress in Form von belastenden Lebensereignissen oder alltäglicher Stress und ein Vitamin-D Mangel das Risiko für eine CED erhöhen.(1, 14)

Zudem ist vermehrte Luftverschmutzung mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Studien zeigten, dass hohe Stickstoffdioxid und Schwefeldioxid Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für eine frühe Erkrankung korreliert.(15)

1.1.4 Genetische Faktoren

Die Prävalenz von CED unterscheidet sich in unterschiedlichen ethnischen Gruppen. In der jüdischen Bevölkerung ist sie am höchsten, und sinkt bei nicht-jüdischen Kaukasier*Innen, Afroamerikaner*Innen, und Asiat*Innen.

Es lässt sich ebenfalls eine familiäre Häufig von CED erkennen. Wenn eine Person an einer CED erkrankt ist, erhöht sich für ein Familienmitglied ersten Grades das Risiko selbst zu erkranken auf 10%. Wenn beide Eltern an einer CED erkrankt sind, erhöht sich das Risiko für jedes Kind auf 36%. In Zwillingsstudien sind eineiigen Zwillinge in 38-58% der Fälle

beide an MC und bei Studien mit CU-Zwillingen in 6-18% beide erkrankt. Bei zweieiigen Zwillingen waren in 4% der Fälle beide mit MC erkrankt. Bei CU konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Auch die anatomische Lage und der klinische Phänotyp des MC scheinen innerhalb von Familien identisch zu sein.(1, 16)

Bisher wurden mehr als 240 Genloci auf den Chromosomen 16, 12 ,7 ,5 ,3 und 1 entdeckt, die mit CED assoziiert werden. (1, 17)

Die Analyse dieser deutet darauf hin, dass mehrere Stoffwechselwege eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase spielen, z.B. die epitheliale Barrierefunktion, die angeborene Schleimhautabwehr, die Immunregulierung, die Zellmigration, die Autophagie, die adaptive Immunität und die mit der zellulären Homöostase verbundenen Stoffwechselwege.

Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) ist das erste Gen, das mit MC in Verbindung gebracht wurde. Es ist bei Patient*innen mit MC häufig mutiert. NOD2 ist ein Mitglied der Familie der zytosolischen NOD-like Rezeptoren (NLR) und ist eines der wichtigsten Erkennungssysteme zur Detektion mikrobieller Eindringlinge. Bei Aktivierung bindet NOD2 an seinen Liganden Muramyl-Dipeptid (MDP) wodurch es indirekt zu einer NF-κB-Aktivierung kommt und so zur Sekretion proinflammatorischer Zytokine, wie z.B. Interleukin (IL) -12.(18, 19) Zwischen 30 und 50 % der MC-Patient*innen in der westlichen Hemisphäre tragen NOD2-Mutationen mit mindestens einem Allel der krankheitsverursachenden Mutationen. Personen, die zwei dieser mutierten NOD2-Allele tragen, haben ein 20-40-fach erhöhtes Risiko, an MC zu erkranken. Die Patient*innen mit Mutationen auf beiden Allelen zeichnen sich durch ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn und häufig durch einen stenosierenden Phänotyp aus. Somit besteht ein erhöhtes Risiko für Ileumstenosen und chirurgische Eingriffe als bei anderen MC-Patient*innen.(20)

Die Autophagie ist ein Recyclingprozess, der den Abbau von zytosolischen Inhalten und Organellen sowie die Abwehr von Infektionen und die Beseitigung intrazellulärer Mikroben umfasst. Sie spielt eine große Rolle bei der Immunantwort bei CED. NOD2 wird auch mit der Initiierung der Autophagie in Verbindung gebracht.(18)

Daneben gibt es zwei weitere Gene ATG16L1 und IRGM.(6) ATG16L1 ist für alle Formen der Autophagie unerlässlich, und die kodierende Mutation T300A ist mit einem erhöhten Risiko für MC verbunden. IRGM gehört zur Familie der p47 immunitätsbezogenen GTPasen. CD-assoziierte Polymorphismen in IRGM führen zu Fehlregulationen der Autophagie.(6, 21)

Auch Mutationen in HLA-Allelen scheinen eine Rolle zu spielen. CU-Patient*innen exprimieren überproportional häufig DR2-verwandte Allele, während bei MC eine verstärkte Expression des DR5-DQ1-Haplotyps oder des DRB*0301-Allels beschrieben wurde. CU-Patient*innen mit Pankolitis, bei denen eine totale Proktokolektomie durchgeführt werden musste, exprimieren in 14,3 % der Fälle (gegenüber 3,2 % der nicht an CED erkrankten Kontrollpersonen) das HLA-Allel DRB1*0103. Dieses Allel wird mit ausgedehnten Erkrankungen und extraintestinalen Manifestationen wie Aphten im Mund, Arthritis und Uveitis in Verbindung gebracht.(1)

Das IL23R-Gen kodiert eine Untereinheit des Rezeptors für das proinflammatorische Zytokin IL-23, ein Peptid, das an der Bildung von Th17-Zellen beteiligt ist.

Der T-Helferzellen (Th)-17- und IL-23-Signalweg ist in der Pathogenese von CED gut etabliert. Varianten in IL12B, das für die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 kodiert, wurden ebenfalls mit CED aber auch anderen Autoimmunkrankheiten in Verbindung gebracht. Auch Defekte in der Funktion von IL-10 wurden mit MC und CU assoziiert.

IL-22 hat sich als wichtiges Zytokin für die epitheliale Homöostase herauskristallisiert und zeigt in verschiedenen Colitis-Modellen eine schützende Wirkung durch seine stimulierende Wirkung auf antimikrobielle und reparative Prozesse.

Studien an Patient*innen mit MC haben gezeigt, dass die Häufigkeit der IL-22-sezernierenden angeborenen lymphoiden Zellen (ILC) in der Lamina propria abnimmt.(12)

Des Weiteren werden CED mit einigen genetischen Syndromen wie dem Turner Syndrom, dem Hermansky-Pudlak-Syndrom, Wiskott-Aldrich-Syndrom, Glykogenspeicherkrankheiten, dem X-chromosomales Syndrom mit Immundysregulation, Polyendokrinopathie und Enteropathie, selektiven IgA-Mangel und dem hereditärem Angioödem assoziiert.(1)

1.1.5 Das Darmmikrobiom

Der menschliche Darm beherbergt 100 Billionen verschiedene mikrobielle Organismen, darunter Bakterien, Viren, Pilze und Protozoen, die das Darmmikrobiom bilden.(22) Über 1000 verschiedene Bakterienarten mit einem kollektiven Genom welches hundert Mal größer als das eines Menschen ist, leben im menschlichen Gastrointestinaltrakt.(23)

Das Darmmikrobiom bietet seinem Wirt mit einer Vielzahl von symbiotischen Interaktionen eine Reihe von gesundheitlichen Vorteilen in Bezug auf den Schutz vor Krankheitserregern, die Ernährung, den Stoffwechsel und das Immunsystem. Es entwickelt sich gemeinsam mit

dem Menschen und ist für die Gesundheit essenziell. Im Gegensatz zum menschlichen Genom, lässt sich die Zusammensetzung des Darmmikrobioms durch die Ernährung, die Einnahme von Antibiotika, Infektionen und andere Lebensereignisse auslenken.

Es hat sich auch gezeigt, dass Umwelteinflüsse durch Urbanisierung, Verwestlichung der Ernährung, vermehrter Antibiotikaeinsatz, Umweltverschmutzung, verbesserter Hygienestatus und die mikrobielle Belastung in der frühen Kindheit, ebenfalls das Mikrobiom beeinflussen. Eine ungünstige Veränderung der Zusammensetzung und Funktion der Darmflora wird als Dysbiose bezeichnet, die die Interaktion zwischen Wirt und Mikrobiom und das Immunsystem des Wirtes beeinträchtigt. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass eine Dysbiose des Darmmikrobioms mit Krankheiten wie CED, Reizdarmsyndrom, Allergien, Asthma bronchiale, metabolischem Syndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung steht.(22-25) CED-Patient*innen weisen eine erhebliche Dysbiose auf. Die Artenvielfalt im fäkalen Mikrobiom ist im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich geringer und das Mikrobiom ist wesentlich instabiler.(26, 27) Studien zeigten einerseits eine Abnahme der Anzahl von Bifidobakterien, Laktobacillus, Faecalibacterium prausnitzii, Dialister invisus und Clostridium-Gruppen IV und XIVa, und andererseits eine Überwucherung von Escherichia coli, vor allem der adhären-invasiven E. coli (AIEC), Pectinatus, Sutterella, Fusobacterium, Verrucomicrobium, verschiedenen Clostridiengenera, Mycobacterium paratuberculosis, M. paramyxovirus, Listeria monocytogenes und Helicobacter hepaticus. Letzteren werden auch mit der Entstehung von CEDs in Verbindung gebracht.(18, 22, 26, 28)

Weiters kommt es auch zu einer Verringerung der Pilz Diversität im Darm und zu einer Überrepräsentation von Candida spp. bei CED Patient*innen.(29)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine veränderte Zusammensetzung und Funktion des Mikrobioms bei CED zu einer verstärkten Immunstimulation, einer Dysfunktion des Epithels und zu einer erhöhten Permeabilität zu führen scheint.(30)

1.1.6 Immunreaktion

Das Immunsystem des Darms besteht aus dem Darmepithel, intraepithelialen Lymphozyten und Zellen der Lamina propria, zu denen T- und B-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und neutrophile Granulozyten gehören. An bestimmten Stellen im Magen-Darm-Trakt organisieren sich einige dieser zellulären Elemente zu lymphatischen Strukturen, die als Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT)

bezeichnet werden. Zu diesen GALTs gehören der Blinddarm und die Peyer'schen Plaques.(31)

Bisher gewonnene Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Fehlfunktionen der angeborenen und adaptiven Immunabwehr zu den überschießenden Entzündungsreaktionen des Darms bei Patient*innen mit CED beitragen. Diese Entzündungsreaktionen sind gekennzeichnet durch eine Epithelschädigung, durch abnorme Schleimproduktion und fehlerhafte Reparaturen, eine Ausweitung der Entzündung durch die Darmmukosa und eine große Anzahl an Abwehrzellen, die in die Lamina propria eindringen, sowie ein Versagen der Immunregulation bei der Kontrolle der Entzündungsreaktion. Die aktivierten Lamina-propria-Zellen produzieren hohe Mengen an proinflammatorischen Zytokinen im lokalen Gewebe, darunter Tumornekrosefaktor (TNF), IL-1 β , Interferon (IFN)- γ und Zytokine des IL-23/Th17-Wegs.(6, 18)

Die angeborene Immunität löst schnelle und unspezifische Reaktionen auf strukturelle Muster von Mikroorganismen aus. Angeborene Immunzellen (IIC) exprimieren Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) wie Toll-like-Rezeptoren (TLRs) und NLR, die es ihnen ermöglichen, pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) und schadensassoziierte molekulare Muster (DAMPs) zu erkennen und von nicht schädlichen Mustern zu unterscheiden. Der Normalzustand der Immunzellen ist der einer Toleranz auf Lebensmittelantigene oder kommensale Organismen mit einer inhibierten Immunreaktion. Bei Kontakt mit PAMPs initiieren IIC die Immunabwehr und damit eine Entzündungsreaktion, indem sie Zytokine produzieren, die eine Komplementkaskade und Phagozytose auslösen und die adaptive Immunität durch die Präsentation von Antigenen stimulieren.(32, 33) Dieses Gleichgewicht aus oraler Toleranz und Immunreaktion ist bei CED gestört und führt zu einer Hypersensibilität des Immunsystems und somit zu Entzündungsreaktionen durch Stimuli die normalerweise keine Immunreaktion auslösen würden.(34)

Es wurden sowohl bei MC als auch bei CU Defekte in der Epithelbarriere festgestellt. Diese Defekte führen zu einer erhöhten Darmpermeabilität und somit zu einer erhöhten Antigenexposition und im Allgemeinen zu einer Immunaktivierung.

Die Mukosa und ihre Schleimschicht sind die erste physische Barriere, auf die Darmbakterien und Nahrungsmittelantigene treffen. Sie spielt eine bedeutende Rolle bei der Verhinderung von bakteriellen Translokationen und Entzündungen im Darm. Studien zeigten einen deutlichen Rückgang der Zahl der Becherzellen mit einem Verlust der Schleimschichtdicke bei MC und eine abnorme Schleimzusammensetzung bei CU, was auf

eine Verschlechterung der Barrierefunktion deutet. Außerdem wurden bei CU drei auffällige Loci identifiziert, die ebenfalls mit der epithelialen Barrierefunktion zusammenhängen. Diese codieren für Proteine der Zellverbindungen (Adherens-, Tight-Junctions und Desmosomen) und der Basalmembran.(6, 35-37)

Das adaptive Immunsystem wird durch das unspezifische Immunsystem aktiviert und reagiert langsam aber höchst spezifisch.(6) Eine Fehlfunktion des angeborenen Immunsystems führt zu überschießenden Reaktionen des adaptiven Immunsystems. Bei CED Patient*innen besteht eine starke Infiltration der Mukosa durch aktivierte CD4-T-Lymphozyten, als Reaktion auf ein inflammatorisches Milieu mit vielen Entzündungsmediatoren. Studien fanden heraus, dass durch eine Blockade der Aktivität der CD4-T-Zellen oder indirekt durch Förderung der Apoptose von T-Zellen durch Blockierung von IL-6, die anhaltende Entzündungsreaktion der Mukosa gehemmt wird.

Die CD4-T-Zellen setzen sich aus vier Hauptuntergruppen zusammen: drei Gruppen von T-Helferzellen (Th1, Th2 und Th17) und regulatorischen T-Zellen. Diese schütten charakteristische Arten von Zytokinen aus und scheinen bei CED in unterschiedlicher Weise beteiligt zu sein. Während die Produktion des Th17-Zytokins IL-17 bei beiden Erkrankungen gesteigert ist, ist die Produktion der Th1-Zytokine (IFN-Gamma und TNF-alpha) hauptsächlich bei MC erhöht. Bei CU werden stattdessen die Th2-Zytokine vermehrt produziert. (34, 38)

1.1.7 Morbus Crohn

1.1.7.1 Symptome und Klinik

Der MC ist eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, die vom Mund bis zum Rektum reichen kann und sich auch zusätzlich extraintestinal manifestieren kann.(39)

Die Symptome bei der Vorstellung variieren je nach Lokalisation, Verhalten und Schwere der Erkrankung sowie je nach extraintestinalen Manifestationen und Medikation der Patient*innen.

Chronische Diarrhö ist das häufigste Symptom. Diese sollte von einer selbst limitierenden infektiösen Diarrhö unterschieden werden. Bei Durchfall über mehr als sechs Wochen sollte an MC gedacht werden.(40, 41) Bauchschmerzen und Gewichtsverlust treten bei etwa 70 % der Patient*innen (bei 60 % sogar vor der Diagnose) auf. Bei vielen Patient*innen mit ilealem MC stehen Schmerzen im rechten unteren Quadranten im Vordergrund, die sich oft

durch das Essen verschlimmern. Blut und/oder Schleim im Stuhl kann bei 40 bis 50 % der Patient*innen mit MC festgestellt werden, allerdings weniger häufig als bei CU.

Perianale Fisteln sind bei 10 % der Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden. Das kumulative Risiko nach zehn Jahren eine Fistel zu entwickeln beträgt 33 % und 50 % nach 20 Jahren.(40, 42)

Extraintestinale Manifestationen sind bei CED häufig und betreffen Gelenke, Haut, Augen, Gallenwege und verschiedene andere Organe. Sie treten am häufigsten auf, wenn der MC den Dickdarm befällt. Die häufigsten rheumatologischen Manifestationen sind die peripheren und axialen Spondylarthritiden. Das Erythema nodosum und das Pyoderma gangrenosum sind häufige dermatologische Manifestationen, während Episkleritis, Iridozyklitis und Uveitis häufige ophthalmologische Komplikationen sind. Zu den selteneren extraintestinalen Manifestationen gehören Bronchiektasien, Bronchitis und andere Lungenerkrankungen, Hyperhomocysteinämie, Osteomalazie, Pankreatitis, primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Nierensteine und Thromboembolie. Die Ätiopathogenese der meisten aufgeführten Manifestationen ist nach wie vor unklar.(43)

Tabelle 1: Lokalisationen von MC und die assoziierten Symptome (39)

Lokalisation	Symptome	Kommentar	Häufigkeit	Empfohlene Diagnoseverfahren
Ileum und Kolon	Diarrhoe, Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust	Häufigste Manifestationsform	35%	Koloskopie mit Ileoskopie, Biopsie
Nur Kolon	Diarrhoe, Rektalblutungen, perianale Abszesse und Ulzera, Fisteln	Häufig Hautläsionen und Arthralgien	32%	Koloskopie mit Ileoskopie, Biopsie
Nur Dünndarm	Diarrhoe, Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust	Komplikationen wie Fisteln und Abszessformationen möglich	28%	Koloskopie mit Ileoskopie; Kapselendoskopie, Enteroskopie, MRT, Biopsie
Oberer Gastrointestinaltrakt	Anorexie, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen	Seltene Manifestationsform, Kann zu Obstruktionen führen	5%	ÖGD, Enteroskopie

ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie

1.1.7.2 Diagnose

Die Diagnose des MC erfolgt aus einer Kombination von klinischer Präsentation, endoskopischem Erscheinungsbild, Radiologie, Histologie, chirurgischen Befunden und Serologie.

Eine sorgfältige Anamnese kann wichtige Hinweise auf die Diagnose geben. Die Symptome sollten detailliert erhoben werden. Des Weiteren sollte nach kürzlichen Reisen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Medikamenten und der medizinischen Vorgeschichte samt Operationen (Blinddarmoperation) gefragt werden, auch um Differentialdiagnosen auszuschließen. Besonderes Augenmerk sollte auf Rauchen, familiäre Vorbelastung und kürzlich aufgetretene infektiöse Gastroenteritis gelegt werden.(44)

Eine vollständige körperliche Untersuchung kann wichtige Hinweise auf den Schweregrad der Diarrhöe liefern. Die wichtigsten Schlüsse, die sich aus der körperlichen Untersuchung ziehen lassen, sind das Ausmaß des Flüssigkeits- und Nährstoffmangels. Weitere diagnostisch bedeutsame Merkmale sind Rötungen oder Ausschläge auf der Haut und aphtöse Veränderungen der Mundschleimhaut. Besondere Aufmerksamkeit sollte der anorektalen Untersuchung im Hinblick auf das Vorhandensein einer perianalen Fistel oder eines Abszesses gewidmet werden.(45)

1.1.7.3 Labor

Labortests sind nützlich für die Diagnose von MC, die Beurteilung der Krankheitsaktivität, die Erkennung von Komplikationen und die Überwachung des Ansprechens auf die Therapie. Zu den Labortests gehören häufig die Anzahl der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Leberenzyme und C-reaktives Protein (CRP). Daneben ist es hilfreich Eisen, Ferritin, Vitamin B12, Folsäure, Albumin, Präalbumin, Kalzium und Vitamin D zur Überwachung häufiger Komplikationen zu kontrollieren.(39)

Anämie und Thrombozytose sind die häufigsten Veränderungen im Vollblutbild bei Patient*innen mit MC. Das CRP und die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) sind Standard-Laborwerte für die Akutphasenreaktion auf Entzündungen. Das CRP korreliert weitgehend mit der Krankheitsaktivität von MC, die mit Hilfe von Standardindizes gemessen wird, und zeigt aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von 19 Stunden serielle Veränderungen der Entzündungsaktivität an. Die ESR misst die Darmentzündung bei MC weniger genau, da sie Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration und des gepackten

Zellvolumens widerspiegelt. Die ESR steigt mit der Krankheitsaktivität an, korreliert aber besser mit der Erkrankung des Kolons als mit der des Dünndarms.(44)

Die am besten untersuchten Follow-up-Biomarker sind das CRP und die fäkalen Granulozytenproteine Lactoferrin und Calprotectin. Mehrere Studien haben eine gute Korrelation mit endoskopischen und klinischen Aktivitätsindizes bestätigt.(46)

Eine Stuhlkultur und ein Test auf Clostridium-difficile-Toxin sollten zum Ausschluss von Differentialdiagnosen gemacht werden. (39)

1.1.7.4 Endoskopie

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik ist eine vollständige Ileokoloskopie mit Biopsien. Die hochauflösende-Weißlicht- und die Chromoendoskopie mit Methylenblau mit gezielten Biopsien führt zu einer besseren Erkennung von Dysplasien im Vergleich zu zufälligen Quadrantenbiopsien. Die Kapselendoskopie kann bei Patient*innen ohne bildgebenden oder klinischen Verdacht auf Stenose zur Darstellung des Dünndarms durchgeführt werden.

Die Ösophagogastroduodenoskopie wird bei Patient*innen mit Symptomen des oberen Gastrointestinaltraktes, bei asymptomatischen Patient*innen mit Eisenmangelanämie und bei Patient*innen mit aktivem MC, die eine normale Koloskopie aufweisen, empfohlen. Zu den charakteristischen endoskopischen Befunden gehören Skip-Läsionen, Pflastersteinrelief, Ulzerationen und Strikturen.(39, 46)

1.1.7.5 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren wie MRT, CT und Sonographie ergänzen die Endoskopie und bieten die Möglichkeit, entzündliche, obstruktive und fistuläre Veränderungen zu erkennen und den Krankheitsverlauf zu beurteilen. Weiters erlauben sie die Darstellung des gesamten Dünndarms, was mit der Endoskopie nicht möglich ist. (40)

1.1.7.6 Histologie

Histologische Frühveränderungen sind aphthoide Ulzerationen und fokale Kryptenabszesse mit lockeren Ansammlungen von Makrophagen, die in allen Schichten der Darmwand von der Mukosa bis zur Serosa nicht-verkäsende Granulome bilden.

Obwohl Granulome ein pathognomonisches Merkmal des MC sind, werden sie bei Schleimhautbiopsien selten gefunden. In chirurgischen Proben werden sie aber leicht entdeckt.

Weitere histologische Merkmale der MC sind chronische transmurale Entzündungen, multiple lymphatische Aggregationen, fissurierende Geschwüre, submuköse Fibrose, Abszesse und neurale Hyperplasien.

Architekturanomalien, Pylorusmetaplasien, Oberflächenunregelmäßigkeiten und basale Plasmazytose wurden ebenfalls beschrieben.(1, 47)

1.1.7.7 Klassifikation

Die Montréal Revision der Vienna Klassifikation gilt als internationaler Standard für die Subtypisierung des MC. Sie erlaubt eine genauere Einordnung nach Alter und Krankheitsverhalten als die Wiener Klassifikation. Sie beschreibt das Alter bei der Diagnose [unter 16 Jahren [A1], zwischen 17 und 40 Jahren [A2], über 40 Jahre [A3]], den Ort der Erkrankung (terminales Ileum [L1], Kolon [L2], Ileokolon [L3] und oberer Gastrointestinal-Bereich [L4]) und das Krankheitsverhalten (nicht-strikurierend, nicht-penetrierend [B1], strikurierend [B2] und penetrierend [B3]).Das Auftreten von perianalen Fisteln und Abszessen gilt als „Modifizierung“, dargestellt durch ein „p“ [für perianal], das zu B1, B2 oder B3 hinzugefügt wird.(48, 49)

Tabelle 2: Vienna und Montreal Klassifikation für MC (49)

	Vienna	Montreal
Alter bei der Diagnose	A1: unter 40 Jahren A2: über 40 Jahre	A1: unter 16 Jahren A2: zwischen 17 und 40 Jahren A3: über 40 Jahre
Lokalisation	L1: Illeum L2: Kolon L3: Illeokolisch L4: Oberer Gastrointestinaltrakt	L1: Illeum L2: Kolon L3: Illeokolisch L4: isolierte Oberer Gastrointestinaltrakt*
Verhalten	B1: nicht strikurierend, nicht penetrierend B2: strikurierend B3: penetrierend	B1: nicht strikurierend, nicht penetrierend B2: strikurierend B3: penetrierend p perianale Erkrankung Modifikator†

*L4 ist ein Modifikator, der zu L1-L3 hinzugefügt werden kann, wenn eine gleichzeitige Erkrankung des oberen Magen-Darm-Trakts vorliegt.;

†„p“ wird zu B1-B3 hinzugefügt, wenn gleichzeitig eine Perianalerkrankung vorliegt.

1.1.7.8 Krankheitsverlauf

MC ist nicht heilbar. Es kommt im Laufe der Zeit immer wieder zu Krankheitsschüben, die die Lebensqualität verringern. Außerdem können sich auch extraintestinale Manifestationen entwickeln. Bei Patient*innen mit MC besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Dünndarm- und Dickdarmkrebs. Deshalb sollten bei vorliegendem Kolonbefall regelmäßige Koloskopien durchgeführt werden. Im Krankheitsverlauf werden die meisten Patient*innen mindestens einmal operiert.

Fast alle Medikamente, die zu Behandlung verwendet werden, erhöhen das Risiko für Infektionserkrankungen.(1, 46)

1.1.8 Colitis Ulcerosa

1.1.8.1 Symptome und Klinik

CU ist eine Erkrankung, die auf die Dickdarmschleimhaut beschränkt ist und sich vom Rektum aus kontinuierlich ausbreitet und sich über den gesamten Dickdarm erstrecken kann. Symptomatisch stehen chronischer Durchfall mit Schleim und Blut, starkes Pressen beim Stuhlgang und Tenesmen, nächtlicher Stuhlgang, Gewichtsverlust und Bauchschmerzen im Vordergrund.(50, 51) Anhaltende Schmerzen sind ein seltenes Merkmal der Colitis ulcerosa, es sei denn, die Entzündung kann sich bei schwerem Krankheitsverlauf bis zur Serosa ausdehnen.(41)

Ungefähr ein Drittel der Patient*innen entwickelt extraintestinale Manifestationen. Am häufigsten ist die Arthritis (21%). Seltener kommt eine aphthöse Stomatitis (4%), PSC (4%), Uveitis (4%), Erythema nodosum (3%), Spondylitis ankylosans (2%) oder Pyoderma gangrenosum (2%) vor. Die Psoriasis ist mit der CU assoziiert. (52, 53)

1.1.8.2 Diagnostik

Wie bei MC ist bei CU eine detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung essenziell für die Diagnose und es sollte bei der Anamnese und der Untersuchung auf die im MC-Kapitel beschriebenen Aspekte geachtet werden. Die Frage nach den Hygienebedingungen ist ebenfalls hilfreich, um Differentialdiagnosen auszuschließen.(50, 51)

Eine Untersuchung der Augen, der Haut und der Gelenke sollten, zum Ausschluss von extraintestinalen Manifestationen, ebenfalls durchgeführt werden.

Die Lokalisation der Schmerzen hängt von der Ausdehnung der Krankheit ab. Bei einer distal liegenden Entzündung treten die Schmerzen in der Regel im unteren linken Quadranten auf, bei einer Pankolitis dehnen sie sich auf den gesamten Dickdarm aus. Ein Blähbauch und peritoneale Reizungen mit einhergehenden verminderten Darmgeräuschen erfordern, angesichts des seltenen, aber möglichen Risikos eines toxischen Megakolons, eine kontinuierliche Überwachung.(51, 54)

1.1.8.3 Labor

Die laborchemische Diagnostik ist ein wichtiger Teil der Diagnosefindung und hilft bei der Erkennung möglicher Anämien, Leukozytosen oder Thrombozytosen. Die Bestimmung der Laborparameter sollte äquivalent zum MC erfolgen. Zu erwähnen ist, dass bei CU ein geringerer CRP-Anstieg zu erwarten ist als bei MC. Die ESR ist meistens nur bei schwer erkrankten Patient*innen erhöht. Stuhlproben zur Untersuchung von Stuhlmarker wie z.B. Calprotectin zur Evaluierung der Entzündungsaktivität und Tests auf Erreger wie Clostridium difficile werden empfohlen.

Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (p-ANCA) sind mit einer Pouchitis, Ausbreitung der Krankheit und extraintestinale Manifestationen wie Arthralgien assoziiert. Patient*innen mit CU entwickeln oft einen Vitamin D-Mangel, den man laborchemisch nachweisen kann. (51, 55, 56)

1.1.8.4 Endoskopie

Die Koloskopie ist ein wichtiger Teil der Diagnostik. Es gibt keine spezifischen endoskopischen Merkmale für CU. Es sind aber häufig kontinuierliche Entzündungen mit rektaler und Kolonbeteiligung zu erkennen.(54)

Die charakteristischsten endoskopischen Befunde in der akuten Phase der Erkrankung sind der Verlust des Gefäßmusters, Rötungen, Brüchigkeit, Erosionen und Ulzerationen der Schleimhaut. In der chronischen Phase sind es Pseudopolypen und eine röhrenförmige Form des Dickdarms. Pro Dickarmsegment sollten mindestens zwei Biopsien entnommen werden, um die Diagnose mikroskopisch zu stellen. Die Ausdehnung der Krankheit wird makroskopisch während der endoskopischen Untersuchung beurteilt.(51, 55)

Jede Stenose im Kolon bei CU ist verdächtig auf Malignität und sollte sorgfältig abgeklärt werden.(54)

1.1.8.5 Bildgebende Verfahren

Ähnlich wie bei MC, bieten weitere bildgebende Verfahren wie MRT, CT und Sonographie die Möglichkeit, entzündliche Veränderungen und Komplikationen zu erkennen und den Krankheitsverlauf zu beurteilen, haben aber weniger Relevanz da die Dünndarmbeurteilung bei der CU wegfällt. (51, 55)

1.1.8.6 Histologie

Bei CU sind die Entzündungsprozesse auf die Mukosa und die oberflächliche Submukosa begrenzt, die äußeren Schichten sind außer bei fulminanter Erkrankung nicht betroffen. Es kommt zu einer Kryptenarchitekturstörung mit Verringerung der Anzahl der Krypten und der Becherzellen. Viele Patient*innen weisen auch basal Plasmazellen und Lymphoidaggregate auf. Es lässt sich auch eine Mukosaatrophie und eine unregelmäßige oder villöse Mukosaoberfläche finden. Durch Gefäßokklusionen kommt es zu Ödemen und fokalen Blutungen sowie zu einem Entzündungsinfiltrat mit neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen. (1, 57)

1.1.8.7 Klassifikation

Zur Klassifikation der CU wird die Montreal Klassifikation verwendet. (49)

Tabelle 3: Montreal Klassifikation für Colitis Ulcerosa (49)

E1: Proktitis	Beteiligung ist auf das Rektum limitiert
E2: Linksseitige Kolitis (distale CU)	Beteiligung des Rektums und des Kolons bis zur linken Kolonflexur
E3: Ausgedehnte Kolitis (Pancolitis)	Beteiligung über die linke Kolonflexur hinaus, Befall des gesamten Kolons möglich

1.1.8.8 Krankheitsverlauf

Es kommt im Laufe der Zeit immer wieder zu Krankheitsschüben. Des Weiteren kann es zu Komplikationen wie einem toxischen Megakolon, Perforationen oder schweren, potenziell transfusionspflichtigen, Blutungen kommen. Diese Komplikationen sind mit den neuen Therapiemöglichkeiten selten geworden. Die Osteoporose und die tiefe Beinvenenthrombose sind Beispiele möglicher Komplikationen der CU.

Patient*innen mit CU haben ein erhöhtes Risiko ein Kolonkarzinom zu entwickeln. Bei schweren Komplikationen oder bei Verdacht auf Malignität sollte kolektomiert werden.

Die Kolektomie-Raten innerhalb von 10 Jahren nach der Diagnose liegen bei 15–30 % und steigen bei Patient*innen mit langanhaltender und ausgedehnter Erkrankung auf bis zu 40 % an.(1, 51, 58)

1.1.9 Differentialdiagnosen von CED (adaptiert nach Harrisons Innere Medizin)

Einige andere Erkrankungen können, durch ähnliche Symptome, eine CED. Einige Differentialdiagnosen sind(1):

- Reizdarmsyndrom
- Infektionserkrankungen: bakteriell (z.B. Salmonellen, Campylobakter, Yersinien, Clostridium difficile, Tuberkulose), parasitär (z.B. Amöben, Isosporose, Trichuris trichura, Hakenwürmer)
- Inflammatorisch: Appendizitis, Divertikulitis, ischämische Kolitis,
- Neoplasien: Lymphome, Karzinome im Gastrointestinal-Trakt, Metastasen, familiäre Polypose
- Medikamente: Langzeit NSAR Einnahme, Chemotherapie, orale Kontrazeptiva, Langzeit Laxantien Einnahme

1.1.10 Therapie

Die Auswahl der Therapie richtet sich nach dem Schweregrad und der Ausdehnung der Erkrankung.(44, 53)

Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ist das gängigste Score System, um die Krankheitsaktivität bei MC zu quantifizieren. Daneben wird auch der Harvey-Bradshaw Index (HBI), eine vereinfachte Version des CDAI, verwendet. Während der CDAI genauer, dafür aber komplexer ist, ist der HBI leichter zu berechnen.(59, 60)

Die Basis zur Bestimmung der klinischen Krankheitsaktivität bei CU ist seit über 60 Jahren der Truelove-Witts Score. Das zurzeit gängigste Score-System ist aber der Mayo-Score, da dieses auch endoskopische Variablen inkludiert. Der Mayo-Score und Variationen, wie z.B. der partial Mayo Score, werden häufig für Studien verwendet. (61, 62)

Bei der Auswahl des Medikamentes sollten Faktoren wie Krankheitsaktivität, Verhalten und Lokalisation der Erkrankung, extraintestinale Manifestationen, Komorbiditäten oder andere

individuelle Faktoren mitbedacht werden. Patient*innen, die schon in Behandlung sind, sollten, bei einem erneuten Schub. Ziel der Therapie ist die Kontrolle der Symptome, die Herbeiführung einer klinischen, biochemischen und endoskopischen Remission und die Aufrechterhaltung der Remission mit minimalen unerwünschten Medikamentennebenwirkungen.(39, 44, 46)

Als Initialbehandlung eines akuten Schubs bei mild bis moderatem MC wird eine Therapie mit Budesonid empfohlen. Budesonid hat einen starken First-Pass-Effekt weswegen weniger Nebenwirkungen als bei systemisch wirkenden Glukokortikoiden auftreten. Studien haben gezeigt, dass die Therapie mit Budesonid effektiver ist als mit einem Plazebo oder Mesalazin. Obwohl MC Patient*innen mit milder Krankheitsaktivität häufig mit Mesalazin behandelt werden, wird die Therapie aufgrund von uneindeutiger Studienlage und eingeschränkter Wirksamkeit generell in Leitlinien nicht mehr empfohlen. Systemisch wirkende Antibiotika werden nur bei infektiösen Komplikationen eingesetzt.

Bei einem schweren Schub sollte eine vorübergehende systemische Gabe von Glukokortikoiden erfolgen. Glukokortikoide sind aufgrund der Nebenwirkung nicht für eine Langzeittherapie geeignet.

(44, 63, 64)

Zur Remissionserhaltung sollte eine, für die individuelle Situation der Patient*innen passende, Langzeittherapie eingeleitet werden. Eine abwartende und beobachtende Haltung kann bei einem milden Verlauf und fehlender negativer prognostischer Faktoren ebenfalls eine Option sein. Spätestens beim zweiten Schub sollte dann aber eine remissionserhaltende Therapie eingeleitet werden.(63) Zur Remissionserhaltung können Immunsuppressiva, wie Thiopurine (Azathiopurin, 6-Mercaptopurin), Methotrexat oder Biologika wie zum Beispiel die Anti-TNF-Antikörper (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) verwendet werden. Bei schweren Verläufen mit gehäuften Schüben oder bei einer mit Medikamenten nicht kontrollierbaren Erkrankung, sollte eine operative Therapie in Betracht gezogen werden.

Zu den häufigsten Indikationen für einen chirurgischen Eingriff gehören ein refraktärer Verlauf, nicht kontrollierbare Blutungen, Perforationen, Obstruktionen, Abszesse, Dysplasien, Karzinome und nicht ansprechende fulminante Erkrankungen.

Begleitend zu einer Langzeittherapie sollten bei MC Raucher*Innen das Rauchen beenden. Rauchen fördert einen fistulierenden und strikturierenden Phänotyp bei MC und einen verschlimmerten Krankheitsverlauf und ein suboptimales Ansprechen auf die medizinische Therapie. Malnutrition sollte ausgeglichen werden.(39, 44, 63)

Anders als bei MC ist eine Therapie mit Mesalazin (topisch oder oral) bei einem akuten Schub der CU sehr effektiv und wird bei einem milden bis mittelschweren Verlauf empfohlen. Bei Nicht-Ansprechen können orale Glukokortikoide gegeben werden. Patient*innen mit einem akut schweren Verlauf sollten systemisch mit Glukokortikoide behandelt werden. Bei Nicht-Ansprechen kann eine Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern oder Ciclosporin/Tacrolimus versucht werden. Außerdem sollten Patient*innen mit einem schweren akuten Schub eine Thromboseprophylaxe erhalten.

Mesalazin eignet sich auch zur Remissionserhaltung. Bei fehlendem Ansprechen sollte eine Therapie mit Azathioprin, Anti-TNF-Antikörpern, Januskinase-Hemmer (Filgotinib, Tofacitinib, Upadacitinib), oder z.B.: IL-23 Antikörpern (Mirikizumab, Risankizumab) eingeleitet werden.

Obwohl die Behandlung der CU in erster Linie medikamentös erfolgt, müssen etwa 20-30 % der Patient*innen operiert werden. Die Indikationen für eine chirurgische Behandlung der CU können in Notfälle, dringliche Fälle und elektive Eingriffe unterteilt werden. Notfalleingriffe werden bei lebensbedrohlichen Komplikationen (z.B. toxisches Megacolon) einer fulminanten Colitis durchgeführt, die nicht auf eine medikamentöse Behandlung anspricht. Eine dringende Operation ist bei Patient*innen mit schwerem Schub angezeigt, die in ein Krankenhaus eingeliefert werden und auf eine intensive medikamentöse Behandlung nicht ansprechen. Refraktärität oder Intoleranz gegenüber langfristigen Erhaltungstherapien sowie Dysplasie oder kolorektales Karzinom sind die Hauptindikationen für elektive Eingriffe.(52, 53, 55, 58)

Bei vielen der häufigeren extraintestinalen Manifestationen haben sich Biologika, wie Anti-TNF-Antikörper, als wirksame Therapie erwiesen (z.B. bei CED-assoziiertes peripherer Arthritis, Pyoderma gangraenosum oder Episkleritis).(43)

1.1.11 Anti-TNF-Antikörper

TNF ist ein wichtiges entzündungsförderndes Zytokin und wird hauptsächlich von aktivierten Makrophagen gebildet.

Es gibt zwei Arten von TNF, die eng miteinander verwandt sind: TNF-alpha und TNF-beta. Die Aktivitäten beider TNF-Typen werden durch die Bindung an die TNF-Rezeptoren I und II (TNFR1 und TNFR2) vermittelt, die auf fast allen Zelltypen (außer Erythrozyten) vorhanden sind. Die Bindung von TNF an TNFR1 und TNFR2 aktiviert mehrere Signalwege.

Die biologischen Effekte von TNF umfassen die Aktivierung anderer Zellen (Makrophagen, T-Zellen, B-Zellen), die Produktion proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6), die Produktion von Chemokinen (IL-8, CC-Chemokin ligand 5), die Expression von Adhäsionsmolekülen (Interzelluläres Zelladhäsionsmolekül 1, E-Selektin), die Hemmung regulatorischer T-Zellen, die Hochregulierung der Receptor Activator of NF- κ B (RANK)-Liganden-Expression, die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen und die Induktion von Apoptose.

Die Expression von TNF ist bei vielen entzündlichen Erkrankungen wie z.B. CED oder rheumatoide Arthritis erhöht. Anti-TNF-Antikörper unterbrechen diese Signalkaskade und hemmen so die Entzündungsreaktion. (1, 65, 66)

Klinische Studien haben die Wirksamkeit dieser Medikamente bei der Einleitung und Aufrechterhaltung einer klinischen und endoskopischen Remission bei Patient*innen mit MC und CU gezeigt.(67) Trotz der eindeutigen Vorteile von Anti-TNF-Antikörpern spricht etwa ein Drittel der Patient*innen mit CED entweder nicht darauf an, erfährt einen Verlust der Wirksamkeit nach anfänglicher klinischer Besserung oder berichtet über eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie. Eine Optimierung der Behandlungsergebnisse könnte durch eine frühzeitige Dosisintensivierung und den Einsatz des therapeutischen Medikamentenmonitorings erreicht werden. Bei unzureichender Erkrankungskontrolle unter einer Anti-TNF-Antikörper Therapie kann die Therapie auf andere Biologika oder Small molecules gewechselt werden. Prädiktive Biomarker könnten dabei helfen, die klinische Entscheidungsfindung zu verbessern, indem sie Patient*innen identifizieren, die potenziell von einer alternativen Behandlungsstrategie profitieren könnten. Bisher fand sich allerdings noch kein im Alltag einsetzbarer Marker (68, 69)

1.2 Prädiktives Potential von Biomarkern

CRP und fäkales Calprotectin sind etablierte Biomarker, die im klinischen Alltag zur Abschätzung der Krankheitsaktivität verwendet werden.(57, 70)

Studien zeigten, dass Laborparameter wie eine periphere Eosinophilie, eine Monozytose und ein niedriges Lymphozyten-Monozyten-Verhältnis (LMR) ebenfalls mit einem schwereren Krankheitsverlauf korrelieren.(71-73)

Biomarker, mit denen man das Ansprechen von CED Patient*innen auf Medikamente prognostizieren kann, könnten eine personalisierte Therapie ermöglichen. Solch eine Therapie hat das Potential zu einer höheren Effizienz, weniger Nebenwirkungen und der

Verringerung der Behandlungskosten. Zurzeit gibt es im klinischen Alltag noch keine Biomarker, mit denen man effektiv das Ansprechen auf Anti-TNF-Antikörpern prognostizieren kann.(68)

Idealerweise sollten prognostische Biomarker genau, leicht verfügbar und kostengünstig sein. Vordaten zeigten einen Zusammenhang einer Monozytose und eines niedrigen Lymphozyten-Monozyten-Verhältnis mit dem Ansprechen auf Anti-TNF-Antikörper. Auch das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) und das Thrombozyten-Lymphozyten-Verhältnis (TLR) zeigten eine vielversprechende Rolle als frühe Prädiktoren für das therapeutische Ansprechen auf Anti-TNF-Antikörper bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa. (74, 75)

1.3 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist es, einen Biomarker aus dem Differentialblutbild zu identifizieren, welcher vor der Therapie im Routinelabor erhoben wurde und mit dem das Therapieansprechen oder die Behandlungspersistenz der folgenden Anti-TNF-Antikörper Therapie bei CED Patient*innen assoziiert ist. Damit könnten Patient*innen in Zukunft vielleicht individuell angepasste Therapien angeboten werden.

2 Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Die Studie wurde als eine retrospektive Datenanalyse angedacht, da eine Patient*innen-Datenbank mit Daten aus vorherigen Studien zur Verfügung stand.

In der Vorstudie wurden Patient*innen mit gesicherter Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2020 mit Infliximab, Adalimumab oder Golimumab als ersten Anti-TNF-Antikörper am Universitätsklinikum Graz behandelt wurden, in die Datenerhebung inkludiert. Alle Patient*innen waren biologika-naive.

Als Standarddosis erhielten die Patient*innen ein 8 Wochen Intervall mit 5 mg/kg Infliximab, jede zweite Woche 40 mg Adalimumab subkutan und je nach Gewicht 50 oder 100 mg Golimumab alle 4 Wochen. Die verwendete Höchstdosis betrug für Infliximab 10 mg/kg Körpergewicht alle 4 Wochen, für Adalimumab 80 mg einmal pro Woche und für Golimumab 100 mg alle zwei Wochen.

Patient*innen mit MC und CU wurden anhand der typischen klinischen, endoskopischen und histologischen Merkmale diagnostiziert. Um realistische Bedingungen zu gewährleisten, wurden Patient*innen mit IBDU nicht generell ausgeschlossen. Subanalysen bezüglich der Krankheitsarten wurden jedoch nur für Patient*innen mit MC und CU durchgeführt. Das Mindestalter zum Studieneinschluss lag bei 18 Jahren und das Höchstalter bei 99 Jahren. Die Geschlechtsverteilung wurde nicht als relevant erachtet. Die Daten wurden retrospektiv aus der Fieberkurve und dem Krankenhausinformationssystem (KIS) openMedocs entnommen. Patient*innen mit unzureichenden Daten wurden nicht inkludiert. Patient*innen, die die Ambulanz innerhalb des letzten Jahres vor Ende der Datenerhebung nicht aufgesucht hatten, wurden telefonisch kontaktiert, um Nachsorgedaten zu sammeln und auszuwerten.(67)

Aus dieser Datenbank wurden Patient*innen ohne Differentialblutbild zu Beginn der Anti-TNF-Antikörper Therapie exkludiert. Die restlichen Patient*innen wurden pseudonymisiert in einer Tabelle zur Erhebung der ausgewählten Laborparameter zusammengefasst.

2.3 Datenerhebung

Es wurden folgende Laborwerte bestimmt und zur Analyse herangezogen. (s. Tab.4)

Die Laborparameter wurden mit Hilfe des KIS openMedocs erhoben.

Dafür wurden drei Zeitpunkte festgelegt: Zu Beginn der Anti-TNF-Antikörper Therapie, drei Monate nach Beginn der Therapie und zwölf Monate nach Beginn der Therapie.

Die Laborparameter zum ersten Zeitpunkt wurden aus Laborwerten zwischen zwei Wochen vor Beginn der Therapie und dem Startzeitpunkt der Therapie bestimmt. Zur Erhebung der Laborparameter zum zweiten Zeitpunkt wurden nur Werte, die zwischen zwei Monaten und drei Monaten nach Therapiebeginn erhoben wurden, verwendet.

Für den dritten Zeitpunkt wurden nur Laborparameter, die zwischen neun Monaten und 15 Monaten nach Therapiebeginn erhoben wurden, verwendet.

Aus den Laborwerten wurde zu jedem Zeitpunkt auch die LMR, TLR und die NLR bestimmt. Es wurde zusätzlich der höchste jemals gemessene und im KIS dokumentierte Wert der eosinophilen Granulozyten vor Beginn der Anti-TNF-Antikörper Therapie erhoben.

Zur Erhebung der Scores wurden Fragebögen (s. Anhang), die von den Patient*innen drei und zwölf Monate nach Therapiebeginn ausgefüllt wurden, verwendet.

Tabelle 4: Laborparameter

Blutbild	Leukozyten ($10^9/l$)
	Thrombozyten ($10^9/l$)
	Hämoglobin (g/l)
Differentialblutbild	Neutrophile Granulozyten (N.Gran) ($10^9/l$)
	Basophile Granulozyten (B. Gran.) ($10^9/l$)
	Eosinophile Granulozyten (E. Gran.) ($10^9/l$)
	Monozyten ($10^9/l$)
	Lymphozyten ($10^9/l$)
Entzündungsparameter	C-reaktives Protein (mg/l)
	Blutsenkungsgeschwindigkeit (mm)
Sonstige	Albumin (g/l)
	Calprotectin im Stuhl ($\mu g/g$)

2.4 Endpunkte und Definitionen

Der Erfolg der Anti-TNF-Antikörper Therapie wurde anhand von klinischen Scores, Therapiepersistenz und Vergleich der Laborparameter zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen.

Als Endpunkte wurde zwei Zeitpunkte bestimmt: Drei Monate und zwölf Monate nach Therapiebeginn.

Das Ansprechen und die Remission der Therapie wurden mithilfe von klinischen Scoringsystemen, Behandlungspersistenz, Therapieversagen und CRP-Werten bestimmt.

Zur Aktivitätsbeurteilung der CU wurde der partial adapted Mayo Score (bzw. 6 Point Mayo Score) (s. Tab. 5) und für MC der HBI (s. Tab.6) verwendet.

Das Ansprechen auf die Therapie wurde beim partial adapted Mayo Score als eine Verbesserung des Scores von mindestens einem Punkt und um mindestens 30% definiert. Bei einem Score von höchstens eins wurde von einer Remission ausgegangen. (62)

Beim HBI wurde das Absinken des Scores um mindestens drei Punkte als ein Ansprechen auf die Therapie festgelegt. Eine Remission wurde als ein Score von kleiner 5 definiert (60).

Bei der Beurteilung der Therapie mit Hilfe des CRP-Wertes wurde ein Absinken des Wertes unter den Wert zu Beginn der Therapie als ein Ansprechen und ein Absinken des Wertes unter 5mg/l als Remission definiert. Zuletzt wurde zur Beurteilung der Calprotectin-Wert

verwendet. Dabei wurde ein Sinken des Werts unter den Wert zu Beginn der Therapie als Ansprechen und ein Sinken unter 250mg/l als Remission definiert.(76)

Die Behandlungspersistenz wurde als die Zeit zwischen dem Beginn und dem Absetzen des Arzneimittels oder von Beginn bis zum Ende der Nachbeobachtung bei Patient*innen mit laufender erster Anti-TNF-Antikörper-Behandlung definiert. Unterbrechungen von weniger als 3 Monaten, in denen die Patient*innen das Medikament nicht einnahmen, waren erlaubt. Das Therapieversagen wurde als das Absetzen der ersten Anti-TNF-Antikörper-Therapie definiert, unabhängig von einer vorherigen Dosissteigerung, entweder aufgrund einer primären unzureichenden Arzneimittelwirkung oder eines Verlusts des Ansprechens. Die Entscheidung hing von der Einschätzung des behandelnden Arztes ab. Andere Gründe für den Abbruch der Behandlung wurden als Nebenwirkungen (unterteilt in allergische Reaktionen, Hautreaktionen, Infektionen, Malignität und andere), Remission, Wunsch der Patient*innen, Schwangerschaft und andere Ursachen eingestuft.(67)

Tabelle 5: Partial adapted Mayo Score (62, 77)

<u>Kriterium</u>	<u>Punkte</u>
Stuhlfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> • Normal: 0 • 1-2 Stühle mehr als normalerweise: 1 • 3-4 Stühle mehr als normalerweise: 2 • >5 Stühle mehr als normalerweise: 3
Rektaler Blutabgang	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Blut: 0 • Sichtbares Blut bei weniger als der Hälfte der Stühle: 1 • Sichtbares Blut bei mehr als der Hälfte der Stühle: 2 • Reiner Blutabgang: 3

Tabelle 6: Harvey-Bradshaw-Index (77)

<u>Kriterium</u>	<u>Punkte</u>
Allgemeinbefinden	<ul style="list-style-type: none"> • gut: 0 • beeinträchtigt: 1 • schlecht: 2 • sehr schlecht: 3 • unerträglich: 4
Bauchschmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • keine: 0 • leicht: 1 • mittel: 2 • stark: 3

Anzahl ungeformter Stuhlgänge pro Tag	• 1 pro Stuhlgang
Abdominelle Resistenz	<ul style="list-style-type: none"> • nein: 0 • fraglich: 1 • sicher: 2 • sicher und schmerzhaft: 3
Komplikationen: Arthralgie, Uveitis, Iritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, orale Aphthen, Analfissur, neue Fistel, Abszess	• 1 pro Komplikation

2.5 Ethik und Datenschutz

Alle personenbezogenen Daten wurden aus dem KIS openMedocs erhoben, zu dem nur autorisierte Personen Zugang haben. Die Daten wurden in einem Dokument pseudonymisiert festgehalten, zu dem nur die Betreuer und der Diplomand selbst Zugang hatten. Die Daten wurden so gespeichert, dass sie für unberechtigte Personen nicht zugänglich sind. Zur Identifizierung der Patient*innen wurde ein zweites Dokument mit Zugriffsbeschränkung eingerichtet.

Für die statistische Analyse wurden die Daten anonymisiert an das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation weitergeleitet.

Das Studienkonzept wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz, unter Beachtung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki, begutachtet und genehmigt (EK 31-089 ex 18/19).

2.6 Statistische Analysen

Das Patient*innenkollektiv und die erhobenen Laborwerte wurden mittels deskriptiver Statistik mit Hilfe des Programms SPSS (Version 25) vom Diplomanten beschrieben. Des Weiteren wurden die Daten als Balkendiagramme mit Hilfe des Programms Excel (Version 16.88) dargestellt.

Durch das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der medizinischen Universität Graz wurden folgende statistische Analysen durchgeführt: Es wurde ebenfalls eine deskriptive Statistik durchgeführt. Kategorielle Variablen wurden als Anzahl (Prozent) angegeben und metrische Variablen wurden mit Median (IQR) angegeben. Die Gruppen wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen Rangsummentest bzw. Kruskal-Wallis Test verglichen.

Des Weiteren wurden Korrelationen nach Spearman berechnet und Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Eine univariable und adjustierte Regressionsanalyse zur CRP-Remission nach drei Monaten in der MC-Gruppe wurde ebenfalls durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit Histogrammen, Boxplots und Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt.

Zu statistischen Analyse der Daten wurde R (Version 4.4.1) verwendet.

2.7 Validität

Um die Inhaltsvalidität zu gewährleisten, wurden nur Daten verwendet, die die vordefinierten Kriterien der Datenerhebung erfüllen.

Die Konstruktvalidität wurde über die genaue Definition von Ansprechen und Remission sichergestellt.

Der Aufbau der Studie und die Ergebnisse wurden mit Studien, die eine ähnliche Fragestellung und Aufbau aufwiesen, verglichen.

2.8 Reabilität

Die Daten wurden bei jedem Patient*innen zu jedem Zeitpunkt auf dieselbe Art und Weise, unter Berücksichtigung festgelegten Kriterien, erhoben.

Die Stabilität der retrospektiven Daten wurde durch die größtmögliche Patient*innenzahl sichergestellt.

Um die Interrater-Reliabilität zu gewährleisten, wurden alle Scores von derselben Person ausgewertet. So wurde sichergestellt, dass die Scores konsistent und standardisiert erhoben wurden.

3 Resultate

3.1 Merkmale der Patient*innenpopulation

Insgesamt wurden Daten von 538 Patient*innen aus der Datenbank exportiert. Nach Ausschluss von Patient*innen ohne Blutparameter zu Beginn der Therapie und nach 3 Monaten konnten 268 Patient*innen in der Studie analysiert werden

Die meisten Patient*innen waren an MC erkrankt (n=159, 59%). 90 (34%) Patient*innen litten an CU und 19 (7%) hatten eine IBDU. (s.Tab.7) Mit 57% waren männliche Patienten in der CU-Gruppe häufiger vertreten. In der MC-Gruppe waren die Geschlechter nahezu gleich verteilt (49% Frauen und 51% Männer) (Graphik 1).

Patient*innen mit CU waren zur Erstdiagnose und zu Beginn der Therapie älter (median [IQR]: 29 [22, 39] Jahre; median [IQR]: 35 [28, 48] Jahre) als Patient*innen mit MC (median [IQR]: 23 [18, 29] Jahre; 30 [22, 41] Jahre). Dabei waren zu Beginn der Therapie beide Gruppen etwa gleich lang erkrankt (MC: median [IQR]: 51 [11, 136] Monate; CU: median [IQR]: 50 [11, 117] Monate).

Die meisten Patient*innen wurden mit Infliximab (71%) oder Adalimumab (27%) als ersten Anti-TNF-Antikörper behandelt. Nur 3% erhielten Golimumab. (Graphik 2)

Viele Patient*innen wurden zu Beginn der Anti-TNF-Antikörper-Therapie auch mit anderen Medikamenten behandelt:

Die meisten CU-Patient*innen (81%) und 10% der MC Patient*innen bekamen zusätzlich Mesalazin.

45% der MC-Patient*innen wurden zu Beginn der Therapie zusätzlich mit Immunsuppressiva behandelt, bei den CU-Patient*innen waren es 49%.

36% der MC und 54% der CU-Patient*innen erhielten konkomitant zur Anti-TNF-Antikörper Einleitung ein Kortikosteroid.

Die meisten MC Erkrankten hatten einen ileokolischen Crohn (L3) (59%). Circa die Hälfte litt an einem penetrierend/fistulierendem Phänotyp (B3) (48%) (Graphik 3 u 4).

Bei den CU-Patient*innen war die Pankolitis (58%) am häufigsten vertreten. (Graphik 5)

In Tabelle 8 werden die erhobenen Blutparameter dargestellt. (s.Tab. 8)

Zu Beginn der Therapie lag der mediane Wert des Hämoglobins in der Gesamtpopulation bei 12,75 g/l (IQR [11.60, 14.03]), Calprotectin bei 650 µg/g (IQR: [301, 1750]) und CRP bei 9 mg/l (IQR [3, 23]).

*Tabelle 7: Merkmale der Patient*innen unterteilt in drei Gruppen*

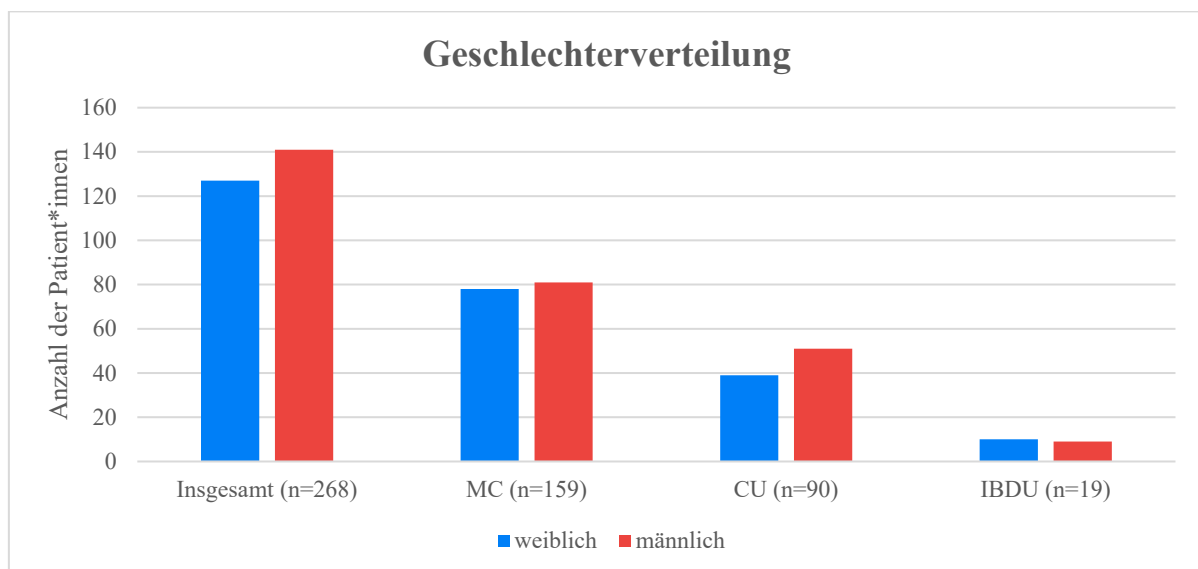
Krankheitslokalisation und Phänotyp bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind nach der Montreal-Klassifikation dargestellt. Es werden Median (IQR) und Anzahl (Prozent) angegeben.

MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa, IBDU = Colitis indeterminata, CRP = C-reaktives Protein, BMI = Body-Mass-Index, 5-ASA = Mesalazin.

Charakteristika	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
Geschlecht (weiblich)	127 (47%)	78 (49%)	39 (43%)	10 (53%)

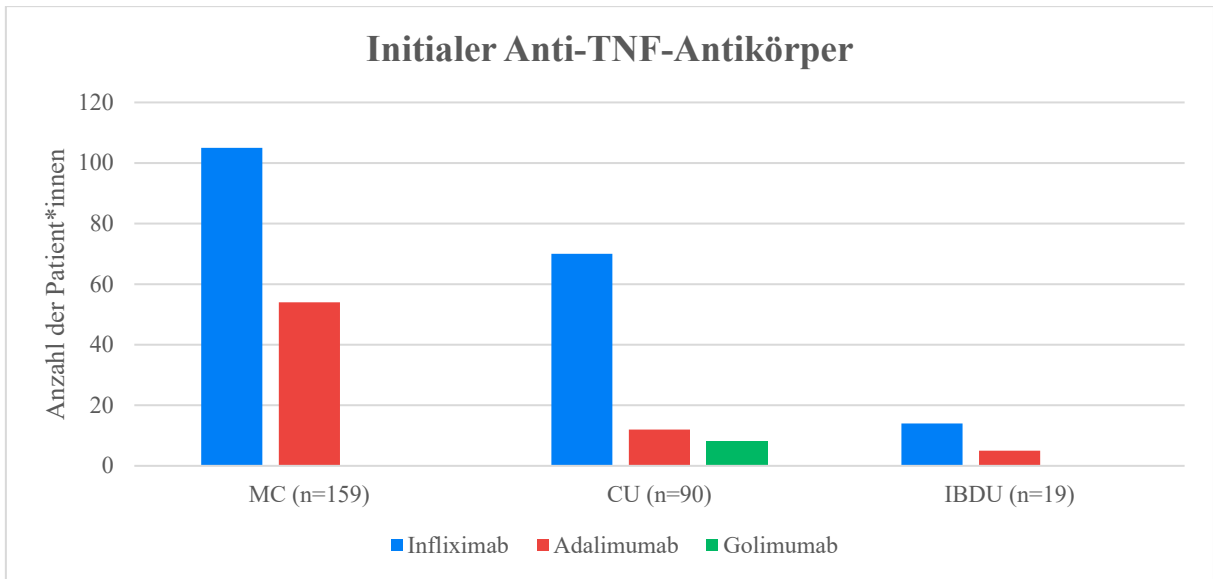
Charakteristika	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
Alter bei Diagnosestellung	25 (18, 34)	23 (18, 29)	29 (22, 39)	26 (18, 30)
Alter zur Baseline	33 (24, 43)	30 (22, 41)	35 (28, 48)	32 (20, 48)
Dauer (Monate) von Diagnose bis zur ersten Anti-TNF-Antikörper-Therapie	51 (11, 135)	51 (11, 136)	50 (11, 117)	44 (23, 163)
BMI zur Baseline	23.0 (19.5, 26.6)	22.3 (19.0, 26.3)	24.0 (20.9, 27.1)	21.7 (19.9, 27.6)
Unbekannt	25	18	5	2
Raucherstatus zur Baseline				
ex	31 (14%)	21 (16%)	8 (11%)	2 (13%)
nein	143 (64%)	70 (52%)	61 (81%)	12 (80%)
ja	51 (23%)	44 (33%)	6 (8%)	1 (7%)
Unbekannt	43	24	15	4
Vorherige Darmresektionen zur Baseline	58 (22%)	54 (34%)	3 (3%)	1 (5%)
Unbekannt	1	0	1	0
5-ASA zur Baseline	96 (37%)	16 (10%)	72 (81%)	8 (42%)
Steroide zur Baseline	114 (44%)	55 (36%)	48 (54%)	11 (61%)
Immunsuppressiva Baseline	vor 196 (79%)	118 (81%)	64 (75%)	14 (78%)
Immunsuppressiva Baseline	zur 122 (46%)	69 (45%)	44 (49%)	9 (47%)
MC - Krankheitslokalisation zur Baseline				
L1	22 (14%)	22 (14%)	0 (NA%)	0 (NA%)
L2	24 (15%)	24 (15%)	0 (NA%)	0 (NA%)
L3	92 (59%)	92 (59%)	0 (NA%)	0 (NA%)
L4	19 (12%)	19 (12%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Unbekannt		2		

Charakteristika	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
MC – Krankheitsverhalten zur baseline				
B1	54 (34.%)	54 (34%)	0 (NA%)	0 (NA%)
B2	29 (18%)	29 (18%)	0 (NA%)	0 (NA%)
B3	76 (48%)	76 (48%)	0 (NA%)	0 (NA%)
CU – Krankheitslokalisation zur Baseline				
Linksseitencolitis	38 (42%)	0 (NA%)	38 (42%)	0 (NA%)
Pancolitis	52 (58%)	0 (NA%)	52 (58%)	0 (NA%)
Initialer Anti-TNF-Antikörper				
Infliximab	189 (71%)	105 (66%)	70 (78%)	14 (74%)
Adalimumab	71 (27%)	54 (34%)	12 (13%)	5 (26%)
Golimumab	8 (3%)	0 (0%)	8 (9%)	0 (0%)



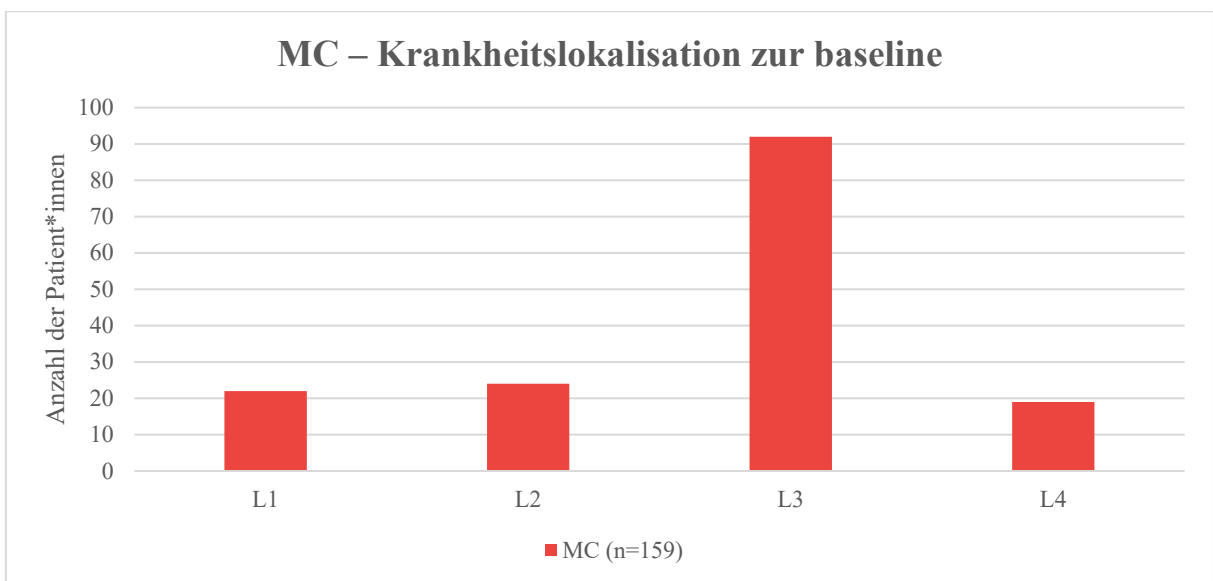
Graphik 1: Geschlechterverteilung in den drei Gruppen und der Gesamtpopulation

Weiblich (blau), männlich (rot), MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa, IBDU = Colitis indeterminata



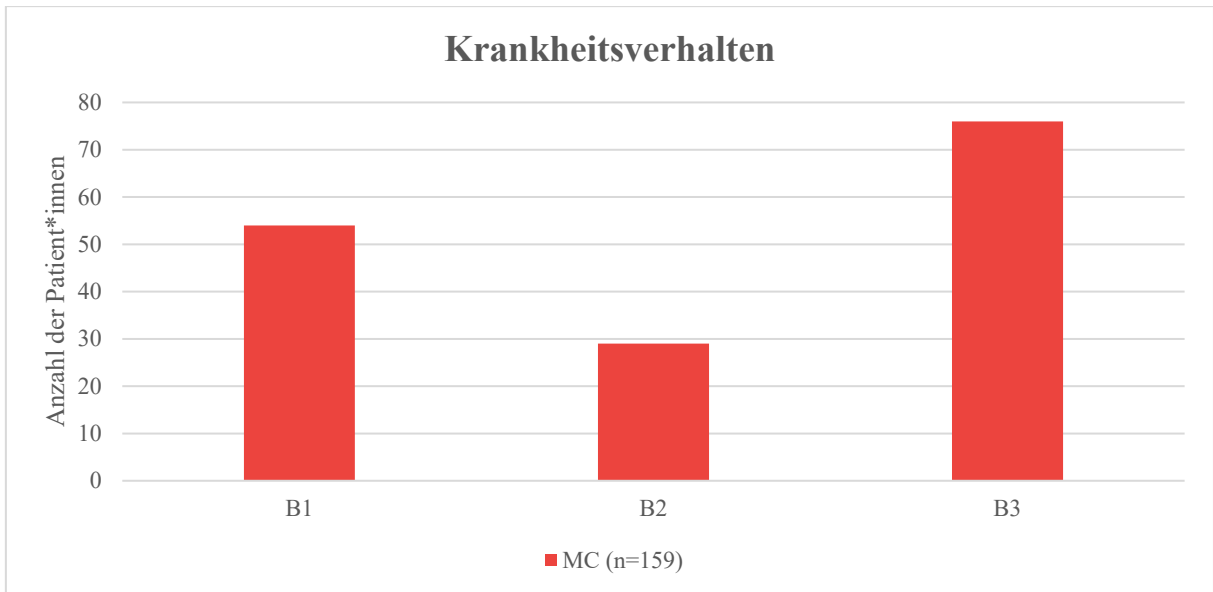
Graphik 2: Erster zur Behandlung verwendeter Anti-TNF-Antikörper

MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa, IBDU = Colitis indeterminata



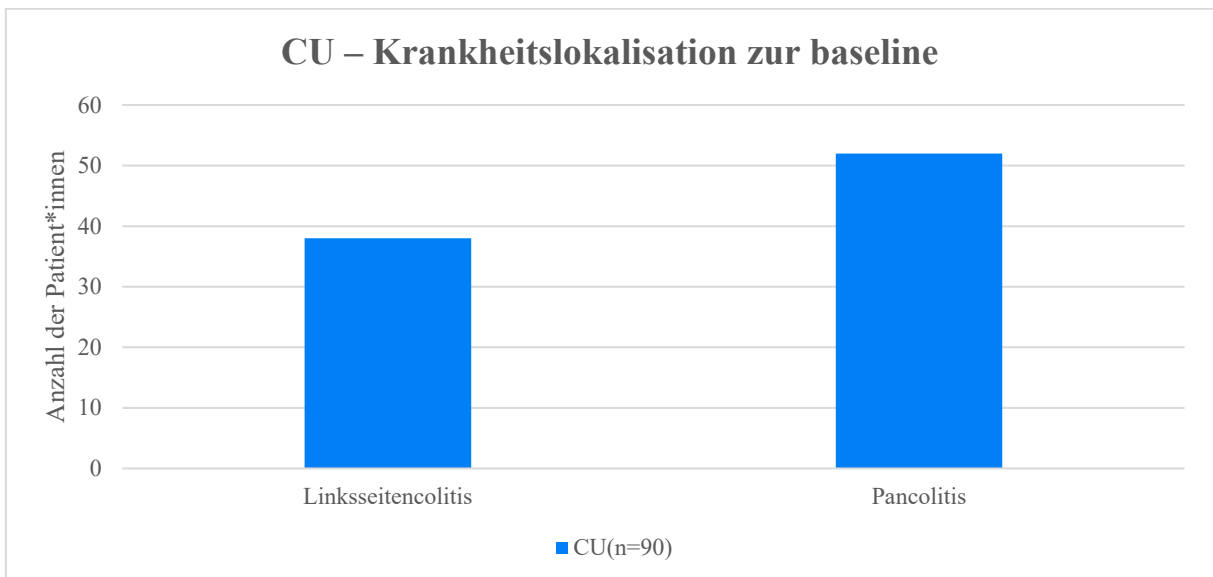
Graphik 3: Lokalisation der Erkrankung in der Morbus Crohn Gruppe nach der Vienna-Klassifikation

MC = Morbus Crohn, Lokalisationen: L1 = Ileum, L2 = Kolon, L3 = Ileokolisch, L4 = oberer Gastrointestinaltrakt



Graphik 4: Biologisches Verhalten der Erkrankung in der Morbus Crohn Gruppe nach der Vienna-Klassifikation

MC = Morbus Crohn, B1 = nicht penetrierender/nicht stenosierender Phänotyp, B2 = stenosierender Phänotyp, B3 = penetrierender/fistulierender Phänotyp



Graphik 5: Lokalisation der Erkrankung in der Colitis Ulcerosa Gruppe nach der Montreal-Klassifikation

CU = Colitis Ulcerosa

Tabelle 8: Blutparameter der Patient*innen zu Beginn der Therapie, unterteilt in drei Gruppen

Es wird der Median (IQR) angegeben. MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa, IBDU = Colitis indeterminata E. Gran = eosinophile Granulozyten, B. Gran = basophile Granulozyten, N. Gran. = neutrophile Granulozyten, CRP = C-reaktives Protein, ESR = Erythrozytensedimentationsrate

Biomarker	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
E. Gran. ($10^9/l$) höchster Wert vor baseline	0.20 (0.10, 0.50)	0.20 (0.10, 0.40)	0.30 (0.19, 0.63)	0.50 (0.20, 0.60)
Unbekannt	7	5	2	0
E. Gran. ($10^9/l$) zur baseline	0.10 (0.10, 0.20)	0.10 (0.10, 0.20)	0.10 (0.10, 0.30)	0.10 (0.10, 0.35)
Unbekannt	29	19	9	1
B. Gran. ($10^9/l$) zur baseline	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
Unbekannt	29	19	9	1
N. Gran. ($10^9/l$) zur baseline	6.1 (4.2, 8.3)	6.2 (4.3, 8.3)	6.1 (3.9, 8.0)	6.0 (4.8, 7.9)
Unbekannt	29	19	9	1
Monozyten ($10^9/l$) zur baseline	0.60 (0.40, 0.80)	0.60 (0.40, 0.80)	0.50 (0.40, 0.73)	0.55 (0.40, 0.70)
Unbekannt	29	19	9	1
CRP (mg/l) zu baseline	9 (3, 23)	9 (3, 25)	8 (2, 21)	8 (3, 14)
Unbekannt	9	7	2	0
Albumin (g/l) zur baseline	4.15 (3.90, 4.50)	4.10 (3.90, 4.50)	4.20 (3.80, 4.40)	4.15 (3.73, 4.50)
Unbekannt	22	16	5	1
ESR (mm) zur baseline	17 (9, 34)	18 (9, 39)	15 (10, 29)	21 (12, 29)
Unbekannt	111	64	34	13
Leukozyten ($10^9/l$) zur baseline	8.6 (6.5, 11.1)	8.5 (6.5, 10.7)	8.6 (6.2, 11.1)	8.6 (6.8, 11.4)
Unbekannt	7	4	3	0

Biomarker			Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
Lymphozyten baseline	(10 ⁹ /l)	zur	1.40 (0.90, 1.90)	1.30 (1.00, 1.90)	1.50 (0.90, 1.95)	1.35 (0.96, 1.93)
Unbekannt			31	19	11	1
Hämoglobin Baseline	(g/l)	zur	12.75 (11.60, 14.03)	12.80 (11.70, 14.10)	12.65 (11.63, 13.95)	12.40 (10.85, 13.55)
Unbekannt			8	6	2	0
Calprotectin baseline	(µg/g)	zur	650 (301, 1,750)	495 (233, 1,115)	1,005 (538, 1,800)	579 (245, 1,442)
Unbekannt			230	144	73	13

3.2 Verlauf der Therapie

Nach drei Monaten wurden noch 87% der MC- und 60% der CU-Patient*innen weiterhin mit dem initialen Anti-TNF-Antikörper behandelt. (s.Tab.9) Bei einem wesentlich größeren Anteil Teil der CU-Patient*innen kam es zu einem Therapieversagen (MC: 4%; CU: 30%). Bei 9% der MC- und 10% der CU-Patient*innen gab es andere Gründe (z.B. Nebenwirkungen, Remission, Patient*innenwunsch oder Schwangerschaft) die Therapie abzusetzen.

Nach 12 Monaten wurden lediglich 70% der MC- und 42% der CU-Patient*innen weiterhin mit dem Ausgangsmedikament therapiert.

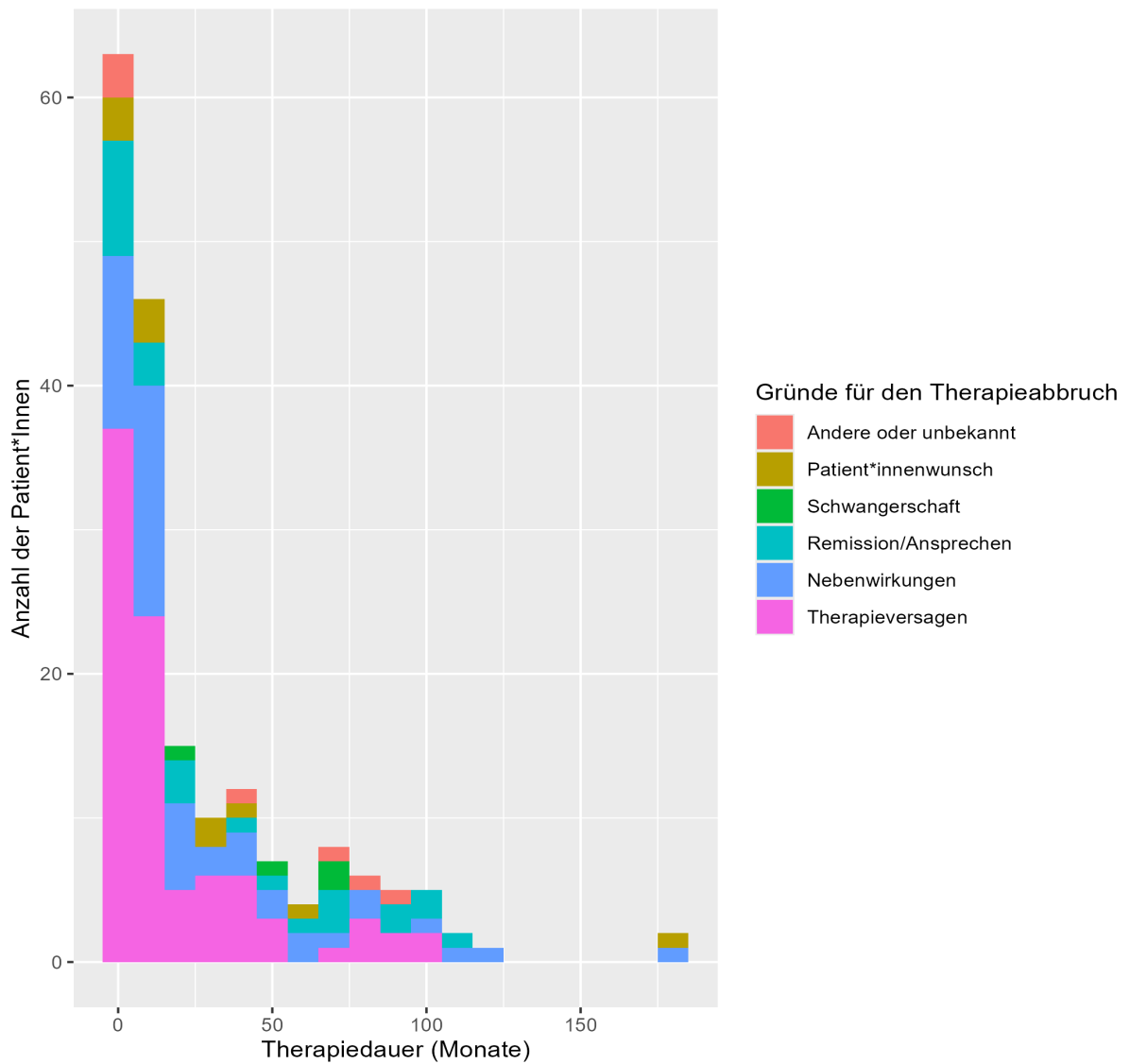
Im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt hat sich die Therapieversagensrate bei den CU-Patient*innen um ungefähr ein Viertel erhöht (41%) und bei den MC-Patient*innen mehr als verdoppelt (9%). Bei 21% der MC- und 17% der CU-Patient*innen wurde die Therapie aus obenstehenden, anderen Gründen abgesetzt. (Graphik 6)

Die Kaplan-Meier-Kurven weisen darauf hin, dass die Patient*innen mit MC eine längere Therapiepersistenz und ein späteres Therapieversagen haben als Patient*innen mit CU. (Graphik 7A, B) Des Weiteren deuteten sie auf einen Zusammenhang zwischen Therapieversagen im Behandlungsverlauf und der Höhe der E. Gran. Werten zur baseline und einem Zusammenhang zwischen höherer NLR zur baseline und längerer Therapiepersistenz hin. (Graphik 8A, B)

Tabelle 9: Therapieversagen zu drei Zeitpunkten, eingeteilt in drei Gruppen

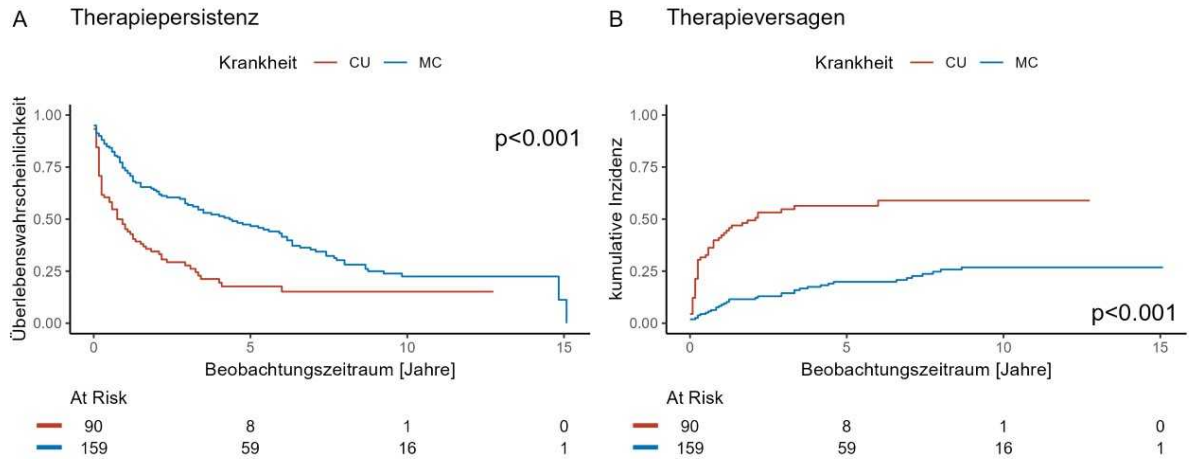
MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa, IBDU = Colitis indeterminata. Bei einer Person aus der IBDU-Gruppe fehlen die Daten für diese Analyse. Es wird die Anzahl (Prozent) angegeben.

Charakteristika	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
Therapiepersistenz nach 3 Monaten				
Fortlaufende Therapie	207 (78%)	139 (87%)	54 (60%)	14 (78%)
Therapieversagen	35 (13%)	6 (4%)	27 (30%)	2 (11%)
Andere Gründe für den Therapieabbruch	25 (9%)	14 (9%)	9 (10%)	2 (11%)
Therapiepersistenz nach 12 Monaten				
Fortlaufende Therapie	161 (60%)	112 (70%)	38 (42%)	11 (61%)
Therapieversagen	53 (20%)	14 (9%)	37 (41%)	2 (11%)
Andere Gründe für den Therapieabbruch	53 (20%)	33 (21%)	15 (17%)	5 (28%)
Outcome am Ende des Beobachtungszeitraums				
Fortlaufende Therapie	81 (30%)	53 (33%)	21 (23%)	7 (37%)
Therapieversagen	89 (33%)	36 (23%)	49 (54%)	4 (21%)
Andere Gründe für den Therapieabbruch	98 (37%)	70 (44%)	20 (22%)	8 (42%)
Dauer (Monate) der Therapiepersistenz				
Median (IQR)	21 (6, 65)	35 (11, 80)	9 (2, 28)	32 (6, 63)

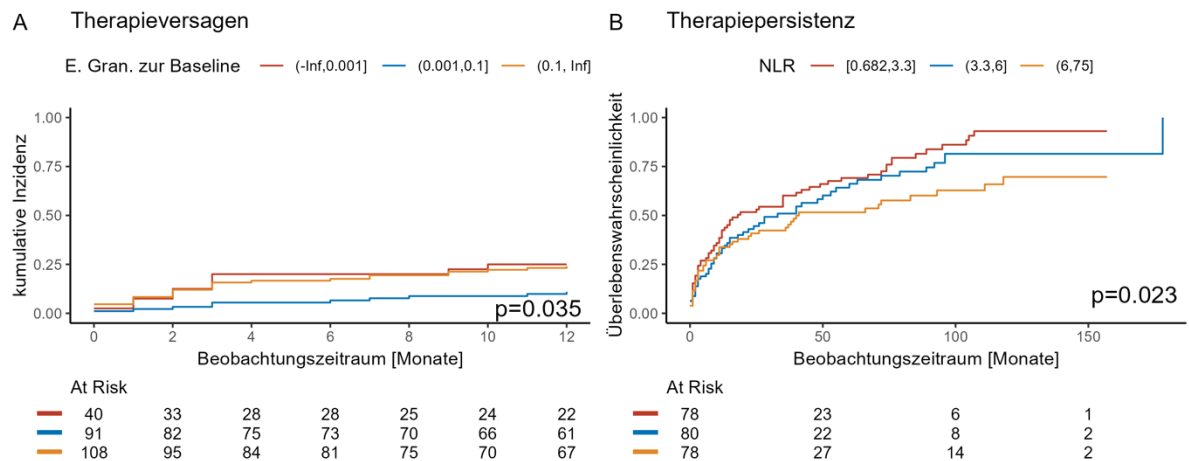


Graphik 6: Gründe für den Abbruch der Therapie

Die Hauptgründe für den Abbruch der Anti-TNF-Antikörper Behandlung waren: Therapieversagen (rosa), Nebenwirkungen (blau) (unterteilt in allergische Reaktionen, Hautreaktionen, Infektionen, Malignität und andere), Remission (türkis), Patient*innenwunsch (olive) und Schwangerschaft (grün). Andere oder unbekannte Gründe sind mit rot gekennzeichnet. (67)



Graphik 7: Kaplan Meier Kurven zu Therapiepersistenz (A) und Therapieversagen (B) Unterteilt in Morbus Crohn (rot) und Colitis ulcerosa (blau); MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa



Graphik 8: Kaplan-Meier-Kurven zu A: Therapieversagen in Abhängigkeit von der Zeit bei verschiedenen Werten für eosinophilen Granulozyten (E. Gran.) zur Baseline und B: Therapiepersistenz in Abhängigkeit von der Zeit bei verschiedenen Werten für das Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten (NLR)

3.3 Scores

3.3.1 HBI

Der HBI konnte zur Baseline aufgrund von fehlenden Daten nur bei 48 von 159 MC Patient*innen berechnet werden. (s.Tab.10)

Zu Beginn der Anti-TNF-Antikörper-Therapie lag der Median des Scores bei 6 (IQR: [3, 10]).

Nach drei Monaten zeigten 62% der Patient*innen ein Ansprechen auf die Therapie und nach zwölf Monaten zeigten 68% eine Remission.

3.3.2 Partial adapted Mayo Score

Es lagen bei 55 von 90 Patient*innen mit CU die nötigen Daten vor, um den partial adapted Mayo Score zur Baseline zu errechnen. (s.Tab.10)

Zu Beginn der Anti-TNF-Antikörper-Therapie lag der Median des Scores bei 4 (IQR: [3, 5]).

Nach drei Monaten zeigten 53% der Patient*innen ein Ansprechen auf die Therapie und nach zwölf Monaten zeigten 46% eine Remission.

Tabelle 10: Ergebnisse der Evaluierung des Harvey-Bradshaw-Index bei der MC-Population und des partial adapted Mayo Scores bei der CU-Population zu jeweils drei Zeitpunkten

Beurteilung von Ansprechen und Remission nach drei und zwölf Monaten mit Hilfe der Scores. Es wird der Median (IQR) angegeben. Partial adapted Mayo Score: Ansprechen = Verbesserung des Scores von mindestens einem Punkt und um mindestens 30%; Remission = Score ≤ 1 ; Harvey-Bradshaw-Index: Ansprechen = Absinken des Scores um mindestens drei Punkte; Remission = Score < 5 ,

MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa

Charakteristika	MC N = 159	CU N = 90
Score zur Baseline	6 (3, 10)	4 (3, 5)
Unbekannt	111	35
Score nach 3 Monaten	3 (2, 8)	3 (1, 4)
Unbekannt	101	35
Score nach 12 Monaten	2(1, 5)	2 (0, 3.25)
Unbekannt	106	42
Ansprechen nach 3 Monaten		
Ansprechen	18 (62%)	20 (53%)
Kein Ansprechen	11 (38%)	18 (47%)
Unbekannt	130	52

Remission nach 12 Monaten		
Remission	19 (68%)	15 (46%)
Keine Remission	9 (32%)	18 (54%)
Unbekannt	131	57

3.4 Calprotectin

Die Calprotectin Werte waren zu Beginn der Therapie bei den Colitis Ulcerosa Patient*innen deutlich höher (MC median [IQR]: 495 [233, 1115]; CU median [IQR]: 1005 [538, 1800]). (s.Tab. 11) Bei den meisten Patient*innen gab es keine Calprotectin-Werte (Zu Beginn der Therapie fehlten die Daten bei 230 (91%) der MC- und 73 (81%) der CU-Patient*Innen). Von den MC-Patient*innen mit vorhandenem Calprotectin-Wert zeigten nach drei Monaten zwei (50%) ein Ansprechen und zwei (50%) eine Remission. Bei den CU-Patient*innen zeigten zwei (29%) ein Ansprechen und drei (43%) eine Remission. Aufgrund der geringen Datenmenge wurde von einer Analyse der Werte zwölf Monate nach Therapie abgesehen.

Tabelle 11: Calprotectin-Werte zu Beginn und drei Monate nach der Therapie

Beurteilung von Ansprechen und Remission nach drei Monaten mit Hilfe der Calprotectin-Werte; Es wird der Median (IQR) angegeben. MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa, IBDU = Colitis indeterminata, Ansprechen = Sinken des Werts unter den Wert zur baseline, Remission = Sinken des Werts unter 250mg/l

Charakteristika	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
Calprotectin zur baseline	650 (301, 1,750)	495 (233, 1,115)	1,005 (538, 1,800)	579 (245, 1,442)
Unbekannt	230	144	73	13
Calprotectin nach 3 Monaten	300 (100, 1,085)	161 (100, 300)	497 (146, 1,540)	893 (418, 1,508)
Unbekannt	208	134	62	12

Calprotectin Beurteilung nach 3 Monaten

Charakteristika	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
Remission	7 (54%)	2 (50%)	3 (43%)	2 (100%)
Ansprechen ohne Remission	4 (31%)	2 (50%)	2 (29%)	0 (0%)
kein Ansprechen	2 (15%)	0 (0%)	2 (29%)	0 (0%)
Unbekannt	255	155	83	17

3.5 CRP

Zu Beginn der Therapie war der CRP-Wert bei beiden Gruppen ungefähr gleich erhöht (MC: median [IQR]: 9 [3, 25]; CU: median [IQR]: 8 [2, 21]). (s. Tab. 12) Im Vergleich nach drei Monaten war der CRP-Wert der MC-Patient*innen niedriger (MC: median [IQR]: 2 [1, 8]; CU: median [IQR]: 4 [1, 9]). 56% der MC- und 50% der CU- Patient*innen erreichten nach drei Monaten eine CRP-Remission.

Tabelle 12: C-reaktives Protein (CRP)-Werte zu Beginn und drei Monate nach Beginn der Therapie

Beurteilung von Ansprechen und Remission nach drei Monaten mit Hilfe der CRP-Werte
Es wird der Median (IQR) angegeben. MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa, IBDU = Colitis indeterminata, Ansprechen = Sinken des Werts unter den Wert zur baseline, Remission = Sinken des Werts unter 5mg/l

Charakteristika	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
CRP zur baseline	9 (3, 23)	9 (3, 25)	8 (2, 21)	8 (3, 14)
Unbekannt	9	7	2	0
CRP nach 3 Monaten	2 (1, 8)	2 (1, 8)	4 (1, 9)	5 (1, 8)
Unbekannt	44	28	10	6
CRP Beurteilung nach 3 Monaten				
Remission	69 (52%)	44 (56%)	24 (50%)	1 (14%)
Ansprechen ohne Remission	41 (31%)	21 (27%)	15 (31%)	5 (71%)
Kein Ansprechen	23 (17%)	13 (17%)	9 (19%)	1 (14%)

Charakteristika	Gesamt N = 268	MC N = 159	CU N = 90	IBDU N = 19
Unbekannt	135	81	42	12

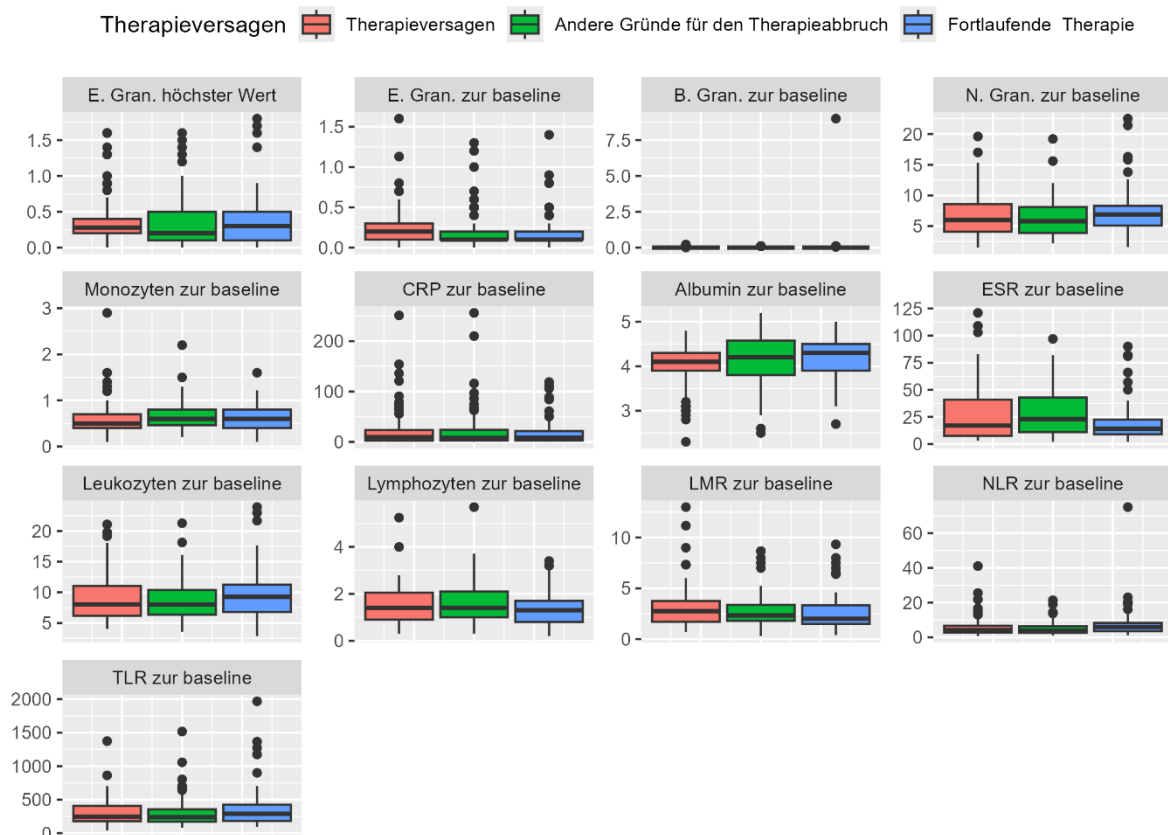
3.6 Unterschiede in Blutparametern bei Patient*innen mit und ohne Therapieversagen

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob sich Laborwerte zu Beginn der Therapie bei Patient*innen mit und ohne späteres Therapieversagen unterscheiden.

Diese Auswertung zeigte, dass MC-Patient*innen, bei denen es zu einem Therapieversagen kam, eine signifikant niedrigere NLR zu Beginn der Therapie aufwiesen (median [IQR]: 3.8 [3.0,5.5] vs. 6.1 [3.7,8.7] $p = 0.005$). (s. Tab. 13) (Graphik 9)

Es konnten bei den anderen Laborwerten und in der CU-Gruppe keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Die Ergebnisse für die CU-Gruppe sind nicht dargestellt.

Boxplots der Blutparameter



Graphik 9: Box plots der Blutparameter zur baseline in der Gesamtpopulation

Unterteilt in: Weiterhin in Behandlung (rot), Abbruch der Therapie aus anderen Gründen (grün) und Therapieversagen (blau); E. Gran = eosinophile Granulozyten, N. Gran = neutrophile Granulozyten, B. Gran = basophile Granulozyten, CRP = C-reaktives Protein, ESR = Erythrozytensedimentationsrate, LMR = Verhältnis von Lymphozyten zu Monozyten, NLR = Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten, TLR = Verhältnis von Thrombozyten zu Lymphozyten.

*Tabelle 13: Mediane der Blutwerte von Patient*innen mit Weiterführung der Behandlung, Therapieversagen und Therapieabbruch aus anderen Gründen in der MC-Gruppe (n=159)*
Zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. E. Gran = eosinophile Granulozyten, B. Gran = basophile Granulozyten, N. Gran. = neutrophile Granulozyten, CRP = C-reaktives Protein, ESR = Erythrozytensedimentationsrate, ¹ Median (25%,75%), ² Kruskal-Wallis-Test

Biomarker	N	Fortlaufende Therapie N = 53 ¹	Andere Gründe für den Abbruch N = 70 ¹	Therapieversagen N = 36 ¹	p-Wert
E. Gran. höchster Wert	154	0.20 (0.10,0.40)	0.20 (0.10,0.30)	0.20 (0.13,0.30)	0.7 ²
E. Gran. zur baseline	140	0.10 (0.10,0.20)	0.10 (0.10,0.20)	0.20 (0.10,0.20)	0.3 ²
B. Gran. zur baseline	140	0.00 (0.00,0.00)	0.00 (0.00,0.00)	0.00 (0.00,0.00)	0.5 ²
N. Gran. zur baseline	140	6.90 (4.90,8.48)	5.85 (4.10,7.95)	6.05 (4.55,8.53)	0.2 ²
Monozyten zur baseline	140	0.60 (0.50,0.80)	0.60 (0.40,0.80)	0.60 (0.40,0.78)	0.8 ²
CRP zur baseline	152	9 (4,22)	8 (3,25)	15 (4,48)	0.3 ²
Albumin zur baseline	143	4.25 (3.93,4.50)	4.20 (3.90,4.60)	4.10 (3.85,4.25)	0.2 ²
ESR zur baseline	95	13 (9,21)	21 (10,45)	21 (7,48)	0.4 ²
Leukozyten zur baseline	155	9.4 (6.8,12.1)	8.0 (6.2,10.3)	8.9 (6.5,10.5)	0.2 ²
Lymphozyten zur baseline	140	1.20 (0.80,1.73)	1.40 (1.10,2.10)	1.20 (1.03,1.90)	0.14 ²
Verhältnis Lymphozyten/Monozyten zur baseline	zur 140	1.88 (1.36,2.64)	2.45 (1.75,3.36)	2.75 (1.50,3.74)	0.051 ²
Verhältnis N.Gran./Lymphozyten zur baseline	140	6.1 (3.7,8.7)	3.8 (2.6,6.5)	3.8 (3.0,5.5)	0.005²

Biomarker	N	Fortlaufende Therapie N = 53 ¹	Andere Gründe für den Abbruch N = 70 ¹	Therapieversagen N = 36 ¹	p-Wert
Verhältnis Thrombozyten/Lymphozyten zur baseline	136	291 (198,384)	231 (165,343)	244 (194,366)	0.2 ²

3.7 CRP-Remission nach drei Monaten

Hier wurde untersucht ob Laborwerte zu Beginn der Therapie mit einer CRP-Remission nach drei Monaten zusammenhängen.

Die Auswertung zeigte, dass eine Remission in der MC-Gruppe mit niedrigeren CRP-Werten (median [IQR]: 12 [9,28] vs. 23 [15,56], p = 0.010), niedrigerer Thrombozyten Anzahl (median [IQR]: 321 [267,395] vs. 395 [352,465], p = 0.002), niedrigerer NLR (median [IQR]: 3.7 [2.6,6.5] vs. 6.2 [3.9,9.2], p = 0.016) und TLR (median [IQR]: 207 [143,294] vs. 314 [249,509], p<0.001) einherging. (s Tab. 14) Höhere Lymphozyten Zahlen (median [IQR]: 1.60 [1.20,2.15] vs. 1.15 [0.90,1.48], p = 0.017) und höhere Albumin-Werte (median [IQR]: 4.30 [3.98,4.50] vs. 4.00 [3.63,4.20], p = 0.003) sind ebenfalls mit einer Remission bei MC-Patient*innen assoziiert.

Es konnten bei den anderen Laborwerten und in der gesamten CU-Gruppe keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen den Blutparametern zu Beginn der Therapie und dem Ansprechen auf die Behandlung und einer Remission, definiert durch die CRP Werte nach drei Monaten

Zur Bestimmung von signifikanten Unterschieden wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet.

E. Gran = eosinophile Granulozyten, B. Gran = basophile Granulozyten, N. Gran. = neutrophile Granulozyten, CRP = C-reaktives Protein, ESR = Erythrozytensedimentationsrate

MC = Morbus Crohn, CU = Colitis Ulcerosa, ¹ Median (25%,75%), ² Wilcoxon Rangsummentest

Biomarker	MC, N = 78			CU, N = 48		
	Remission N = 44 ¹	Keine Remission N = 34 ¹	p- Wert	Remission N = 24 ¹	Keine Remission N = 24 ¹	p- Wert
E. Gran. höchster Wert	0.20 (0.13,0.40)	0.20 (0.10,0.48)	0.9 ²	0.30 (0.20,0.53)	0.30 (0.10,0.80)	0.9 ²
E. Gran. zur baseline	0.10 (0.10,0.20)	0.10 (0.10,0.28)	0.8 ²	0.10 (0.10,0.30)	0.20 (0.00,0.30)	0.8 ²
B. Gran. zur baseline	0.00 (0.00,0.00)	0.00 (0.00,0.00)	0.7 ²	0.00 (0.00,0.10)	0.00 (0.00,0.00)	0.4 ²
N. Gran. zur baseline	6.3 (4.7,8.2)	6.8 (5.3,9.0)	0.4 ²	6.9 (5.0,7.7)	6.3 (4.6,9.6)	0.8 ²
Monozyten zur baseline	0.60 (0.50,0.80)	0.60 (0.40,0.98)	0.7 ²	0.55 (0.40,0.80)	0.60 (0.50,0.80)	0.3 ²
CRP zur baseline	12 (9,28)	23 (15,56)	0.010 ²	14 (9,26)	19 (12,48)	0.3 ²
Albumin zur baseline	4.30 (3.98,4.50)	4.00 (3.63,4.20)	0.003 ²	3.90 (3.65,4.30)	3.90 (3.73,4.20)	0.6 ²
ESR zur baseline	15 (10,46)	28 (20,51)	0.10 ²	34 (22,52)	23 (12,26)	0.15 ²
Leukozyten zur baseline	8.4 (6.9,11.6)	8.6 (6.5,11.3)	0.9 ²	8.9 (7.4,10.7)	9.3 (6.4,12.5)	0.8 ²
Lymphozyten zur baseline	1.60 (1.20,2.15)	1.15 (0.90,1.48)	0.017 ²	1.40 (1.00,1.73)	1.50 (0.90,1.60)	>0.9 ²
Thrombozyten zur baseline	321 (267,395)	395 (352,465)	0.002 ²	383 (311,463)	359 (302,467)	0.8 ²
Verhältnis Lymphozyten/Monozyten zur baseline	2.57 (1.76,3.69)	1.85 (1.20,2.92)	0.052 ²	3.17 (1.84,3.88)	2.00 (1.80,2.80)	0.12 ²
Verhältnis N. Gran./Lymphozyten zur baseline	3.7 (2.6,6.5)	6.2 (3.9,9.2)	0.016 ²	5.3 (3.1,7.5)	4.2 (3.6,6.4)	0.8 ²
Verhältnis Thrombozyten/Lymphozyten zur baseline	207 (143,294)	314 (249,509)	<0.001 ²	296 (176,426)	273 (183,439)	0.8 ²

3.8 Rangkorrelationen nach Spearman

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte eine negative Korrelation zwischen der Dauer der Therapiepersistenz und Calprotectin zur baseline ($\rho = -0.39$, $p < 0.05$).

Es konnten in Korrelationsanalysen keine Zusammenhänge zwischen E. Gran. zur baseline oder dem höchsten Wert der E. Gran. vor baseline und Therapiepersistenz, CRP zur baseline,

Calprotectin zur baseline, Dauer (Monate) von Diagnose bis erste Anti-TNF-Antikörper oder Score Ergebnisse nach drei oder zwölf Monaten nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse aus den Rangkorrelationen werden nicht tabellarisch dargestellt.

3.9 Regressionsanalysen

Es wurde eine univariable und adjustierte Regressionsanalyse zur CRP-Remission nach drei Monaten in der MC-Gruppe durchgeführt, um die signifikanten Ergebnisse, die bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen den Blutparameter zur baseline und einer CRP-Remission entdeckt wurden, zu verifizieren.

Dabei ließ sich nachweisen, dass sowohl in der univariablen als auch in der adjustierten Regressionsanalyse die Zusammenhänge zwischen CRP-Remission nach drei Monaten und Thrombozyten zur baseline (univariabel: KI [2.01, 65.0] p = 0.008; adjustiert: KI [1.66, 346] p = 0.028), NLR zur baseline (univariabel: KI [1.05, 5.15] p = 0.045; adjustiert: KI [1.19, 9.76] p = 0.028) und TLR zur baseline (univariabel: KI [1.82, 13.9] p = 0.003; adjustiert: KI [1.41, 18.8] p = 0.018) signifikant waren.

Tabelle 15: Univariable und adjustierte lineare Regression für die C-reaktives Protein (CRP) -Remission nach drei Monaten in der Morbus Crohn-Gruppe

Remission = Sinken des CRP-Werts unter 5mg/l, NLR = Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten, TLR = Verhältnis von Thrombozyten zu Lymphozyten, OR= Odds Ration, KI = Konfidenzintervall

Characteristika	univariabel				adjustiert			
	N	OR	95% KI	p-Wert	N	OR	95% KI	p-Wert
log Thrombozyten zur Baseline	74	10.1	2.01, 65.0	0.008	61	19.0	1.66, 346	0.028
log NLR zur baseline	69	2.24	1.05, 5.15	0.045	59	3.18	1.19, 9.76	0.028
log TLR zur baseline	67	4.65	1.82, 13.9	0.003	57	4.62	1.41, 18.8	0.018

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

CED sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die durch wiederkehrende oder anhaltende Entzündungen gekennzeichnet sind. In den letzten Jahrzehnten hat die Inzidenz von CED, insbesondere in westlichen Ländern, zugenommen. Die genaue Ursache von CED ist noch weitestgehend unbekannt. Es wird aber vermutet, dass eine Kombination aus genetischer Prädisposition, Umwelteinflüssen, individuellem Darmmikrobiom und intestinaler Immunantwort die Krankheit verursacht.

Anti-TNF-Antikörper sind eine etablierte therapeutische Option bei CED. Dennoch spricht etwa ein Drittel der Patient*innen mit CED entweder nicht auf die Therapie an, erfährt einen Verlust der Wirksamkeit nach anfänglicher klinischer Besserung oder berichtet über eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie. Prädiktive Biomarker könnten dabei helfen, die klinische Entscheidungsfindung zu verbessern, indem sie Patient*innen identifizieren, die potenziell von einer alternativen Behandlungsstrategie profitieren könnten. Bisher fand sich allerdings noch kein im Alltag einsetzbarer Marker.

Ziel dieser Studie war es, einen Biomarker aus dem Differentialblutbild zu identifizieren, welcher vor der Therapie im Routinelabor erhoben werden kann und mit dem das Therapieansprechen oder die Behandlungspersistenz assoziiert ist. Ein besonderes Augenmerk wurde auf den höchsten E. Gran. Wert vor Beginn der Therapie, E. Gran Wert zur baseline, das Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten, das Verhältnis von Thrombozyten zu Lymphozyten und das Verhältnis von Lymphozyten zu Monozyten gelegt.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass Patient*innen mit MC, bei denen es zu einem Therapieversagen gekommen ist, eine signifikant niedrigere NLR zu Beginn der Therapie aufwiesen. Die Korrelationsanalyse von Blutparametern mit der CRP-Remission zeigte bei MC-Patient*innen eine negative Korrelation zwischen Remission zu Monat 3 und CRP-Wert, Thrombozyten, NLR und TLR zur Baseline. Lymphozyten-Anzahl und Albumin korrelierten positiv mit einer CRP Remission zu Monat 3.

Kaplan-Meier-Analysen deuteten auf einen Zusammenhang zwischen Therapieversagen im Behandlungsverlauf und der Höhe der E. Gran. zur baseline und auf einen Zusammenhang zwischen höherer NLR zur baseline und Therapiepersistenz hin.

Bei der univariablen und adjustierten Regressionsanalyse zur CRP Remission nach drei Monaten in der MC-Gruppe wurden signifikante Korrelationen zwischen Remission und Thrombozyten zur baseline, NLR zur baseline und TLR zur baseline entdeckt.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Die CU-Gruppe war mit 90 Patient*innen deutlich kleiner als die MC-Gruppe (159 Personen).

Dadurch ist die MC-Gruppe in den Analysen stärker gewichtet worden und trägt dazu bei, dass die statistische Aussagekraft für die CU-Gruppe geringer wurde und weniger statistisch signifikante Ergebnissen gefunden werden konnten. Zudem führt die Ungleichheit der Gruppengrößen zu einer verminderten Vergleichbarkeit beider Gruppen.

Die Patient*innenkohorte war mit einem Median von 33 Jahren jung, aber einer CED Kohorte entsprechend. Die Erkrankung war bei den meisten MC-Patient*innen ileokolisch gelegen und vom penetrierend/fistulierendem Phänotyp. In der CU-Gruppe dominierte die Pankolitis. Dies deutet auf eine ausgedehnte Erkrankung und hohe Entzündungslast in beiden Gruppen hin und ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert.(48, 58)

Ein weiterer Faktor, der für eine schwere Krankheitsaktivität in der untersuchten Kohorte spricht, ist, dass viele Patient*innen zu Beginn der Anti-TNF-Antikörper Therapie auch mit Immunsuppressiva oder Steroiden behandelt wurden. Interaktionen zwischen den Medikamenten und den untersuchten Biomarkern könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Es ist bekannt, dass Steroide die Anzahl der neutrophilen Granulozyten im Blut erhöhen und somit auch die NLR beeinflussen können.(78) Auch Azathioprin kann durch eine Beeinträchtigung der Knochenmarkszellen zu Veränderungen des Blutbildes führen. Beispielsweise wird es mit Leukopenien, Thrombozytopenien oder Anämien in Zusammenhang gebracht.(79) Diese mögliche Verzerrung der Ergebnisse musste, aufgrund von sonst zu kleinen Fallzahlen, in Kauf genommen werden.

Trotz allem wird durch die Inklusion dieser Patient*innen die klinische Realität besser widerspiegelt.

Neben dieser Studie gibt es weitere Studien, die nach ähnlichen prognostischen Biomarkern gesucht haben, sodass diese zum Vergleich geeignet sind.

Die Studie von Xu et al. zeigte, dass Patient*innen mit aktiver CU signifikant höhere Monozytenzahlen, CRP-Werte und verringerte Lymphozytenzahlen und LMR als Patient*innen mit inaktiver CU hatten.

MC-Patient*innen mit einer aktiven Erkrankung hatten signifikant höhere Werte von Neutrophilen, Monozyten, NLR, CRP, Fibrinogen und niedrigere Werte von LMR.(73)

Die Studien von Bertani et al. zeigte, dass CU-Patient*innen, die nach 54 Wochen Therapie eine Mukosaheilung erreichten, niedrigere NLR- und PLR-Werte aufwiesen als Patient*innen ohne Mukosaheilung. Ähnliche Ergebnisse wurden nach acht Wochen Therapie erzielt.

Außerdem hatten CU-Patient*innen, die bei der endoskopischen Untersuchung zu Beginn der Behandlung ein aktives Ulkus aufwiesen, höhere NLR- und PLR-Werte als Patient*innen, bei denen keine Ulcera festgestellt wurde.(74)

Die Studie von Click et al. zeigte, dass eine periphere Eosinophilie mit einer extensiven Kolitis und kürzerer Krankheitsdauer bei CU-Patient*innen korreliert. Über den Beobachtungszeitraum von sechs Jahren wiesen Patient*innen mit peripherer Eosinophilie eine aktivere Erkrankung und höhere CRP-Werte auf und benötigten aggressivere medizinische Therapie und CU-Patient*innen schneller eine Kolektomie. Bei Patient*innen mit peripherer Eosinophilie war die Zeit bis zur nächsten Hospitalisierung sowohl bei CU als auch bei MC signifikant kürzer. Die Neudiagnostizierte CU mit peripherer Eosinophilie war mit einem erhöhten Bedarf an Steroiden und Anti-TNF-Antikörpern verbunden.(72)

Im Vergleich zu unserer Studie war die Studie von Click et al. mit einer Fallzahl von 2066 (1148 MC- und 725 CU-Patient*innen) deutlich größer als unsere Kohorte. Hingegen waren die Studien von Xu et al. und Bertani et al. mit insgesamt 215 (141 MC- und 73 CU-Patient*innen) und 88 (nur CU-Patient*innen) Patient*innen etwas kleiner.

Während in der Studie von Click et al. beide Geschlechter ungefähr gleich verteilt waren, dominierte in den anderen beiden das männliche Geschlecht.

Die Patient*innen in der Studie von Xu et al. waren im Median ungefähr gleich alt wie die Patient*innen aus unserer Studie, die Patient*Innen aus den anderen beiden Studien waren im Median ungefähr 10 Jahre älter.

Die Erkrankungsausbreitung war in der Studie von Click et al., ebenfalls, wie bei unserer Studie, bei den meisten MC-Patient*innen ileokolisch, unterschied sich aber darin, dass der Phänotyp bei den meisten MC-Patient*innen nicht penetrierend/nicht stenosierend war. In der CU-Gruppe dominierte in allen, hier verglichenen, Studien die Pankolitis.

Um die Krankheitsaktivität zu messen haben Xu et al. den Truelove and Witts Score für CU und den HBI für MC verwendet, wobei eine aktive MC-Erkrankung als ein Wert von über vier und eine Remission als ein Wert von höchstens vier definiert wurde. Eine aktive CU

wurde als moderates oder schweres Krankheitsbild nach dem Truelove and Witts Score betrachtet, während die Remissionsphase als leichtes Krankheitsbild definiert wurde.

Bertani et al. definierten Mukosaheilung als einen Mayo-Endoscopic-Score von höchstens eins und die klinische Remission ebenfalls als einem Wert von höchstens eins im partial Mayo Score.

Click et al. teilten die Patient*innen mit Hilfe von high sensitivity CRP (erhöht $\hat{=}$ ≥ 0.74 mg/dl) und ESR (erhöht $\hat{=}$ >20 mm/h) in eine Gruppe mit erhöhten und normalen Werten ein. Des Weiteren wurde der HBI für MC und der Ulcerative-Colitis-Activity-Index für CU verwendet, um die Krankheitsaktivität zu beurteilen.

Der Beobachtungszeitraum von Click et al. ist von Beginn der Datenerhebung bis zum Ende des follow-up (maximal fünf Jahre). Bertani definiert drei Beobachtungszeitpunkte einmal zu Beginn und dann jeweils nach sechs und zwölf Monaten. In der Studie von Xu et al. wurden die Patient*innen für ein Jahr prospektiv beobachtet.

Patient*innen, die mit Immunsuppressiva oder Steroide ≥ 20 mg behandelt wurden, wurden von Bertani et al. exkludiert. Xu et al. exkludierten Patient*innen die mit Steroiden behandelt wurden.

Wie in unserer Studie ist Infliximab der am meisten vertretene Anti-TNF-Antikörper. Anders als in den genannten Studien wurden in unserer Studie IBDU-Patient*innen ebenfalls mit eingeschlossen, wobei durch die geringe Gruppengröße keine Subanalysen möglich waren.

Das Patient*innenkollektiv unserer Studie ist grundsätzlich vergleichbar mit den anderen Studien, wobei einige Studien Patient*innen mit Immunsuppressiva- und Steroidgabe zu Beginn exkludiert haben. Außerdem wurden teilweise unterschiedliche Scores verwendet, die nur teilweise miteinander vergleichbar sind.

Bei der statistischen Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen NLR, TLR und Remission in der MC-Gruppe nachgewiesen werden. In der Kaplan-Meier Analyse zeigte sich in der Gesamtpopulation ein Zusammenhang zwischen NLR und Therapiepersistenz. Die Studie von Bertani et al. zeigte ähnliche Ergebnisse für Patient*innen mit CU. Bedingt durch die kleinere Gruppengröße der CU-Patient*innen, konnte in unserer Studie in dieser Gruppe kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Im Vergleich war die CU-Gruppe in dieser Subanalyse mit 48 Patient*innen fast um die Hälfte kleiner als, die in der Vorstudie. Die kleinere Fallzahl der Subgruppe verringert die Power der Studie und erschwert es Effekte zu erkennen.(74)

In unserer Studie sind ein höherer Albumin-Wert und höhere Lymphozyten-Zahlen, sowie eine niedrige Thrombozyten-Zahl, mit einer Remission assoziiert. Vorstudien zeigten ähnliche Ergebnisse für die Krankheitsaktivität.(80, 81) Die Studie von Hemperly et al. beschreibt auch einen Zusammenhang zwischen niedrigen Albumin-Werte und einer geringeren Infliximab Serum-Konzentration.(82) Höhere Albumin-Werte könnten somit auch indirekt durch eine höhere Infliximab-Konzentration im Serum eine Remission fördern. Ein niedrigeres CRP zu baseline spricht für eine schwächeren Schub und würde auch die dadurch höheren Remissionsraten erklären(57)

Unerwartet war das Ergebnis, dass das Therapieversagen bei MC-Patient*innen mit einer niedrigeren NLR zur baseline assoziiert ist.

Dieses Ergebnis widerspricht den Ergebnissen der Analyse der Korrelation von Blutparametern mit einer CRP-Remission und auch den Ergebnissen der Studie von Bertani et al.(74)

In einer Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich, dass das Therapieversagen in Zusammenhang mit der Höhe der E. Gran steht. In der Studie von Click et al. war eine periphere Eosinophilie mit einem erhöhten Risiko für schwerere Verläufe assoziiert. Die Ergebnisse lassen sich aber nicht direkt mit unseren Vergleichen da sich die Studien in der Gruppeneinteilung unterscheiden:

In unserer Studie wurden die Gruppen basierend auf sehr niedrigen bis sehr hohen Eosinophilen-Werten eingeteilt: von $-\infty$ bis $0.001(10^9/l)$, 0.001 bis $0.1(10^9/l)$, und 0.1 bis $\infty(10^9/l)$.

In der Studie von Click et al. wurden die Gruppen in den Bereichen $0.41-1.5(10^9/l)$, $1.5-5(10^9/l)$ und $>5(10^9/l)$ festgelegt. Diese Intervalle orientieren sich stärker an üblichen klinischen Normwerten.

Durch unsere Einteilung konnten wir niedrige E.Gran-Werte im klinischen Normbereich untersuchen. Die Vergleichbarkeit mit der Studie von Click et al. ist dadurch eingeschränkt. Ein Zusammenhang zwischen dem höchsten vor baseline gemessenen E.Gran-Wert und der Krankheitsaktivität oder dem Therapieansprechen konnten wir nicht nachweisen.(72)

4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Zur Durchführung dieser Studie wurde auf teilweise bereits vorhandene Daten zurückgegriffen. Dies hatte den Nachteil, dass nicht für alle Patient*innen alle benötigten Informationen vorhanden waren und auch nicht nacherhoben werden konnten. Dies führte

zu geringeren Fallzahlen bei Subanalysen. Es fehlten vor allem Patient*innen-Daten bei der Analyse von Zusammenhängen zwischen den Score-Ergebnissen und den Blutparametern und in CU-Gruppe bei der Beurteilung der biochemischen Remission nach drei Monaten Subanalysen mit Calprotectin waren aufgrund von zu kleinen Fallzahlen nicht möglich.

Die Scores wurden auf Basis von vorhandenen Arztbriefen und Fragebögen berechnet. Die Arztbriefe wurden von verschiedenen Ärzten verfasst und enthielten nicht immer die benötigten Informationen. Faktoren wie z.B. Subjektive Wahrnehmung der eigenen Symptome oder vermindertes Verständnis der Fragen des Fragebogens könnten die Score-Ergebnisse verzerrt haben. Um die Vergleichbarkeit der Score-Ergebnisse zu gewähren, wurden diese immer von derselben Person berechnet.

Da eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt wurde und es zu keiner zufälligen Zuteilung zu Gruppen, wie in prospektiven randomisierten Studien, kam, war es schwieriger Kausalitäten eindeutig nachzuweisen.

Die Blutparameter, die untersucht wurden, sind nicht spezifisch für CED und reagieren auch auf andere inflammatorische Reaktion im Körper.

Die größte Stärke der Studie ist der realitätsnahe Aufbau der Studie. Die untersuchten Blutparameter sind gängig im klinischen Alltag und somit leicht zugänglich. Es wurde versucht so wenig Patient*innen wie möglich auszuschließen um Ergebnisse für eine möglichst großes Patient*innen-kollektiv zu erzielen und realitätsnahe Verhältnisse zu schaffen. Dafür mussten wir in Kauf nehmen, dass Confounder wie die Co-Medikation bestehen blieben.

4.4 Aktueller Stand der Forschung und Vorschläge für weitere Forschung

Es wurden einige genetische Marker mit dem Potenzial in Verbindung gebracht die primäre Reaktion auf biologische Therapien bei CED-Patient*innen vorherzusagen. Ein günstiges klinisches Ansprechen korrelierte positiv mit Polymorphismen in Genen wie FCGR3A, TLR4, TNFRSF1A, IFNG, IL6 und IL1B. Die meisten genetischen prädiktiven Marker stehen im Zusammenhang mit Zytokinen/Chemokinen oder deren Rezeptoren und Fc-Rezeptoren.(83)

Obwohl Calprotectin und Lactoferrin im Stuhl oft als Marker zur Beurteilung der luminalen Krankheitsaktivität betrachtet werden, scheinen Calprotectin-Werte allein nicht zuverlässig das Ansprechen auf Anti-TNF-Antikörper-Therapien vorhersagen zu können. Während

einige Studien eine Korrelation von höheren Calprotectin-Werten mit dem Ansprechen auf Anti-TNF-Antikörper gefunden haben, behaupten andere Studien das Gegenteil.(84)

Die Überwachung von Veränderungen in Blut- oder Schleimhautparametern hat sich ebenfalls als wertvoll erwiesen, um die Wirksamkeit von Anti-TNF-Antikörper-Therapien zu bewerten. Eine erfolgreiche Anti-TNF-Antikörper-Therapie führt zu einem Rückgang der TNF- α - und IFN- γ -Spiegel, was auf eine verminderte Entzündung auf Schleimhautebene hindeutet. Th17-assoziierte Zytokine wie IL-17A, IL-17B, IL-17D und IL-17F könnten ebenfalls potenzielle Kandidaten für die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit bei CED-Patient*innen sein. Dennoch bleiben die klinischen Einsatzmöglichkeiten begrenzt, und es sind weitere Validierungsstudien erforderlich.(84, 85)

Mikrobielle Marker spielen möglicherweise auch eine Rolle. Die Wechselwirkung des Darmmikrobioms mit Immunzellen beeinflusst den Schweregrad der Erkrankung und das Ansprechen gegenüber Immuntherapien. Eine höhere Vielfalt des Mikrobiom wird generell mit einem besseren Ansprechen auf Anti-TNF-Antikörper-Therapien assoziiert. Vor allem bestimmte Bakterien wie *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus bromii* und *Bifidobacterium ssp.* werden mit einem besseren Therapieansprechen in Verbindung gebracht.(84, 86)

Bei einigen Patient*innen kann die Anti-TNF-Antikörper-Therapie zur Bildung neutralisierender Anti-Drug-Antikörper führen, die mit genetischen Faktoren wie den HLA-DQA1*05- und HLA-DRB1-Allelen sowie Polymorphismen am FCGR3A-Lokus zusammenhängen. Diese Immunogenität kann die Therapieantwort entscheidend beeinflussen.(87, 88)

Die Proteomik kann wertvolle Einblicke in das Ansprechen auf eine Anti-TNF-Antikörper-Therapie, Krankheitsmechanismen und in die individuelle Patient*innenbetreuung liefern. Daher wird die Erstellung von Proteomik-Profilen erforscht, um prädiktive Biomarker für die Überwachung oder das therapeutische Ansprechen zu ermitteln.(89)

Ein Verlust der Wirksamkeit der Anti-TNF-Antikörper-Therapie könnte auch durch eine erhöhte Aktivität von Matrixmetalloproteinasen verursacht werden. Da sie die Anti-TNF-Antikörper abbauen, und dadurch die Clearance von TNF-Anti-TNF-Komplexen verstärkt werden. Diese Matrixmetalloproteinasen und auch Mikro-RNAs, die eine Rolle in der proinflammatorischen Zytokinproduktion und den Entzündungsprozessen bei CED spielen, werden ebenfalls als neue potenzielle Biomarker zur Vorhersage der Therapieantwort bei CED-Patient*innen untersucht.(84, 90)

Die Ergebnisse unserer Studie liefern Laborparameter, die mit prädiktiven Eigenschaften für das Ansprechen von CED-Patient*innen auf Anti-TNF-Antikörper assoziiert sein könnten, wenngleich die Signale schwach sind und die Relevanz in der klinischen Praxis gering zu sein scheinen.

Obwohl der Einsatz von Labor-Biomarkern das Potenzial hat, die Bewertung und individuelle Anpassung der Anti-TNF-Antikörper-Therapie bei CED zu verbessern, befindet sich die Suche nach prädiktiven Biomarkern noch in der Anfangsphase. Es ist weitere Forschung nötig, um Ergebnisse, wie die in dieser Studie herausgefundenen Assoziationen, zu replizieren und zu verifizieren. Es könnten große multizentrischen prospektiven Studien durchgeführt werden, die darauf abzielen, prädiktive Biomarker zu identifizieren. Prospektive Ansätze bieten die Möglichkeit, Einflussfaktoren wie Begleittherapien und klinische Variabilität gezielter zu kontrollieren, um klare Ursache-Wirkungs-Beziehungen zu identifizieren. Eine größere Fallzahl würde zu einer höheren statistischen Power und präziseren Ergebnissen mit kleineren Konfidenzintervallen führen und Subgruppenanalysen ermöglichen.

Grenzwerte für die Biomarker würden es ermöglichen genauere Aussagen über das Therapieansprechen zu treffen und die Biomarker praktikabler für den klinischen Alltag machen.

Dennoch weisen viele der identifizierten Biomarker in erster Linie auf eine allgemeine Entzündung hin und sind nicht spezifisch für CED. Wahrscheinlich wird das Ansprechen auf Anti-TNF-Antikörper von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, darunter krankheitsbezogene Merkmale, biochemische Marker, Genetik, mikrobielle Zusammensetzung, Stoffwechselfaktoren und lokale Schleimhautbedingungen. Dies könnte der Grund sein, dass keiner der identifizierten Biomarker in die klinische Routinepraxis als endgültiges Instrument für personalisierte Behandlungsansätze aufgenommen wurde. Die Rolle dieser Faktoren benötigt ebenfalls weiterer Forschung um dem Ziel der individualisierten Medizin für CED-Patient*innen näher zu kommen.(84, 91)

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende retrospektive Analyse zeigt, dass bestimmte Differentialblutbildparameter, insbesondere die NLR, zwar mit dem Outcome einer Anti-TNF-Antikörpertherapie assoziiert sein können aber sich wohl nicht als prädiktive Marker für das Ansprechen auf Anti-TNF-Antikörper Therapien bei CED Patient*innen eignen. Zukünftige, prospektive

Studien sind notwendig, um die Biomarkersuche weiter voranzutreiben und es ist anzunehmen, dass die Kombination mehrere Faktoren zielführender ist, als einzelne Parameter zu untersuchen.

Diese Arbeit leistet einen Beitrag dazu bei, dem Ziel der Entwicklung zuverlässiger prädiktiver Biomarker näher zu kommen. Mehr Forschung in diesem Bereich könnte eine personalisierte Therapie für Patient*innen mit CED ermöglichen und so zu besseren Behandlungsergebnissen und damit auch zu mehr Lebensqualität führen.

Literaturverzeichnis

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Sattorp N, Möckel M, Siegmund B, et al. *Harrisons Innere Medizin / J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper [und 3 weiteren] ; deutsche Ausgabe* herausgegeben von: N. Sattorp, M. Möckel, B. Siegmund, M. Dietel. 20. Auflage ed. New York: Mc Graw Hill Education; 2020.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
3. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
4. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57(9):1185-91.
5. 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.
6. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91-9.
7. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(1).
8. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2006;41(1):10-6.
9. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350-9.
10. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):196-202.
11. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(4):309-15.
12. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
13. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687-92.
14. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1451-9.
15. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2412-9.
16. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29(7):990-6.
17. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):224-34.

18. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:7247238.
19. Kucharzik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(11):1068-83.
20. Yamamoto S, Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect.* 2009;11(12):912-8.
21. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1738-47.
22. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:759-95.
23. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1-10.
24. Nishino K, Nishida A, Inoue R, Kawada Y, Ohno M, Sakai S, et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018;53(1):95-106.
25. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(7):440-52.
26. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60(5):631-7.
27. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, et al. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):479-86.
28. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(3):390-400.
29. Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):331-45.
30. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2008;134(2):577-94.
31. Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am.* 2007;87(3):681-96.
32. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sanchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2).
33. Berin MC, Li H, Sperber K. Antibody-mediated antigen sampling across intestinal epithelial barriers. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1072:253-61.
34. Danese S. Immune and nonimmune components orchestrate the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300(5):G716-22.
35. Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, Newcombe RG, Williams GT, Allen A, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut.* 1994;35(3):353-9.
36. Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, Jagielowicz M, Aulicino A, Lagerholm C, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature.* 2019;567(7746):49-55.

37. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(1):2-13.
38. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2008;57(12):1682-9.
39. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician.* 2011;84(12):1365-75.
40. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut.* 2006;55 Suppl 1(Suppl 1):i1-15.
41. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1518-32.
42. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;122(4):875-80.
43. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med.* 2010;42(2):97-114.
44. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25.
45. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1461-3.
46. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-605.
47. Cui Y, Lu SY, Xu J, Peng YS, Miao Q, Wang XQ, et al. Microscopic features of small bowel mucosa of patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):232.
48. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4-22.
49. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
50. [Updated S3-Guideline Colitis ulcerosa. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - AWMF Registry 021/009]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(9):1087-169.
51. Yamamoto-Furusho JK, Gutierrez-Grobe Y, Lopez-Gomez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramirez JL, Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerosa Cronica I. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2018;83(2):144-67.
52. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician.* 2013;87(10):699-705.
53. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2007;76(9):1323-30.
54. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):965-90.

55. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). *Z Gastroenterol.* 2024;62(5):769-858.
56. Reinshagen M, Folsch UR. [Extraintestinal manifestations in ulcerative colitis]. *Z Gastroenterol.* 2004;42(9):1024-8.
57. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-64.
58. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012;380(9853):1606-19.
59. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(4):304-10.
60. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(4):357-63.
61. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):671-88.
62. 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. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-6.
63. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignass A, Ehehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (Version 4.1) – living guideline. *Z Gastroenterol.* 2024;62(8):1229-318.
64. Cockburn E, Kamal S, Chan A, Rao V, Liu T, Huang JY, et al. Crohn's disease: an update. *Clin Med (Lond).* 2023;23(6):549-57.
65. Gottlieb AB. Tumor necrosis factor blockade: mechanism of action. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2007;12(1):1-4.
66. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *StatPearls. Treasure Island (FL)2024.*
67. Blesl A, Binder L, Hogenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, et al. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(5):667-77.
68. Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients With Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *J Crohns Colitis.* 2020;14(5):694-709.
69. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R, Domenech E, Pouillon L, Siegmund B, et al. Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211059954.
70. Li J, Xu M, Qian W, Ling F, Chen Y, Li S, et al. Clinical value of fecal calprotectin for evaluating disease activity in patients with Crohn's disease. *Front Physiol.* 2023;14:1186665.
71. Cherfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1769-75.

72. Click B, Anderson AM, Koutroubakis IE, Rivers CR, Babichenko D, Machicado JD, et al. Peripheral Eosinophilia in Patients With Inflammatory Bowel Disease Defines an Aggressive Disease Phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1849-58.
73. Xu M, Cen M, Chen X, Chen H, Liu X, Cao Q. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6517549.
74. Bertani L, Rossari F, Barberio B, Demarzo MG, Tapete G, Albano E, et al. Novel Prognostic Biomarkers of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Patients Treated With Anti-TNF: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(10):1579-87.
75. Ishida N, Asai Y, Miyazu T, Tamura S, Tani S, Yamade M, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is a short-term predictive marker of ulcerative colitis after induction of advanced therapy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022;10:goac025.
76. Ollech JE, Normatov I, Peleg N, Wang J, Patel SA, Rai V, et al. Effectiveness of Ustekinumab Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(1):104-10.
77. Klinische Scores: Mediscope; [updated 26.01.2010. Available from: https://www.gastro.medline.ch/Services/Tools/Klinische_Scores/Klinische_Scores_Gastroenterologie_Diagnose_Aktivitaet_Prognose.php.
78. Nakagawa M, Terashima T, D'Yachkova Y, Bondy GP, Hogg JC, van Eeden SF. Glucocorticoid-induced granulocytosis: contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes. *Circulation*. 1998;98(21):2307-13.
79. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
80. Galijasevic M, Dervisevic A, Fajkic A, Avdagic N, Suljevic D. Platelet Mass Index and Other Platelet Parameters in the Assessment of Inflammatory Bowel Diseases Activity. *Curr Health Sci J*. 2021;47(4):566-74.
81. Miranda-Garcia P, Chaparro M, Gisbert JP. Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(8):508-15.
82. Hemperly A, Vande Castele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):929-42.
83. Bek S, Nielsen JV, Bojesen AB, Franke A, Bank S, Vogel U, et al. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):554-67.
84. Kumar M, Murugesan S, Ibrahim N, Elawad M, Al Khodor S. Predictive biomarkers for anti-TNF alpha therapy in IBD patients. *J Transl Med*. 2024;22(1):284.
85. Gisbert JP, Chaparro M. Clinical Usefulness of Proteomics in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):374-84.
86. Kumar M, Garand M, Al Khodor S. Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine. *J Transl Med*. 2019;17(1):419.
87. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):189-99.
88. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):211-5.

89. Kalla R, Adams AT, Bergemalm D, Vatn S, Kennedy NA, Ricanek P, et al. Serum proteomic profiling at diagnosis predicts clinical course, and need for intensification of treatment in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(5):699-708.
90. Jung H, Kim JS, Lee KH, Tizaoui K, Terrazzino S, Cargnin S, et al. Roles of microRNAs in inflammatory bowel disease. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2112-23.
91. Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, et al. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13).