

Diplomarbeit

Wirkverlust von Biologika bei Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED): Rolle von Antikörpern gegen Biologika und Wirkstoffspiegel

eingereicht von

Franz Kelz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie**

unter der Anleitung von

OA Dr. med. univ. Jörg Jahnel

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

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 30.9.2015

Franz Kelz eh.

Danksagungen

Die Entstehung dieser Diplomarbeit und somit der Abschluss meines Studiums ist nicht allein mein Verdienst. Viele haben mich Zeit meines Studiums unterstützt und begleitet. Ihnen allen möchte ich hier „Danke!“ sagen.

Allen voran möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer OA. Dr. Jörg Jähnel bedanken, ohne dessen Eifer und umfassende Betreuung die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Durch seine Erfahrung, seine Anleitung und sein Fachwissen war er während des gesamten Entstehungsprozesses eine große Stütze für mich. Außerdem möchte ich ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer danken, der sich freundlicherweise dazu bereit erklärt hat, diese Arbeit als Zweitbetreuer mitzutragen und mit Rat und Tat zu unterstützen.

Des Weiteren möchte ich mich noch bei für die Unterstützung und gelungene Zusammenarbeit bei Primar Dr. Gerhard Reicht vom Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eggenberg und OA Univ.-Doz. Dr. Heimo Wenzl bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich natürlich noch bei meiner Familie und Freunden bedanken, die mich während des gesamten Studiums in jeder erdenklichen Weise unterstützt haben und meinen Abschluss erst möglich gemacht haben. Im Speziellen möchte ich meinen Eltern, Brüdern und meiner Freundin danken. Ohne eure Geduld und Unterstützung wäre ich nicht, wo und wer ich heute bin. Danke!

Zusammenfassung

Einleitung: Die medikamentöse Therapie von Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wurde durch monoklonale Antikörper gegen den Tumor Nekrose Faktor α (sog. TNF- α -Blockern, Infliximab (IFX), Adalimumab (AAA)) revolutioniert. Allerdings treten unvorhergesehene Wirkungsverluste (Loss of response (LOR)) auf. Wir charakterisierten die PatientInnen mit LOR und untersuchten einen Zusammenhang zwischen dem LOR und dem Wirkstoff-Spiegel im Blut bzw. dem Auftreten von Antikörpern gegen TNF- α -Blocker (antidrug-antibodies: ADA). Schließlich versuchten wir, aus den Ergebnissen einen Algorithmus für die Interpretation der bestimmten ADA-Konzentrationen, Wirkstoffspiegel und dem klinischen Bild abzuleiten.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden 187 sowohl adulte als auch pädiatrische PatientInnen mit CED unter TNF- α -Blockertherapie eingeschlossen. Die Krankengeschichte aller PatientInnen mit LOR wurde analysiert (u.a. Co-Medikation, extraintestinale Manifestationen (EM), Operationen). Mittels Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay-Kit (ELISA-Kit) wurden ADAs, sowie die Medikamentenspiegel aus routinemäßig abgenommenen Blutproben bestimmt und diese Ergebnisse mit den klinischen Beobachtungen verglichen. Die PatientInnen wurden in 4 Hauptgruppen (nach Erkrankung und verabreichtem TNF- α -Blocker) unterteilt, welche dann je in eine ADA-positive und eine ADA-negative Subgruppe unterteilt wurden.

Ergebnisse: Bei einem Viertel aller PatientInnen (25,1%; n=47) konnten ADA nachgewiesen werden. PatientInnen mit IFX zeigten häufiger (31,3%;n=42) ADA-Bildung als jene mit AAA (9,4%;n=5). Für die zeitgleich bestimmten Medikamentenspiegel zeigte sich in den ADA-positiven Gruppen ein subtherapeutischer Bereich (<1 μ g/ml) bei 65,7% der PatientInnen mit IFX-Therapie und bei 42,9% mit AAA. In den ADA-negativen Gruppen konnten bei 12,7% der IFX-Bestimmungen und für 6,6% der AAA-Bestimmungen Medikamentenspiegel <1 μ g/ml nachgewiesen werden. Bei 27,7% aller untersuchten PatientInnen konnte ein LOR festgestellt werden. Unter IFX erlitten 13% der ADA-negativen und 42,9% der ADA-positiven PatientInnen einen LOR. Unter AAA hatten 36,2% der ADA-negativen und 75% der ADA-positiven

PatientInnen einen LOR. Zusammenhänge zwischen gemessenen ADA-Titern und Operationen oder EM konnten nicht bestätigt werden. Bezüglich der Co-Medikation hatten PatientInnen mit Azathioprintherapie geringere ADA-Werte.

Diskussion: Es konnte ein klarer Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ADA und einer erhöhten Rate an LOR festgestellt werden. Eine deutliche, negative Korrelation besteht zwischen Medikamentenspiegeln und ADA-Titern.

Abstract

Introduction: Drug therapy of inflammatory bowel disease (IBD) has been revolutionized through the introduction of monoclonal antibodies against the tumor necrosis factor α (TNF- α -inhibitors; Infliximab (IFX) and Adalimumab (AAA)). However patients might suffer an unforeseen Loss of Response (LOR). We defined patients with LOR and researched a link between an LOR, the drug level in the blood and the occurrence of antidrug-antibodies (ADA), respectively. Finally, we tried to establish an algorithm based on the results in order to interpret the measured ADA-levels, drug levels and the clinical image.

Methods: This retrospective trial includes 187 adult and pediatric IBD-patients under TNF- α -inhibitor therapy. The entire medical history, including co-medication, extraintestinal manifestations (EM) and surgery, of all patients with LOR was analyzed. An ELISA-kit was used to measure the total ADA as well as the drug levels. Those measurements were compared to clinical observations. The patients were divided into four main groups depending on the disease and the TNF- α -inhibitor administered. Those four groups were then further divided into two subgroups each, one ADA-negative group and one ADA-positive group.

Results: ADA were identified in a quarter of the patients (25,1%, n=47) during the course of the study. Occurrence of ADA was more common in IFX-patients (31,1%, n=42) than in AAA-patients (9,4%, n=5). The simultaneously measured drug levels showed that in 65,7% of IFX-patients and 42,9% of AAA-patients in the ADA-positive groups the drug levels were subtherapeutic (<1 μ g/ml). In the ADA-negative groups 12,7% of the IFX-concentrations and 6,6% of the AAA-concentrations were subtherapeutic. 27,7% of the patients showed an LOR. When treated with IFX, 13% of ADA-negative patients and 42,9% of ADA-positive patients suffered an LOR. With AAA-therapy, 36,2% of ADA-negative patients and 75% of ADA-positive patients suffered an LOR. Links between measured ADA-levels and surgery or EM could not be confirmed. In terms of co-medication, a therapy with azathioprine may influence the occurrence of ADA.

Conclusions: A clear link between the occurrence of ADA and an elevated occurrence of LOR was observed. A significant negative correlation between the measured drug levels and the ADA-levels was confirmed.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	13
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)	13
1.1.1 Definitionen	14
1.1.2 Diagnostik der CED	35
1.1.3 Therapie der CED	39
1.2 TNF- α -Inhibitoren	47
1.2.1 IFX	50
1.2.2 AAA	54
1.2.3 Therapieverlauf und Loss Of Response (LOR)	57
1.3 Antikörper gegen TNF- α -Blocker	60
1.3.1 Bildung von ADA	60
1.3.2 Auswirkungen von ADA und deren Häufigkeit	61
1.3.3 Messverfahren zur ADA-Titerbestimmung	62
1.4 Fragestellungen der Studie	64
2 Material und Methoden	66
2.1 Studiendesign	66
2.2 Einschluss-/Ausschlusskriterien	69
2.3 Durchführung der Messungen	69

2.3.1	Alter Kit	70
2.3.2	Neuer Kit.....	70
2.3.3	Medikamentenspiegelmessung	72
3	Resultate	74
3.1	Gruppeneinteilung	74
3.1.1	Gruppe 1.....	74
3.1.2	Gruppe 2.....	75
3.1.3	Gruppe 3.....	76
3.1.4	Gruppe 4.....	77
3.2	Weitere erhobene Einflussfaktoren	78
3.2.1	Extraintestinale Manifestation	78
3.2.2	Operationsindikationen	80
3.2.3	Co-Medikation.....	82
3.3	Messergebnisse	84
3.3.1	ADA-Titer	85
3.3.2	Medikamentenspiegel.....	97
3.3.3	Zusammenhang ADA-Titer und Medikamentenspiegel	106
4	Diskussion.....	110
5	Literaturverzeichnis	116
	Anhang: Projektplan	131

Glossar und Abkürzungen

AAA	Adalimumab
ADA	Anti-Drug-Antibody
AS	Ankylosierende Spondylitis
bELISA	bridging Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	Colitis indeterminata
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EM	Extraintestinale Manifestation
GIT	Gastrointestinaltrakt
IFX	Infliximab
LOR	Loss of response
mAb	monoklonaler Antikörper
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomographie
TEN	Totale Enterale Ernährung
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Häufige EM bei CED	33
Abbildung 2 Generelle Struktur eines IgG-Antikörpers	49
<i>Abbildung 3 Schematische Darstellung IFX</i>	51
Abbildung 4 Schematischer Aufbau AAA	55
Abbildung 5 Mögliche Verläufe einer Anti-TNF- α -Therapie	57
Abbildung 6 Mögliche Entstehungsmechanismen des LOR	59
Abbildung 7 Management des LOR	59
Abbildung 8 Gruppeneinteilung der Studienpopulation	67
Abbildung 9 Durchführung neuer Kit	71
Abbildung 10 Häufigkeit von Extraintestinalen Manifestationen	79
Abbildung 11 Gesamtverteilung der Operationsindikationen	81
Abbildung 12 Gesamtverteilung der Co-Medikation	82
Abbildung 13 ADA-Titerverteilung aller gemessenen IFX-Serumproben.....	86
Abbildung 14 ADA-Titerverteilung der Gruppe 1a	87
Abbildung 15 Verteilung der ADA-Titer in Gruppe 1b.....	89
Abbildung 16 Verteilung der ADA-Titer in Gruppe 3a.....	89
Abbildung 17 Verteilung der ADA-Titer in Gruppe 3b.....	91
Abbildung 18 Gesamtverteilung aller für AAA gemessenen ADA-Titer	92
Abbildung 19 Verteilung der ADA-Titer in den ADA-positiven Gruppen 2a und 4a	93
Abbildung 20 Verteilung der ADA-Titer innerhalb der ADA-negativen Gruppen 2b und 4b	94

Abbildung 21 Anzahl der PatientInnen pro Gruppe für die ein LOR-Status ermittelt werden konnte.....	95
Abbildung 22 Gesamtaufteilung LOR	96
Abbildung 23 Verteilung der gesamten für IFX gemessenen Medikamentenspiegel	98
Abbildung 24 Aufteilung der IFX-Medikamentenspiegel innerhalb der Gruppe 1a	99
Abbildung 25 Aufteilung der IFX-Medikamentenspiegel innerhalb der Gruppe 1b	100
Abbildung 26 Aufteilung der IFX-Medikamentenspiegel innerhalb der Gruppe 3a	101
Abbildung 27 Aufteilung der IFX-Medikamentenspiegel innerhalb der Gruppe 3b	102
Abbildung 28 Gesamte Verteilung der gesamten, für AAA gemessenen Medikamentenspiegel.....	103
Abbildung 29 Aufteilung der AAA-Medikamentenspiegel innerhalb der ADA-positiven Gruppen 2a und 4a	104
Abbildung 30 Aufteilung der AAA-Medikamentenspiegel innerhalb der ADA-negativen Gruppen 2b und 4b.....	105
Abbildung 31 Aufteilung der gesamten, für IFX gemessenen Medikamentenspiegel unter Berücksichtigung des ADA-Status.....	107
Abbildung 32 Aufteilung der gesamten, für AAA gemessenen Medikamentenspiegel unter Berücksichtigung des ADA-Status.....	109
Abbildung 33 Algorithmus LOR: Loss of Response; MS: Medikamentenspiegel; ADA: Anti-Drug-Antibody-Titer	115

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Lokalisation des MC bei Erstdiagnose.....	16
Tabelle 2 Lokalisation des MC bei pädiatrischen PatienInnen.....	17
Tabelle 3 Wienklassifikation und Montrealklassifikation im Vergleich	18
Tabelle 4 CDAI und HBI im Vergleich	20
Tabelle 5 Verteilungsmuster der CU im Vergleich.....	24
Tabelle 6 Verteilung der CU-Manifestationen bei pädiatrischen CU-Fällen.....	25
Tabelle 7 Kriterien der Montrealklassifikation	25
Tabelle 8 CU Aktivitätsscore nach Truelove und Witts	27
Tabelle 9 Einteilungskriterien des Mayo-Score	27
Tabelle 10 Montrealer Aktivitätsklassifikation	28
Tabelle 11 Unterscheidungskriterien zwischen CU und MC	29
Tabelle 12 Endoskopische Features der CED im Überblick	37
Tabelle 13 Begriffserklärung zur Krankheitaktivität und Therapieerfolg laut ECCO	39
Tabelle 14 Allgemeine Daten Gruppe 1b.....	75
Tabelle 15 Allgemeine Daten Gruppe 1b.....	75
Tabelle 16 Allgemeine Daten Gruppe 2a.....	76
Tabelle 17 Allgemeine Daten Gruppe 2b.....	76
Tabelle 18 Allgemeine Daten Gruppe 3a.....	77
Tabelle 19 Allgemeine Daten Gruppe 3b.....	77
Tabelle 20 Allgemeine Daten Gruppe 4a.....	78
Tabelle 21 Allgemeine Daten Gruppe 4b.....	78

Tabelle 22 Aufteilung der Co-Medikation innerhalb der einzelnen Gruppen..... 83

1 Einleitung

Die Therapie der chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) hat mit der Einführung der monoklonalen Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor- α (sog. TNF- α -Blocker) im Jahre 1999 einen Quantensprung erlebt. Die TNF- α -Blocker zeigten vor allem bei therapierefraktären, schweren Formen der CED eine überlegene Wirkung gegenüber den bisherigen Standardtherapeutika. Es wurde jedoch bei einem großen Anteil der behandelten PatientInnen ein plötzlich eintretender Wirkverlust nach gutem initialen Ansprechen beobachtet. Für die Entstehung dieses „Loss of Response“ (LOR) werden verschiedene Hypothesen diskutiert. Die Gründe sind jedoch noch immer nicht geklärt (1–3). Eine der aktuellen Hypothesen beschäftigt sich mit dem Auftreten von Antikörpern gegen die TNF- α -Blocker, sogenannte Anti-Drug-Antibodies (ADA) (4,5). Diese können sich durch mehrere Mechanismen auf die im Serum vorliegenden Wirkstoffspiegel der TNF- α -Blocker auswirken und damit auch deren therapeutische Wirksamkeit beeinträchtigen. Es befassen sich aktuell weltweit verschiedene Forschungsgruppen mit diesem Thema und kommen zu teils gegensätzlichen Ergebnissen (6,7). Dadurch besteht weiterhin ein Klärungsbedarf, ob und wie sich die ADA auf die therapeutische Wirksamkeit auswirken.

In Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die ADA-Bildung auf die TNF- α -Blocker Infliximab (IFX) und Adalimumab (AAA) bei PatientInnen mit CED untersucht. Zusätzlich wird ein Überblick über die aktuelle Literatur zum Thema ADA und deren Auswirkungen auf die Therapie gegeben, mit den eigenen gemessenen Werten verglichen. Aus dieser Zusammenschau sollen Schlussfolgerungen für das weitere klinische Vorgehen gezogen werden.

1.1 *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)*

Der Überbegriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) bezeichnet Gruppe von multifaktoriellen Erkrankungen des Verdauungstraktes, deren genaue Ätiologie zum momentanen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt ist. Sie treten vor allem in der zweiten bis vierten Lebensdekade auf. Zumeist gehen diese mit Veränderungen der gastrointestinalen Schleimhaut, sowie diversen klinischen Symptomen, wie Diarrhö, Blutbeimengung im Stuhl oder Bauchschmerzen einher

(8,9). Zu dieser Gruppe gehören Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU). Die Colitis indeterminata ist eine Entität, die nicht eindeutig MC oder CU zuzuordnen ist und sowohl Zeichen des MC als auch der CU aufweist (10).

1.1.1 Definitionen

1.1.1.1 Morbus Crohn (MC)

Bei Morbus Crohn (MC) handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (GIT). Sie befällt zumeist diskontinuierlich das Ileum und das Colon, kann sich jedoch über die gesamten Wandstrukturen – transmural – des GIT ausbreiten. Die genaue Ursache der Erkrankung ist noch unklar und scheint von vielen Faktoren abzuhängen, unter anderem ist eine überschießende Immunreaktion auf die normale Darmflora in Diskussion (11).

1.1.1.1.1 Epidemiologie

Für MC werden sehr hohe Schwankungen der **Inzidenzzahlen** – Anzahl an MC-Neuerkrankungen pro Jahr pro 100000 Einwohner – weltweit beschrieben. Die höchsten Inzidenzraten wurden in Nordamerika, Nordeuropa und dem vereinigten Königreich gemessen. Für Nordamerika wurden Inzidenzen von 0 bis 20,2 Fälle/100000/a beschrieben, wohingegen in Europa durchschnittlich etwas niedrigere Ergebnisse von 0,3 bis 12,7 Fälle/100000/a vorliegen. In südlich gelegeneren Regionen herrscht grundsätzlich eine niedrigere Inzidenz – mit Ausnahme von Australien und Neuseeland, in denen eine mit den zuvor genannten Ländern vergleichbare Inzidenz herrscht. Als Beispiel sei hier der asiatische Raum genannt, der mit Inzidenzraten von 0,04 bis 5,0 Fälle/100000/a deutlich unter dem europäischen und amerikanischen Schnitt liegt (9,12–14). Für ganz Österreich gibt es noch keine klare Datenlage, jedoch hat eine Forschungsgruppe der Medizinischen Universität Graz die Inzidenzlage für die Steiermark analysiert. Hierbei zeigte sich eine zum restlichen Europäischen Raum vergleichbare Inzidenz von 6,2 bis 7,1 Fälle/100000/a (15). Neben dem Nord-Südgefälle zeigten mehrere Studien einen signifikanten Anstieg der Inzidenz über den Beobachtungszeitraum letzten Jahre (9,10,12–15). Interessant hierbei ist vor allem ein Anstieg in den Gebieten mit traditionell eher niedrigeren Inzidenzraten.

In traditionellen Hochinzidenzgebieten bleiben die Inzidenzraten hingegen konstant (12).

Als Gründe für diesen Anstieg werden neben einer „Verwestlichung“ der Entwicklungsländer, mit entsprechenden Änderungen im Lebensstil, der Ernährung und den Hygienestandards, auch eine bessere Gesundheitsversorgung in betroffenen Gebieten und ein höheres Krankheitsbewusstsein innerhalb der Bevölkerung genannt. Es wird davon ausgegangen, dass durch die zunehmende, weltweite Urbanisierung und Industrialisierung eine erhöhte Exposition gegenüber schädlichen Umwelteinflüssen gegeben ist (12–14).

Die **Prävalenz** im Gegensatz zur Inzidenz bezeichnet die Anzahl der tatsächlich erkrankten Individuen zum Untersuchungszeitpunkt. Die Datenlage hierzu verhält sich ähnlich, wie die der Inzidenz. Auch hier wurden die höchsten durchschnittlichen Werte in Nordamerika, Nordeuropa und dem Vereinigten Königreich gemessen. Es gibt ebenso wie bei der Inzidenz ein Nord-Südgefälle (9,12–14,16). Consens et al. zeigten, dass die Prävalenz von MC für Nordamerika zwischen 44 und 201 Fälle/100 000 Einwohner und für Europa zwischen 8 und 214 Fälle/100 000 liegt und ebensolchen Schwankungen ausgesetzt ist wie die Inzidenz (9). Im Vergleich hierzu sind die Prävalenzwerte aus Asien mit 3,6 bis 50,6 Fälle/100 000 sehr niedrig (12).

Es ist bekannt, dass die **geschlechtsspezifische Verteilung** des MC leicht zu Lasten der weiblichen Bevölkerung geht, grundsätzlich aber eher ausgeglichen ist. Es wird jedoch ein altersabhängiger Unterschied in der Geschlechterverteilung beschrieben. So wird bei adulten PatientInnen ein höherer Prozentsatz an weiblichen Betroffenen zum Beispiel in Österreich, Kanada, Finnland, oder Dänemark berichtet. Die ermittelten Verteilungswerte innerhalb der Populationen variieren von 46% männliche Patienten zu 54% weiblichen Patientinnen in Dänemark, der Steiermark und den Vereinigten Staaten bis zu 38% männliche Patienten zu 62% weibliche Patientinnen in Großbritannien (10,14–16). Im Vergleich dazu wurde beim pädiatrischen PatientInnengut von Auvin et al. und Benchimol et al. eine Verteilung zu Lasten der männlichen Patienten festgestellt (10,17).

Für MC werden in der Literatur unterschiedlichste **Manifestationszeitpunkte** bzw. Zeitpunkte der Erstdiagnose angegeben (9,10,12,15–17). Es zeigt sich, dass MC am häufigsten im späten Jugendalter und im frühen Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Hierfür spricht, dass 25–30% der MC-Erkrankungen vor dem 20. Lebensjahr der PatientInnen diagnostiziert werden (17). Aus der globalen Datenlage ergibt sich somit ein Häufigkeitsgipfel in der zweiten und dritten Lebensdekade, sowie ein zweiter Häufigkeitsgipfel in der sechsten und siebenten Lebensdekade, der jedoch nur in manchen Studien beobachtet wird (9,12,15,16,18).

1.1.1.1.2 Lokalisation des MC

Es ist bekannt, dass MC im Unterschied zur CU die Schleimhaut des gesamten Verdauungstrakts befallen kann. Die am häufigsten betroffenen Abschnitte sind jedoch das terminale Ileum und das Colon (10,11,16,18–20). Es gibt jedoch je nach Manifestationszeitpunkt beziehungsweise Alter bei Erstdiagnose unterschiedliche Verteilungsmuster innerhalb der PatientInnenpopulationen (19). Die nachfolgenden Tabellen sind bezüglich der Gliederung für die Lokalisation nach den Wien- beziehungsweise den Montrealkriterien gehalten (Kapitel 1.1.1.1.3). Tabelle 1 zeigt die Verteilung der von Wolters, Russel, Sijbrandij, et al. und M. Henriksen et al. beobachteten Befallsmuster bei adulten PatientInnen in Europa im Rahmen der Erstdiagnose.

Tabelle 1 Lokalisation des MC bei Erstdiagnose (21,22)

Lokalisation	Wolters, Russel, Sijbrandij, et al.	M. Henriksen et al.
Ileum	14,8%	27%
Colon	42,2%	45%
Ileum und Colon	37,4%	26%
Oberer GIT	5,6%	2%

Im Vergleich hierzu fanden sowohl J. Martín-de-Carpi et al. als auch Auvin et al. eine deutlich höhere singuläre Beteiligung des Ileums bei pädiatrischen

PatientInnen. Bei Erwachsenen verschiebt sich der Manifestationsort, wie in Tabelle 1 gezeigt, in den Bereich des Dickdarms. Die Manifestationsrate scheint im oberen GIT bei pädiatrischen PatientInnen deutlich geringer zu sein als bei Erwachsenen, wie aus der Datenlage von Auvin et al. und J. Martín-de-Carpi et al. hervorgeht (10,23).

Tabelle 2 Lokalisation des MC bei pädiatrischen PatientInnen (10,23)

Lokalisation	Auvin et al.	J. Martín-de-Carpi et al.
Ileum	19%	26,6%
Colon	10%	16,4%
Ileum und Colon	71%	57,0%
Oberer GIT	0 %	0 %

Louis, Collard, Oger, et al. zeigten in ihrer retrospektiven Datenanalyse, dass sich die initiale Lokalisation des MC im Verlauf der Erkrankung durchaus verändern kann. Eine Änderung der Lokalisation wurde bei rund 16% der PatientInnen über einen Zeitraum von zehn Jahren beobachtet. Vor allem wurde eine Umverteilung vom singulären Befall zu Gunsten des kombinierten Befalls – Ileum und Colon – festgestellt. Der reine Befall des Ileums hat mit 20,3% eine etwas erhöhte Chance in einen kombinierten Befall überzugehen (20).

1.1.1.1.3 Verlauf des MC

Der MC ist wie erwähnt eine chronisch rezidivierende Erkrankung, für die neben den bereits beschriebenen unterschiedlichen Lokalisationsmustern auch unterschiedliche Stadien der Krankheitsaktivität bekannt sind. So kann zum Beispiel auf einen akuten Schub eine lange Pause ohne Krankheitsaktivität folgen. Auf diese kann eine Phase der chronisch rezidivierenden Aktivität folgen. Diese Änderungen in der Aktivität stellen sowohl die Therapie des MC, wie auch die Diagnostik vor eine große Herausforderung (22).

1.1.1.1.3.1 Klassifikationssysteme für den MC

Um hier eine Erleichterung in der Einteilung bezüglich der Verlaufstypen zu schaffen wurde die **Wienklassifikation** 1998 und später ihre Modifikation die **Montrealklassifikation** 2005 etabliert. In ihrem aktuellen Consensus-Paper von 2009 empfiehlt die European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) die Einteilung nach der Montrealklassifikation (24). In Tabelle 3 werden die Einteilungskriterien, sowie auch die Unterschiede zwischen der Wien-Klassifikation und der Montreal-Klassifikation dargestellt. Es fließen hier neben dem Alter bei Erstdiagnose (ED), die Lokalisation und die Verlaufsform des MC ein. Der wesentliche Unterschied der Montrealklassifikation zur Wienklassifikation besteht darin, dass genauere Differenzierung gemacht werden können. Mehrere Studien zeigen, dass das Alter bei ED eine Rolle für Verlauf spielt und die perianale Beteiligung zu einer höheren Komplikationsrate führt und daher die genauere Unterteilung der Montrealklassifikation sinnvoll scheint (21,24–26).

Tabelle 3 Wienklassifikation und Montrealklassifikation im Vergleich (26)

Klassifikationskriterium	Wienklassifikation	Montrealklassifikation
Alter (bei Erstdiagnose)	A1 unter 40. Lj. A2 über 40 Lj.	A1 unter 17. Lj A2 zwischen 17. und 40. Lj A3 über 40. Lj
Lokalisation	L1 Ileum L2 Colon L3 Ileum und Colon L4 Oberer GIT	L1 Ileum L2 Colon L3 Ileum und Colon L4 isolierter Oberer GIT*
Verlaufsform	B1 Nicht penetrierend, nicht strikturierend** B2 Strikturierend B3 Penetrierend	B1 Nicht penetrierend, nicht strikturierend** B2 Strikturierend B3 Penetrierend p perianale Beteiligung***
* L4 : kann zu L1-L3 als Anhang hinzugefügt werden		
** B1 : wird von manchen Autoren als inflammatorische Verlaufsform bezeichnet		
*** p : kann an B1-B3 angehängt werden, um eine perianale Beteiligung zu signalisieren		

Bei Erstdiagnose am häufigsten anzutreffende Verlaufsform ist die inflammatorische Verlaufsform, vom nicht penetrierenden, nicht strikturierenden

Typ. Tarrant et al. zeigten in retrospektiven Kohortenstudie der Bevölkerung von Canterbury (Neuseeland), dass der MC sich initial mit ca. 73% vom inflammatorischen Typ präsentiert. Von den verbleibenden 27% entfallen 17% auf den strikturierenden Typ und 10% auf die penetrierende Verlaufsform (26). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Louis, Collard, Oger et al. in ihrer retrospektiven Datenanalyse einer belgischen Kohorte von PatientInnen mit MC. Auch hier war der inflammatorische Typ mit 73,7% der bei Erstdiagnose am häufigsten vertretene. Die strikturierende Verlaufsform war in dieser Studie mit 10,8% vertreten und die penetrierende Verlaufsform mit 15,5% (20). Auch M. Henriksen et al. fanden ein ähnliches Verteilungsmuster. Hierbei entfielen auf den inflammatorischen Verlauf 60,5%, 27,5% auf den strikturierenden Verlauf und 12% auf den penetrierenden Verlauf (22).

Allen drei oben genannten Studien ist gemein, dass sich eine signifikante Änderung in den Verteilungsmustern der Verlaufsformen über einen längeren Beobachtungszeitraum zeigt. Laut ihrer Datenlage zeigte sich eine Umverteilung vom inflammatorischen Typ hin zu den strikturierenden oder penetrierenden Verlaufsformen. Nach fünf Jahren Beobachtung zeigte sich bei M. Henriksen et al. folgende Verteilung. 46,5% inflammatorischer Verlauf, 33% strikturierender Verlauf und 20,5% penetrierender Verlauf. Bei Tarrant et al. zeigte sich nach fünf Jahren Beobachtung ähnliche Ergebnisse: 56% inflammatorischer Verlauf, 25% strikturierender Verlauf und 19% penetrierender Verlauf. Aus den Daten von Tarrant et al. und Louis, Collard, Oger et al. geht eine weitere Verschiebung zu Gunsten der strikturierenden und penetrierenden Verlaufsformen bei weiterer Ausdehnung des Beobachtungszeitraums hervor (20,22,26).

1.1.1.1.3.2 Methoden der Aktivitätsbeurteilung

Um die momentane Aktivität des MC festzustellen, stehen der **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** und der **Harvey Bradshaw Index (HBI)** als validierte, evidenzbasierte Indizes zur Verfügung. Der CDAI bezieht neben einer Vielzahl von subjektiven Parametern auch objektiverbare Parameter, wie Hämatokrit oder Körpergewicht mit ein. Der HBI ist eine „simplere“ Form des CDAI und berücksichtigt als objektiverbaren Parameter nur noch das Auftreten von

abdominellen Resistenzen (27,28). In der Tabelle 4 sind die berücksichtigten Parameter von CDAI und HBI im Vergleich gegenübergestellt.

Tabelle 4 CDAI und HBI im Vergleich (27,28)

Kriterien	CDAI	HBI
Stuhlverhalten	Flüssige Stühle über eine Woche (Sum x2)	Flüssige Stühle pro Tag (1P pro Auftreten)
Bauchschmerzen	Keine (0P) – Starke (3P) über eine Woche (Sum x5)	Keine (0P) – Starke (3P)
Allgemeines Wohlbefinden	Sehr gut (0P) – Sehr schlecht (4P) über eine Woche (Sum x7)	Sehr gut (0P) – Sehr schlecht (4P)
Extraintestinale Manifestationen	Anzahl der Manifestationen (x20)	Pro Manifestation 1P
Einnahme von Antidiarrhoika	Ja (1P) (x30)	-
Abdominelle Resistenz	Nein (0P) – Sicher (5P) (x10)	Nein (0P) – Sicher (3P)
Hämatokrit (Hkt)	♂: 47- Hkt (x6) ♀: 42- Hkt (x6)	-
Gewicht	Abweichung in % vom Standardgewicht	-

Bei beiden Indices wird die Gesamtpunktezahl errechnet und anhand der Ergebnisse auf den derzeitigen Aktivitätsgrad des MC rückgeschlossen. Aufgrund dieser Scores kann die Aktivität der Erkrankung in vier Stadien eingeteilt werden, die vor allem therapeutische Konsequenzen haben (siehe Kapitel 1.1.3). Best et al., die aktuellen Guidelines der ECCO zu MC und diverse andere Studien gehen bei einer CDAI von < 150P von einer Remission des MC aus. Simultan hierzu ist ein HBI von <4P ein zuverlässiger Marker für die Remission. Von einer milden Krankheitsaktivität wird gesprochen, wenn der CDAI zwischen 150 und 219

Punkten liegt. Von einer „mittelschweren“ Manifestation des MC spricht man, wenn die CDAI Gesamtpunktzahl zwischen 220-449 Punkten liegt. Die schwere Verlaufsform liegt bei einem CDAI von >450 Punkten vor (24,27,29–31).

Jedoch sind diese Scores in ihrer Komplexität für den klinischen Alltag oft ungeeignet. Viele Kliniken verwenden daher im Alltag eine Zusammenschau der momentanen Symptomatik und Standardlaborparametern – wie C-Reaktives Protein, Hämoglobin oder Albumin – um die Aktivität zu beurteilen (31). Auch der Bedarf von Medikamenten – insbesondere Glukokortikoide – und operativen Eingriffen wird von zum Beispiel von Silverstein et al. als Indikator für die Aktivität der Erkrankung herangezogen (32).

1.1.1.2 Colitis ulcerosa (CU)

Die Colitis ulcerosa (CU) zählt wie der MC ebenso zum Formenkreis der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Auch sie befällt die nur die Dickdarmschleimhaut jedoch ist ihre Lokalisation auf das Rektum und das Colon beschränkt. Im Gegensatz zum MC ist die CU meist durch einen kontinuierlichen, ascendierenden Befall der Schleimhaut gekennzeichnet. Genauso wie beim MC ist die genaue Krankheitsursache noch nicht bekannt. Es wird auch bei der CU von einer Dysregulation des gastroenteralen Immunsystems im Zusammenspiel mit multiplen anderen Faktoren – genetische Vorbelastung, Lebensstil, etc. – ausgegangen.

1.1.1.2.1 Epidemiologie

Wie schon beim MC wurden auch bei der CU die höchsten **Inzidenzen** in Nordamerika, dem Vereinigten Königreich und Nordeuropa beobachtet, obwohl diese Zahlen auch innerhalb der Hochinzidenzzonen stark variieren (9,12–14,17,18,33). Weltweit gesehen werden enorme Schwankungen in der Inzidenzlage beschrieben. In Nordamerika, einem traditionellem Hochinzidenzland, variiert die Inzidenz zwischen 2,2 und 14,3 Fällen/100000/Jahr. Burisch J. et al. fanden in ihrer rezente bevölkerungsbezogenen, Kohortenstudie, die 31 Zentren in ganz Europa umfasste, erhebliche Differenzen in den regionalen Inzidenzen. Die niedrigste Inzidenz wurde von den Autoren in Timis, Rumänien, beobachtet mit nur 2,4 Fälle/100000/a. Die höchste Inzidenz – laut den Autoren

die bis dato höchste beobachtete Inzidenz weltweit – wurde auf den Färöer-Inseln mit 81,5 Fällen/100000/a. Im Mittel lag die Inzidenz über gesamt Europa bei 8,2 Fällen/100000/a. Neben dem bekannten Nord-Süd-Gefälle, welches andere Autoren wie Shivananda et al. in ihren Studien schon 1996 beobachtet haben (34) fanden Burisch J. et al. in ihrer Multizenterstudie erstmals ein West-Ost-Gefälle (35). Für Österreich gibt es bis dato nur eine Studie zur Datenlage in der Steiermark. So konnten Petritsch W. et al. in ihrer retrospektiven Studie von 2012 zeigen, dass die Inzidenz zwar mit 5,1 Fällen/100000/a im unteren Mittelfeld des gesamteuropäischen Schnittes liegt, die Gesamtinzidenz jedoch über den Beobachtungszeitraum von elf Jahren signifikant gestiegen ist (15). Dieser Trend wurde auch von anderen Autoren beobachtet (9,12–15,17,18,23,33,35). Loftus et al. jedoch fanden in ihrem Review vor allem in den Hochinzidenzländern, wie Island, Schweden oder Nordamerika (Minnesota und New York) ein Plateau der Inzidenz für CU bis hin zu einem leichten Abfall derselben. In den bekannten Niedriginzidenzländern wie Japan, Indien, Südamerika hingegen ist ein signifikanter Anstieg der CU bemerkbar (12). Zum Vergleich mit den oben genannten Inzidenzen aus Europa und den Vereinigten Staaten fanden die Autoren rund um L. Prideaux et al. eine Inzidenz von 0,4 bis 6,0 Fällen/100000/a im asiatischen Raum, welche somit deutlich unter dem Schnitt der Hochinzidenzländer liegt (36). Für pädiatrische PatientInnen zeigte Auvin et al. in einer bevölkerungsbezogenen Studie aus Nordfrankreich eine Inzidenz von 0,6 bis 0,9 Fälle/100000/a, welche deutlich unterhalb der für Erwachsene beschriebenen Inzidenz in Europa liegt. Dies kann laut den Autoren unter anderem auf die hohe Rate der Appendektomien vor dem 20. Lebensjahr in Frankreich und den aus der Literatur bekannten späteren Manifestationszeitpunkt (siehe unten) der CU zurückgeführt werden (10).

Daten die **Prävalenz** betreffend verhalten sich ähnlich wie jene der Inzidenz. Auch sie ist einer enormen Schwankungsbreite ausgesetzt und bietet ähnliches globales Verteilungsmuster. So wurde von Molodecky et al. in ihrem Review zur weltweiten Inzidenz und Prävalenz der CED eine Prävalenz von 37.5 bis 248.6 für Nordamerika, 4,9 bis 505 Fällen/100000 für Europa und 4,9 bis 168,3 Fälle/100000 für Asien beobachtet (14). Cosnes et al. kamen in ihrem Review zu einer ähnlichen Datenlage. So zeigten sich hier variable Prävalenzen von 37,5 bis

238 Fälle/100000 für Nordamerika und 21 bis 294 Fälle/100000 für Europa (9). L. Prideaux et al. kamen wie auch Molodecky et al. in ihrer Analyse zu einer sehr niedrigen Prävalenz für Asien mit einer Streuung von 5,3 bis 63,6 Fälle/100000 (36). Studien die österreichische Datenlage zur Prävalenz betreffend sind bis dato nicht verfügbar. Der beobachtete globale Anstieg der Inzidenz und der Prävalenz der CU dürfte laut Loftus et al., Burisch et al. und Molodecky et al. auf ähnliche Faktoren wie beim MC zurückzuführen zu sein und wird daher an dieser Stelle nicht noch einmal erläutert.

In Analogie zum MC werden in der Literatur auch für die CU **Erstmanifestationen** in jeglichem Lebensalter beschrieben (9,12,18,33,36). Die Diagnose der CU wird nach Auftreten der ersten Symptome zumeist innerhalb der zweiten bis vierten Lebensdekade gestellt (9,14,33,36). Von manchen Autoren wie Björnsson et al. wird ein zweiter Altersgipfel um die siebente Lebensdekade beschrieben. Im internationalen Vergleich gibt es jedoch keine harte Evidenz für einen zweiten Häufigkeitsgipfel der CU (18). Die CU in der Kindheit und dem jungen Erwachsenenalter wird seltener beobachtet als der MC in den entsprechenden Altersgruppen (9,10,15).

Die Daten zur **geschlechtsspezifischen Verteilung** der CU sind nicht eindeutig. Mehrere Autoren finden eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts vor. So beschrieben Björnsson et al. den männlichen Anteil ihrer isländischen Studienpopulation mit knapp 59%, auch Petritsch et al. fanden in ihrer Studie einen leicht erhöhten Anteil an männlichen CU-Patienten – ca. 53% - in Österreich (15,18). In rezenten Reviews zur Epidemiologie der CED zeigten L. Prideaux et al., Molodecky et al. und da Silva et al., dass sowohl männlich als auch weibliche Prädominanzen in der Literatur beschrieben wurden und daher keine klaren Aussagen über die Verteilung innerhalb der Geschlechter gemacht werden können (14,33,36).

1.1.1.2.2 Lokalisation der CU

Die CU ist in ihrer Lokalisation anderes als der MC auf das Colon und das Rektum beschränkt. In 95% der Fälle liegt eine Mitbeteiligung des Rektums vor von wo aus sich der Befall der Schleimhaut kontinuierlich nach proximal ausbreiten kann. In den nachfolgenden Tabellen wird die Lokalisation anhand der

Montrealklassifikation aufgeschlüsselt. Auf diese wird im Rahmen des folgenden Kapitels näher eingegangen.

Wie Tabelle 5 gezeigt lässt die Montrealklassifikation (zur genaueren Erläuterung der Montrealklassifikation siehe Tabelle 7) eine Gliederung der CU in drei Subtypen aufgrund der Lokalisation zu. Björnsson et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass die singuläre Beteiligung des Rektums die mit Abstand am häufigsten auftretende Form der CU ist (18). Solberg et al. zeigten in ihrer bevölkerungsbezogenen Studie aus Norwegen – mit 519 PatientInnen – eine leichte Prädominanz der linksseitigen Kolitis (37). Petritsch et al. zeigten in ihrer Studie, dass unter 522 PatientInnen mit CU die linksseitige Kolitis und die extensive Kolitis mit kumulativ 82% deutlich über den Werten von Björnsson et al. liegt (15,18). Tabelle 5 zeigt die prozentuellen Verteilungsmuster welche die oben genannten Studien beobachtet haben.

Tabelle 5 Verteilungsmuster der CU im Vergleich (15,18,37)

Lokalisation	Björnsson et al. (n= 282)	Solberg et al. (n= 519)	Petritsch et al. (n= 522)
Proktitis	53,9%	32,9%	18,0%
Proktosigmoiditis	29,8%	-	-
Linksseitige Kolitis	5,3%	35,1%	42,0%
Extensive Kolitis	11,0%	32,0%	40,0%

Auvin et al. beobachteten bei ihrem pädiatrischen PatientInnengut aus dem Norden Frankreichs ein ähnliches Lokalisationsmuster wie Petritsch et al. mit einer Bevorzugung der linksseitigen Kolitis. Martín-de-Carpi et al. hingegen zeigten in ihrer Analyse der pädiatrischen CU in Spanien, im Zeitraum von 1985 bis 2009, eine höhere Rate an extensiven Kolitiden. Hier wurde vor allem bei der Subgruppe der null bis fünf Jährigen PatientInnen eine extreme Häufung der extensiven Kolitis – mit bis zu 76,1% der Fälle – beobachtet (10,15,23). Eine Gegenüberstellung der Resultate wird in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6 Verteilung der CU-Manifestationen bei pädiatrischen CU-Fällen (10,23)

Lokalisation	Auvin et al.	Martín-de-Carpi et al.
Proktitis	11%	10%
Linksseitige Kolitis*	57%	27%
Extensive Kolitis**	32%	62,9%

Das initiale Verteilungsmuster kann sich wie beim MC im Verlauf der Erkrankung ändern. Solberg et al. zeigten in ihrer Studie, mit einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren, dass zwischen 21,2% der CU-PatientInnen eine Änderung im Verteilungsmuster erleiden (37).

1.1.1.2.3 Verlauf der CU

Die CU ist wie der MC eine chronisch rezidivierende Erkrankung, die eine/-n PatientIn meist lebenslang begleitet. Für sie sind seit langem variable Verläufe bekannt. Das beste Beispiel hierfür ist ein Score um die klinische Aktivität der CU zu eruieren. Dieser wurde von Truelove und Witts im Jahre 1955 entwickelt und hat auch im heutigen klinischen Alltag noch seinen festen Platz. (siehe unten).

1.1.1.2.3.1 Klassifikationssysteme der CU

Da die CU auf das Colon und Rektum beschränkt ist, gibt es außer der **Montrealklassifikation** momentan keine in Verwendung befindliche andere Klassifikation um die Lokalisation der Erkrankung anzugeben. Diese wurde im Rahmen eines 2005 abgehaltenen Kongresses vorgestellt. Sie beinhaltet folgende in Tabelle 7 dargestellte Punkte. Diese Klassifikation ist sehr hilfreich, da sich einerseits die verabreichte Therapie nach der Lokalisation der CU richtet und andererseits laut Solberg et al. auch eine unterschiedliche Komplikationsrate zwischen den einzelnen Gruppe festgestellt wurde.

Tabelle 7 Kriterien der Montrealklassifikation (38)

Lokalisation	Definition
Proktitis	Entzündliche Aktivität auf Rektum beschränkt bis maximal zum rectosigmoidalen Übergang
Linksseitige Kolitis (=distale Kolitis)	Entzündliche Aktivität auf Kolon ausgeweitet, bis maximal zur linken Kolonflexur

Eine der Schwächen der Montrealklassifikation ist jedoch der Aufwand der Reevaluation, da diese Klassifikation auf endoskopischen Veränderungen basiert und dies mit einem zumindest tagesklinischen Spitalsaufenthalt und den erheblichen Kosten einer Endoskopie einhergeht. Ein weiterer Schwachpunkt ist die mögliche Ausdehnung der Erkrankung im Verlauf. Solberg et al. zeigten in ihrer Studie, dass etwas mehr als jede/r fünfte PatientIn mit Proktitis oder linksseitiger Kolitis eine Ausdehnung bezüglich der Lokalisation innerhalb der ersten zehn Jahre erfährt. Am häufigsten wurde dies bei der Proktitis beobachtet, wo bei kumulativ 42% der PatientInnen eine Ausdehnung des Schleimhautbefalls festgestellt wurde. Von diesen 42% entfallen rund 28% auf eine Ausdehnung der Proktitis zur linksseitigen Kolitis und 14% auf eine Ausdehnung der Proktitis zur extensiven Kolitis. Die linksseitige Kolitis dehnte sich in 28% der Fälle proximal der linken Kolonflexur aus (37). Auch die Autoren um Monstad et al. und da Silva et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

1.1.1.2.3.2 Aktivitätsindices der CU

Wie Eingangs bereits erwähnt sind für die CU unterschiedliche Stadien der Aktivität bekannt, welche auch einer unterschiedlichen Therapie bedürfen. So bestehe laut Höie et al. ein Risiko für ein erneutes Auftreten von Symptomen einer diagnostizierten CU von knapp zwei Drittel innerhalb eines Zeitraums von zehn Jahren. Die meisten der wiedergekehrten Symptome wurden innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung beobachtet (39). Um diese Aktivitäten der CU einheitlich beurteilen zu können, gibt es unterschiedliche Scores. Die ECCO empfiehlt daher in ihren aktuellen Guidelines einen der folgenden drei Scores zur Aktivitätsbeurteilung zu verwenden (40).

Der Index von **Truelove und Witts** aus dem Jahre 1955 ist der älteste der drei empfohlenen Indices. Er setzt sich aus unterschiedlichen gemessenen objektivierbaren Daten wie Pulse, Temperatur, CRP/Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und dem Hämoglobinwert (Hb), sowie subjektiven Daten wie der blutige Stühle pro Tag zusammen. Truelove und Witts teilten die Aktivität anhand der oben genannten Kriterien in mild, moderat und schwer ein. Mit diesem Index lässt

sich eine schwere CU-Verlaufsform gut von einer leichten Form unterscheiden, jedoch ist eine Unterscheidung zwischen der milden und moderaten Form der CU schwer möglich. Auch haben die Autoren keine Punkteanzahl für Remission, Rückfall oder Verbesserung der momentanen Situation angegeben. Tabelle 8 zeigt die genauen Einteilungskriterien (38,40,41).

Tabelle 8 CU Aktivitätsscore nach Truelove und Witts (40,41)

Kriterium	Milde Aktivität	Moderate Aktivität	Schwere Aktivität
Blutige Stühle/Tag	<4	4 oder mehr, wenn:	≥6 und
Puls	< 90/min	≤90/min	>90/min
Temperatur	<37,5° C	≤37,8°C	≥37,8°C
Hb	> 11,5g/dl	≥10,5g/dl	<10,5g/dl
CRP*	Normal	<30mg/l	>30mg/l
BSG*	<20mm/Std	≤30mm/Std	>30mm/Std
*entweder CRP oder BSG werden in die Auswertung miteinbezogen			

Der **Mayo-Score** wurde von Schroeder et al. 1987 im Rahmen einer klinischen Studie etabliert. Er verbindet die klinischen Untersuchungsbefunde wie Stuhlfrequenz, rektalen Blutungen und Einschätzung des Arztes mit den Befunden der Rektosigmoidoskopie. Maximal sind zwölf Punkte zu erreichen, welche positiv mit der Krankheitsaktivität korrelieren, das heißt je höher die Aktivität desto höher die Punkteanzahl. So wurde eine vollständige Remission mit dem Erreichen von null Punkten definiert, ein Ansprechen auf die Therapie mit einer Verringerung der Punktezahl um ≥30% plus eine Verringerung um ≥1 Punkt im Subscore Rektale Blutungen. Die genauen Einteilungskriterien sind in der nachfolgenden Tabelle 9 zu sehen.

Tabelle 9 Einteilungskriterien des Mayo-Score (40,41)

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Rektale Blutungen	Keine	Streifige Blutbeimengungen in >50% der Stühle	Offensichtliche Blutbeimengung bei meisten Stühlen	Blutabgang ohne Stuhl
Stuhlfrequenz	Normal	1-2 Stühle mehr als	3-4 Stühle mehr als	≥5 Stühle mehr

(pro Tag)		normal	normal	als normal
Mukosa (Entzündungsgrad)	Normal	Leicht (Erythem, verminderte Gefäßzeichnung, spröde SH)	Moderat (deutliches Erythem, fehlende Gefäßzeichnung, SH-Erosionen)	Schwer (spontane SH- Blutungen, Ulzerationen)
Einschätzung des Arztes	Normal	Leichte Erkrankung	Moderate Erkrankung	Schwere Erkrankung

Der letzte von der ECCO empfohlene Index wurde 2005 von der gleichen Arbeitsgruppe, die für die **Montrealklassifikation** bei CU und MC verantwortlich zeichnet, vorgestellt. Sie ist eine Modifikation des von Truelove und Witts vorgestellten Index und lehnt sich weitgehend an deren Beurteilungskriterien an (38,42). Tabelle 10 zeigt ihre Stadieneinteilung der Krankheitsaktivität.

Tabelle 10 Montrealer Aktivitätsklassifikation (38,40)

Kriterium	S-0 Remission	S-1 Milde CU	S-2 Moderate CU	S-3 Schwere CU
Stühle pro Tag	Asymptomatisch	≤4	>4	≥ 6
Blutbeimengung		Nicht oder gelegentlich vorhanden	Vorhanden	Vorhanden
Puls		Normal	Normal bis	>90/min
Temperatur			leichte	≥37,5°C
Hb			Zeichen einer	<10,5g/dl
BSG			systemischen Toxizität	>30mm/Std

1.1.1.3 Symptome der CED

Tabelle 11 Unterscheidungskriterien zwischen CU und MC (11,43)

Symptom	CU	MC
Diarrhö	Häufig	Häufig
Schleim-, Blut- oder Eiterbeimengung im Stuhl	Häufig	Selten
Bauchschmerzen	Unterschiedlich	Häufig
Rektale Blutungen	Sehr häufig	Selten
Fisteln und perianale Läsionen	Nicht vorhanden	Häufig
Gewichtsverlust	Eher häufig	Häufig
Zeichen der Malabsorption	Eher häufig	Häufig
Wachstumsfehler bei Kindern und jungen Erwachsenen	Selten	Häufig
Fieber	Eher häufig	Häufig
Abdominelle Resistenzen	Nicht vorhanden	Häufig

Für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden die unterschiedlichsten Symptome beschrieben, welche in Tabelle 11 veranschaulicht werden. Sie müssen über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen bestehen, da sonst ein akutes Geschehen nicht ausgeschlossen werden kann. Je nach Lokalisation und Schweregrad der entzündlichen Veränderungen, sowie Art der CED – ob MC oder CU – werden verschiedene Symptommuster beobachtet. Auch extraintestinale Manifestationen werden für die CED beschrieben, diese werden im Kapitel 1.1.1.4 separat abgehandelt. Im Folgenden werden die Symptome aus Tabelle 11 genauer erläutert.

Die **Diarrhö**, also eine Erhöhung der Stuhlfrequenz und eine Verminderung der Stuhlkonsistenz, ist die von PatientInnen am häufigsten beschriebene Manifestation der CED. Sie erstreckt sich im Gegensatz zur Reizdarmsyndrom, welches eine mögliche Differentialdiagnose zu den CED darstellt, nicht nur auf den Zeitraum untertags, sondern es werden von Betroffenen auch nächtliche

Stuhlabgänge beschrieben (8,24,44). Sichtbares **Blut im Stuhl** wird von über 90% der PatientInnen mit aktiver CU beschrieben, bei MC steht eher die nichtblutige Diarrhö mit eventueller Schleimbeimengung im Vordergrund (40). Bei Vorliegen einer Proktitis berichten Betroffene jedoch auch von erschwertem Absetzen des Stuhls sowie einer kompletten Obstipation (45).

Bauchschmerzen sind das zweithäufigste Symptom der CED. Diese können sich je nach Lokalisation der Erkrankung unterschiedlich manifestieren. So berichten PatientInnen mit ilealem MC vor allem über Schmerzen im rechten Unterbauch, welche durch Nahrungsaufnahme verstärkt werden. PatientInnen mit CU klagen vor allem über krampfartige Bauchschmerzen vor der Defäkation mit anschließender Erleichterung.

Rektale Blutungen sind vor allem ein typisches Symptom der CU, wobei hier die isolierte Proktitis häufiger betroffen ist als die ausgedehnteren Ausprägungsvarianten. Der MC präsentiert sich weniger häufig mit rektalen Blutungen und gibt daher einen Hinweis auf die Differenzierung zwischen CU und MC.

Tenesmen – der schmerzhafte Stuhldrang – gehören wie die rektalen Blutungen ebenso zur typischen Symptomatik der CED sind jedoch häufiger bei CU anzutreffen, was wahrscheinlich auf die hohe Frequenz der rektalen Beteiligung zurückzuführen ist. Sollte der Tenesmus jedoch das vordergründige Symptom sein mit der sich die CED manifestiert, muss differentialdiagnostisch eine sexuell übertragbare Erkrankung ausgeschlossen werden (8).

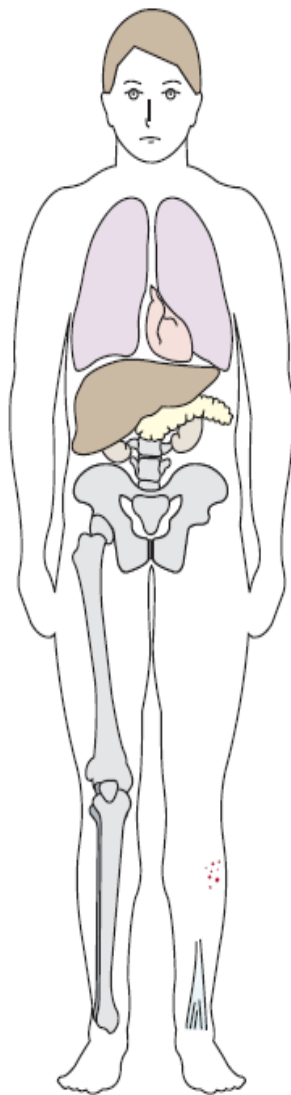
Läsionen wie **Analfissuren, Fisteln** oder **Abszesse** deuten stark auf einen MC hin, da diese bei der CU deutlich seltener zu finden sind. Vor allem die Fisteln – pathologische Verbindung zweier Hohlorgane – sprechen für einen MC, da es sich hier um eine transmurale – sprich alle Wandschichten betreffende – Entzündung handelt. Diese treten mit bis zu 35%iger Wahrscheinlichkeit im Verlauf des MC auf. Es werden grob zwei Arten von Fisteln unterschieden. Entero-enterale Fisteln haben keinen Kontakt zur Haut und können zwischen verschiedenen intraabdominellen Organen, wie zum Beispiel dem Dünndarm, dem Dickdarm, der Harnblase, der Vagina oder der Bauchwand entstehen. Sie sind schwerer zu diagnostizieren und machen etwa 25% aller Fisteln aus (46). Selten werden bei

schweren CU-Verläufen auch rektovesicale Fisteln beschrieben (8). Beim Großteil der diagnostizierten Fisteln sind enterokutane Fisteln, das heißt Fisteln mit Kontakt zur Haut. Hierunter werden perianale, enterokutane und peristomale Fisteln zusammengefasst. Bei etwa 10% der MC-PatientInnen finden sich perianale Fisteln bei Diagnosestellung und sie sind auch im Verlauf der Erkrankung die mit bis zu 40% die häufigsten Fisteln. Je nach Lokalisation werden auch diese noch einmal untergliedert, was im Zuge der operativen Therapieoptionen besprochen wird. Auch Abszesse sind beim MC recht häufig und entstehen aus Fisteln, die nicht drainieren können (8,24,40,46).

Der **Gewichtsverlust** und die **Malabsorption** als systemische Auswirkungen der CED werden vor allem bei MC beobachtet. Etwa 60% der PatientInnen mit MC zeigen einen Gewichtsverlust, hingegen ist der Gewichtsverlust bei der CU ein Marker für einen schweren Verlauf der Erkrankung und wird bei etwa 15% der Betroffenen beobachtet (24,40). Bei pädiatrischen PatientInnen tritt der Gewichtsverlust deutlich häufiger auf – laut Ballinger et al. bis zu 88% der CED-PatientInnen (47) – und geht oft mit schwerwiegenderen Folgen als bei adulten Betroffenen einher. Die Folgen dieses Gewichtsverlusts beziehungsweise der Mangelernährung können sich als eine temporäre oder permanente **Wachstumsverzögerung** oder einem verspäteten Einsetzen der Pubertät manifestieren (19). Diese entsteht meist durch eine Kombination aus Malabsorption und verminderter Nahrungsaufnahme. In Extremfällen kann der Gewichtsverlust bis zur Anorexie führen (19,24,40,47). Jedoch ist der Gewichtsverlust nicht die einzige bekannte systemische Reaktion des Körpers auf die CED. Weit verbreitet sind auch ein generelles **Unwohlsein** der Betroffenen, sowie eine **Erhöhung der Körpertemperatur (9)**. Nicht verwunderlich also, dass zum Beispiel Truelove und Witts diese Erhöhung der Körpertemperatur in ihren Index miteinbezogen haben. Bei MC ist das Fieber häufiger zu beobachten, wohingegen das Fieber bei CU eher im Rahmen einer erhöhten Krankheitsaktivität beziehungsweise bei ausgedehntem Befall beobachtet wird. Auch eine erhöhte Herzfrequenz kann als ein Zeichen der systemischen Reaktion gedeutet werden (45). Auch verändern sich verschiedene Laborparameter im Zuge der Erkrankung, welche im Rahmen der Diagnostik erläutert werden.

1.1.1.4 Extraintestinale Manifestationen (EM)

Die extraintestinalen Manifestationen (EM) der CED können sich in einer Vielzahl an Möglichkeiten äußern. Sie können beinahe jedes Organsystem - von der Haut bis zur Lunge - betreffen und tragen dadurch zum individuellen Krankheitsempfinden der PatientInnen bei. Mit einer Wahrscheinlichkeit von bis 40% können über den gesamten Verlauf der Erkrankung einzelne oder multiple EM auftreten, wie Zippi et al. in ihrer rezenten Studie zeigten (48). Das Auftreten der EM kann, aber muss nicht unbedingt für eine erhöhte Krankheitsaktivität stehen. So sind periphere Arthritis, Episkleritis, das Erythema nodosum sowie orale Schleimhautulzera ein Zeichen für eine vermehrte Krankheitsaktivität. Axiale Arthropathien (Spondylitis, Sakroileitis), Pyoderma gangrenosum, Uveitis oder primär sklerosierende Cholangitis (PSC) können jedoch unabhängig von der Krankheitsaktivität auftreten (49). In der nachfolgenden Abbildung 1 werden die geläufigsten EM dargestellt. Am häufigsten innerhalb der breit gefächerten Gruppe der EM ist sowohl bei MC als auch bei CU eine Beteiligung der Gelenke beziehungsweise des Bewegungsapparats gegeben, gefolgt von den kutanen Formen der EM. An dritter Stelle liegt die Beteiligung der Augen.



Auge/Ohr:

Uveitis, Episkleritis, Iritis,
Sensoneurale Hörstörung

Herz/Lunge:

Pleuritis
Myokarditis

Leber/Niere/Pankreas:

Primär sklerosierende Cholangitis
Nephrolithiasis
Pankreatitis

Haut:

Erythema nodosum
Pyoderma gangrenosum

Bewegungsapparat:

Ankylosierende Spondylitis
Sakroileitis
Arthritis
Tendinitis

Abbildung 1 Häufige EM bei CED (modifiziert) (43)

1.1.1.4.1 Muskuloskelettale Manifestationen

Arthralgien - Schmerzen im Bereich des betroffenen Gelenkes ohne Entzündungszeichen - treten bei MC laut Orchard et al. signifikant häufiger auf als bei der CU. Sie macht mit 14,3% beziehungsweise 5,3% den verhältnismäßig größten Anteil der muskuloskelettalen EM aus (50). Dicht gefolgt werden diese von den Arthritiden. Diese wurden von Orchard et al. in zwei Kategorien untergliedert. Typ I wird als der pauciartikuläre Typ bezeichnet und ist gekennzeichnet durch einen asymmetrischen, akuten selbstlimitierenden Befall von maximal fünf Gelenken. Dies betrifft vor allem große, tragende Gelenke wie

Knie, Hüfte, Sprunggelenk, Ellenbogen oder Schulter und zeigt einen zur Aktivität der Grunderkrankung parallelen Verlauf. Typ II bezeichnet den polyartikulären Typ und betrifft mindestens fünf Gelenke bei denen es sich vor allem um die Metacarpophalangealgelenke der Hand handelt. Der Verlauf der Entzündung ist zumeist chronisch und es zeigt sich ein von der CED-Aktivität unabhängiger Verlauf. Auch wird ein gehäuftes Auftreten von **ankylosierender Spondylitis (AS)** - eine seronegative, chronisch entzündliche Erkrankung die vor allem die distalen Abschnitte der Wirbelsäule und das Ileosakralgelenk betrifft - im Rahmen der CED beobachtet. Die AS tritt bei etwa 0,9%-6% der CED auf und hat eine starke Assoziation mit dem Befund HLA-B27 positiv (8,48–51). Zusätzlich können die Arthritiden das umgebende Gewebe angreifen und Tendinitiden, Periostitiden oder granulomatöse Läsionen des Bindegewebes oder des Knochens verursachen (51).

1.1.1.4.2 Kutane Manifestationen

Sie sind nach den muskuloskelettalen Manifestationen die zweithäufigste Form der EM. Die häufigste kutane Manifestation wird als **Erythema nodosum (EN)** bezeichnet. Mit einer Prävalenz von 3-8% tritt das EN vor allem bei ausgedehnter intestinaler Beteiligung, bei weiblichem Geschlecht sowie bei gleichzeitigem Vorliegen von Arthritis auf. Zumeist wird es innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung beobachtet und bei rund 50% der Fälle kommt es zum Rezidiv im Verlauf der CED (52). Es zeigt sich eine starke Assoziation zur Grundaktivität der CED. Als klinisches Bild sind schmerzhafte, erhabene, rötlich bis violett gefärbte subkutane Knoten von 1-5cm Durchmesser zu tasten, welche sich an den Streckseiten der Extremitäten, vor allem aber an der Vorderseite der Tibia, finden lassen (49,51,52).

Die **Pyoderma gangraenosum (PG)** ist eine weitere Art der Hautmanifestation und gilt als die Zweithäufigste. PG tritt bei 0,6-2,1% der PatientInnen auf und ein eindeutiger Bezug zur Krankheitsaktivität besteht nicht. Es entsteht meist auf Boden einer singulären oder multiplen erythematösen Pusteln/Papeln, die sich rasch ausbreiten und im Verlauf zu tiefen, schmerzhaften Ulzera mit unregelmäßigen, bläulich lividen Rändern werden können. Die PG kann am

ganzen Körper auftreten, hauptsächlich findet sie sich jedoch an der Tibiavorderseite und den eventuell vorhandenen Stomaausgang (49,51,52).

Weitere, jedoch eher **seltener dermatologische EM** wären das Sweet Syndrom - eine infiltrative Dermatose durch neutrophilen Granulozyten -ekzematöse Läsionen der Haut, CED-assoziierte Psoriasis oder metastatische CD - eine knotige oder plaqueartige Erkrankung der Haut die über den gesamten Körper auftreten kann (51,52).

1.1.2 Diagnostik der CED

Weder für die CU noch für den MC ist eine einzelne Untersuchung beziehungsweise ein einzelner Parameter beweisend zur Diagnosestellung. Daher gibt es zum momentanen Zeitpunkt keinen von der ECCO empfohlenen Goldstandard zur Diagnosefindung (24,40). Die Diagnosestellung ist daher eine Zusammenschau aus Anamnese, klinischen Untersuchungsbefunden, Laborparametern sowie endoskopischen und histologischen Befunden. Außerdem müssen infektiöse Ursachen, wie zum Beispiel Clostridium difficile, Yersinia enterocolitica, E. coli, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter oder Rotaviren, ausgeschlossen werden. Anamnese und klinische Befunde wurden in Kapitel 1.1.1.1 und 1.1.1.2 hinlänglich beschrieben und werden daher in diesem Kapitel nicht mehr extra erwähnt.

1.1.2.1 Labormedizinische Parameter

Die ECCO empfiehlt initial die Abnahme eines großen Blutbildes, sowie die Auswertung der Entzündungsmarker wie **C-reaktives Protein (CRP)** oder die **Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)**. Für das CRP wird eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität beschrieben. Es sollten im Serum die Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyten, Leberparametern und die Eisenwerte, im Hinblick auf eine mögliche Anämie, kontrolliert werden. Zusätzlich sollte die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl und eine mikrobiologische Untersuchung des Stuhls auf oben genannte Erreger erfolgen. **Calprotectin** ist ein Entzündungsmarker der von Neutrophilen, Leukozyten und Epithelzellen produziert wird. Die Bildung in Epithelzellen macht ihn zu einem sehr sensitiven, allerdings eher unspezifischen Marker der CED-Aktivität, da er bei jeglicher Art

von Enteritis erhöht ist. Selbiges gilt auch für das CRP. Im Verlauf dienen die Laborparameter - allen voran das CRP, das Hämoglobin und das Calprotectin - der Einschätzung der Grundaktivität der Erkrankung (24,40,45,53).

1.1.2.2 Bildgebende Diagnostik

Radiologisch können die CED auf mehrere Wege dargestellt werden. So bietet laut Tontini et. al. die **Sonographie** eine gute Möglichkeit Entzündungen in der Wand des Colons festzustellen. Sieht man im Schall eine Zunahme der Wanddicke auf >3mm ist eine entzündliche Reaktion der Darmwand anzunehmen. Auch prästenotische Erweiterungen - zum Beispiel im Rahmen einer Striktur bei MC - können mittels Sonographie gut dargestellt werden. Ihre Vorteile liegen in der breiten Verfügbarkeit, den geringen Kosten und der raschen Durchführbarkeit der Untersuchung. Nachteile der Sonographie bestehen jedoch vor allem in der geringen Reproduzierbarkeit, sowie der häufigen Überlagerung durch Darmgase (43,45).

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** und die **Computertomographie (CT)** bietet neben einer hohen Genauigkeit bezüglich der Aktivität, der Lokalisation auch Hinweise auf den Schweregrad der CED. Außerdem erlaubt sie es auch, genauere Aussagen über mögliche Strikturen, extramurale Entzündungsprozesse sowie Perforationen zu treffen. Die Nachteile des MRTs beziehungsweise des CTs sind unter anderem die begrenzten Verfügbarkeit an Geräten und die hohen Kosten, die eine komplette radiologische Darstellung des Abdomens verursacht. Zusätzlich ist bei der CT-Untersuchung die Strahlenbelastung zu bedenken. Empfohlen wird das CT beziehungsweise das MRT von der ECCO bei PatientInnen, die einen akuten Schub der CED durchmachen, da die Komplikationsrate für eine endoskopische Untersuchung dann stark erhöht ist. Nach Abklingen der akuten Entzündungsreaktion sollte jedoch eine endoskopische Untersuchung folgen. Ebenso empfiehlt die ECCO nach Etablierung der Diagnose MC eine radiologische Schnittbildgebung des Abdomens mit besonderem Augenmerk auf den Dünndarbefall (24,40).

Die Diagnostik mittels **endoskopischer Untersuchung** des Dickdarms sowie des terminalen Ileums ist jedoch noch immer die in den meisten Kliniken am häufigsten herangezogene bildgebende Diagnostik. Dank der spezifischen

Läsionsmuster, welche die CED in der Endoskopie aufzeigen hat die Endoskopie eine hohe Trefferquote und lässt in >75% Rückschlüsse auf den Typ der CED zu. Auch bietet sie den entscheidenden Vorteil der Möglichkeit zur Entnahme von Gewebeproben aus der Darmschleimhaut, sowie deren histologische Untersuchung. Die Koloskopie sollte die endoskopische Beurteilung des gesamten Kolons, sowie des terminalen Ileums und die Entnahme mehrerer Gewebeproben aus jedem Segment - typischerweise sechs bis zehn im Gesamten - umfassen. Die Gewebeproben sollten nicht nur aus dem entzündeten Gewebe sondern auch aus der anscheinend gesunden Schleimhaut entnommen (24,40,45). In Tabelle 12 sind die typischen, endoskopischen Läsionsmuster gegenübergestellt.

Tabelle 12 Endoskopische Features der CED im Überblick (45)

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Kontinuität der Entzündung	Diskontinuierlich, mit abruptem Übergang in gesundes Gewebe (skip-lesions); rektale Aussparung	Kontinuierlich, diffus, vom Rektum aufsteigend
Schleimhautrelief	Kopfsteinpflasterartig	Sandpapierartig
Hyperämie der Schleimhaut	Selten	Häufig
Fragilität	Nicht bis leicht erhöhte Fragilität	Blutung auf leichte Berührung
Schleimhautläsionen	Tiefe, lineare Ulcera	Erosionen, oberflächliche konfluierende Ulcera
Weiteres	Strikturen, Läsionen im terminalen Ileum	Fisteln, Cave: Back-wash-Ileitis in bis zu 20% extensiven CU

1.1.2.3 Histologie

Wie oben beschrieben bietet die Endoskopie die Möglichkeit Gewebeproben aus der Darmschleimhaut zu entnehmen und diese histologisch zu beurteilen. Dies dient nicht nur der Feststellung ob eine CED vorhanden ist, sondern die

histologischen Merkmale lassen auch Rückschlüsse zu, um welche Art der CED es sich handelt. Grundsätzlich können die erhobenen histopathologischen Befunde in die drei folgenden Gruppen untergliedert werden.

1. Veränderungen der Darmwandarchitektur
2. Veränderungen des Darmwandepithels
3. Entzündliche Veränderungen der Darmwand

Zu den **Veränderungen der Darmwandarchitektur** zählen unter anderem Unregelmäßigkeiten in der Kryptenarchitektur (z.B. unterschiedliche Größen, Abflachung, irreguläre Verzweigungen, verlorene Parallelität), eine verminderte Kryptendichte oder eine basale Distanzierung der Krypten.

Histopathologisch kann im **Darmwandepithel** eine Verminderung der schleimbildenden Becherzellen beziehungsweise eine Verminderung oder Erhöhung des Schleims innerhalb der Becherzellen selbst beobachtet werden. Auch kann es zu einer Paneth-Zell-Metaplasie, dem unphysiologischen Auftreten von Paneth-Körnerzellen im Kolon - sie finden sich normalerweise im Rektum und im Magen - kommen. Diese Metaplasie tritt vor allem bei länger bestehenden Darmerkrankungen auf.

Die **entzündlichen Veränderungen der Darmwand** sind in ihrer Ausprägung sehr variabel und sind meist der momentanen Aktivität der CED angepasst. Zu ihnen zählt die basale Plasmazytose, darunter versteht man die Vermehrung von Plasmazellen und Lymphozyten zwischen der Basis der Krypten und der Muscularis mucosa. Weiters wird ein diffuses transmukosales Infiltrat aus Plasmazellen, Lymphozyten, Eosinophile oder Histiocyten sowie ein Mukosaödem.

Für den **MC** sprechen das Auftreten von Granulomen, sowohl intramural als auch in den umgebenden Lymphknoten, der diskontinuierliche Befall (sogenannte skip lesions), sowie eine transmurale (=alle Schichten der Darmwand betreffende) Ansammlung von Entzündungszellen und eine begleitende entzündliche Beteiligung der Darmwandgefäße und umgebenden Lymphknoten.

Für die **CU** sprechen hingegen eine kontinuierliche, aufsteigende, starke Veränderung der Kryptenarchitektur, eine verringerte Kryptenzahl, sowie eine Paneth-Körnerzellmetaplasie distal der rechten Kolonflexur (24,40,53,54).

1.1.3 Therapie der CED

Sie besteht aus der konservativen und der operativen Therapieschiene. Die konservative Schiene der CED-Therapie ist trotz der unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbilder von MC und CU erfreulicherweise recht ähnlich. Sie wird nach den Grundsätzen „so kurz wie möglich und so lang wie nötig“ und „so aggressiv wie nötig und so wenig Nebenwirkungen wie möglich“ geplant. Um dies zu gewährleisten wird die medikamentöse Therapie laufend an die aktuelle Krankheitsaktivität angepasst. Sie wird durch das subjektive Empfinden der PatientInnen, die unter in Kapitel 1.1.1 genannten Aktivitätsscores, die Lokalisation sowie den bisherigen Verlauf der Erkrankung bestimmt. Daneben fließen in die Therapieplanung das Alter des Krankheitsbeginns, die Krankheitsdauer, das Ansprechen auf vorangegangene Medikationen sowie die aufgetretenen Nebenwirkungen bei bisherigen Therapien und die Compliance des/-r PatientIn mit ein.

Um die Therapieempfehlungen der ECCO im klinischen Alltag anwenden zu können, muss man sich die Definitionen der Krankheitsaktivität sowie das zu erreichende Ziel vor Augen führen. In der anschließenden Tabelle 13 werden kurz die wichtigsten Begrifflichkeiten rund um Therapieziel, Krankheitsaktivität und Therapieerfolg angeführt.

Tabelle 13 Begriffserklärung zur Krankheitaktivität und Therapieerfolg laut ECCO (24,40)

Begriff	Erklärung
Aktive Erkrankung	Erkrankung mit von dem/-r PatientIn wahrgenommenen Symptomen, eingeteilt nach den jeweiligen Aktivitätsscores (siehe oben) in mild, moderat und schwere Aktivität
Remission	CU: Symptombefreiheit und mukosale Heilung in der endoskopischen Untersuchung bzw. ≤ 3 Stühle pro Tag

	<p>ohne Blutung</p> <p>MC: CDAI <150 Punkte</p>
Response	<p>Ansprechen auf die Therapie</p> <p>CU: Verringerung von $\geq 30\%$ der Ausgangspunkte im Aktivitätsscore und verminderte rektale Blutungen</p> <p>MC: Verringerung von ≥ 100 Punkten im CDAI (manche Studien verwenden hier 70 Punkte)</p>
Loss of Response	<p>Wirkverlust des Medikaments nach initiale erzielter Remission definiert durch verschiedene Studien mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Notwendigkeit des Therapieabbruchs und/oder - Wechsel des Präparats innerhalb der Medikamentengruppe und/oder - Notwendigkeit zur Dosiserhöhung oder Verkürzung des Verabreichungsintervalls
Relapse	<p>Rückfall, Schub oder Wiederauftreten von Symptomen bei PatientInnen, die sich spontan oder durch medikamentöse Therapie in Remission befinden</p>
Steroidabhängiger Verlauf	<p>Wiederauftreten von Symptomen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - einer Reduzierung der Dosierung auf <10 mg Prednison pro Tag in den ersten drei Monaten nach Therapieinduktion - Ausschleichversuch der Kortikosteroidtherapie innerhalb der ersten drei Monate nach Therapieende
Steroidrefraktärer Verlauf	<p>Bestehende Symptome bei einer adäquaten Therapie mit Glukokortikoiden (z.B.: Prednison) bis 75mg/kg/Tag von mindestens vier Wochen Dauer</p>

Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen zur Verfügung stehenden Präparate zur Therapie der CED kurz vorgestellt und anschließend werden die aktuellen Therapieempfehlungen der ECCO angeführt.

1.1.3.1 Glukokortikoide

Sie sind körpereigene, in der Zona fascicularis und reticularis der Nebennierenrinden gebildete Steroidhormone, die neben ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel, den Wasser- und Elektrolythaushalt und das kardiovaskuläre System eine potente antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung haben. Sie hemmen über den Glukokortikoidrezeptor die Vasodilatation, die erhöhte Gefäßpermabilität, verringern die Emigration von Leukozyten und hemmen deren entzündungsförderndes und -erhaltendes Verhalten am Ort des Geschehens. Außerdem hemmen die Glukokortikoide über Repression der Transkription die Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren wie Chinine, Histamine, liposomale Enzyme, Prostaglandine und Leukotriene. Sie stehen für medikamentöse Therapie der CED als intramuskuläre, intravenöse, orale Präparate zur Verfügung. Eine weitere Darreichungsform sind topische Präparate, welche als Schaum, Klysmen oder Kapseln zur Verfügung stehen. Hier ist vor allem das Budesonid hervorzuheben, welches gerne zur Therapie des milden bis moderaten iliozökalen MC eingesetzt wird. Aufgrund seiner hohen präsystemischen Eliminierung gelangen auch bei oraler Einnahme nur knapp 10% zu systemischer Wirksamkeit.

Die Glukokortikoide werden vor allem für die Initialtherapie, sowie die Schubtherapie und gegebenenfalls zur Therapieeskalation eingesetzt. In der Dauertherapie finden sie aufgrund der gravierenden unerwünschten Wirkungen nur sehr selten Anwendung. Dies wird von der ECCO und der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen und medizinischen Fachgesellschaften) in ihrer *Updated German Clinical Practice Guideline on "Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease" 2014* nicht empfohlen werden (44,55–58).

1.1.3.2 5-Aminosalicylsäure

Die 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) - Präparate sind eine wichtige Therapiesäule zur Induktion und Erhaltung der Remission vor allem bei CU, bis zu 88% der PatientInnen mit CU bekommen diese in Amerika und Europa. Der meist verwendete Wirkstoff dieser Gruppe in der CED-Therapie ist Mesalazin. Sie wirken über einen noch nicht vollständig aufgeklärten Mechanismus antiinflammatorisch. So wird vermutet, dass sie über eine hemmende Wirkung des Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) sowie über die Hemmung verschiedener anderer proinflammatorischer Proteine und Entzündungsmediatoren - zum Beispiel Interleukin 1, Interleukin 6, Cyclooxygenase, TNF- α , Lipooxygenase, Prostaglandine und Leukotriene, nukleären Faktor Kappa B (NF κ B) etc. - einen positiven Effekt an der Darmschleimhaut erzielen. Mesalazin besitzt eine eher topische Wirkungsweise, da nur etwa 20-30% des Wirkstoffs bei enteraler Einnahme überhaupt resorbiert wird. Ein Präparat der ersten Stunde aus dieser Gruppe ist das Sulfasalazin. Heute wird es aufgrund seiner hohen Nebenwirkungen - Grund dafür eine Sulfapyridinverbindung - nur noch selten eingesetzt. Auch für die Gruppe der 5-ASA-Präparate stehen unterschiedliche Darreichungsformen zur Verfügung wie Tabletten, Zäpfchen und Klysmen.

Wie oben beschrieben werden die 5-ASA Präparate vor allem bei der CU zur Induktion der Remission und deren Erhaltung, dafür aber in geringerer Dosierung verabreicht. Jedoch hat diese Medikamentengruppe auch beim MC ihren Stellenwert. Die Guidelines der ECCO, der AWMF und des American College of Gastroenterology (ACG) stimmen hierbei in ihren Empfehlungen bezüglich der Therapie mit 5-ASA-Präparaten überein (29,44,57,59–61).

1.1.3.3 Azathioprin

Azathioprin, kurz AZA, ist ein inaktive Vorläuferform des 6-Mercaptopurin (6-MP) und als Purinanalogon ein Medikament aus der Gruppe der Immunsuppressiva. Im Körper wird es über mehrere Schritte in 6-Mercaptopurin und schlussendlich intrazellulär in den wirksamen Metaboliten 6-Thioguanin (6-TGN) umgewandelt. 6-TGN wird anstelle des Purins im Zuge der Replikation in die DNA sowie RNA eingebaut. Außerdem hemmt es die Synthese von Purin selbst. Unter anderem

durch diese Wirkmechanismen kommt es zu einer Proliferations- und Aktivitätshemmung der Zellen des Immunsystems - wie z.B. B- und T-Lymphozyten. AZA wird im Sinne der CED-Therapie hauptsächlich zur Behandlung steroidabhängiger und steroidrefraktärer Verläufe eingesetzt. Hauptsächlich wird AZA im Rahmen von Organtransplantationen - zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion -, bei Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises und bei diversen Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Das Problem beim Einsatz von AZA in der CED-Therapie ist der vergleichsweise langsame Wirkungseintritt. AZA erreicht sein Wirkungsmaximum erst nach rund drei bis sechs Monaten. In der Langzeitverwendung von AZA zeigte sich jedoch, dass sowohl die Dosis an zusätzlich benötigten Steroiden gesenkt werden konnte, wie auch die Anzahl der Hospitalisierungen und der Operationen (58).

Es stehen eine per orale - am häufigsten eingesetzte - und eine intravenöse Darreichungsform des Wirkstoffs zur Verfügung (29,44,57,58,62).

1.1.3.4 Methotrexat

Methotrexat, kurz MTX, ist ähnlich wie AZA ein Antimetabolit aus der Reihe der Immunsuppressiva. MTX als Folsäurederivat dringt über aktive Transportmechanismen in die Zelle ein und hemmt dort die Dihydrofolsäurereductase. Schlussendlich hemmt MTX über diese den Aufbau von Purinnukleotiden und Thymidylaten. Durch das Fehlen dieser Bestandteile kommt es zu einer Hemmung der DNA- und RNA-Synthese, sowie einer verringerten Aktivität der Reparaturmechanismen. Diese Wirkung trifft vor allem Zellen mit hoher Proliferationsaktivität. MTX hat im Gegensatz zu AZA jedoch einen sehr geringen Stellenwert. So wird weder von vom ACG noch von der ECCO der Einsatz bei CU empfohlen. Bei MC hingegen empfehlen sowohl ACG als auch ECCO den Einsatz bei steroidabhängigen und steroidrefraktären Verläufen allerdings auch hier als sogenannte „second line“-Therapie oder Therapie der zweiten Wahl (44,58).

Für MTX stehen unterschiedliche Darreichungsformen zur Verfügung. Da dieses Medikament allerdings einmal pro Woche eingenommen werden muss, ist die per orale Darreichungsform die gebräuchlichere Variante (29,44,57,58,63–65).

1.1.3.5 Biologika

Hierbei handelt es sich in der CED-Therapie um Therapieantikörper, welche gegen den Tumornekrosefaktor alpha, kurz TNF- α -Blocker, gerichtet sind. Sie werden ausführlich im nachfolgenden Kapitel 1.2 besprochen.

1.1.3.6 Überblick über die aktuellen Therapieleitlinien

Hierbei gibt es grundsätzlich zwei Arten der Therapie. Einerseits die Induktionstherapie, welche eine aktive Erkrankung in Remission bringen soll und andererseits die Erhaltungstherapie, welche den Zustand der Remission auf Dauer aufrechterhalten soll. Die für den nachfolgenden Abschnitt verwendeten Quellen sind die aktuellen Therapieguidelines der ECCO und des ACG (29,44,57,58). Die nachfolgenden Therapieleitlinien wurden für adulte PatientInnen konzipiert und können sich von den Leitlinien für pädiatrische PatientInnen unterscheiden. Stellvertretend werden an dieser Stelle die Therapieleitlinien für adulte PatientInnen besprochen, da sich die Studienpopulation hauptsächlich aus adulten PatientInnen zusammensetzt.

1.1.3.6.1 Therapie des MC

Induktionstherapie:

Mild aktiver, ileozökal lokalisierter MC

Hier ist eine tägliche Therapie mit Budesonid per oral eine Möglichkeit. Auch keine Therapie ist bei sehr milden Symptomen eine Option.

Moderat aktiver, ileozökal lokalisierter MC

Auch hier wird eine Therapie mit Budesonid per oral empfohlen. Sollte diese nicht genügen, können systemische Glukokortikoide (Prednisolon) eingesetzt werden bis eine Remission erreicht wird (normalerweise 7-28 Tage). Optional können AZA in Kombination mit Glukokortikoiden verwendet werden oder es kann frühzeitig der Einsatz von TNF- α -Blocker (zum Beispiel: Infliximab) bei Steroidunverträglichkeit bzw. bei steroidrefraktären Verläufen in Erwägung gezogen werden.

Schwer aktiver, ilozökal lokalisierter MC

Hier wird eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden zur Remissionsinduktion empfohlen. Kommt es zu einem Relapse, so ist eine Therapie mit TNF- α -Blockern mit oder ohne Immunmodulatoren eine Option.

MC mit Beteiligung des Kolons

Bei milder Aktivität kann eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden oder eventuell mit Sulfasalazin erfolgen. Bei Rückfall oder moderater bis schwerer Aktivität kann eine Therapie mit TNF- α -Blockern mit oder ohne Immunmodulatoren durchgeführt werden.

MC mit Beteiligung des oberen GIT

Aufgrund der eher seltenen Manifestationsform ist hier keine suffiziente Datenlage vorhanden. Zum Einsatz können hier Protonenpumpeninhibitoren kommen, eventuell gemeinsam mit systemischen Glukokortikoiden, AZA oder MTX. TNF- α -Blocker sind eine Option für schwere, steroidrefraktäre Verläufe.

Bei **pädiatrischen PatientInnen** wird unabhängig von der Lokalisation und Ausprägung des MC Therapie durch totale enterale Ernährung (TEN) oder eine Therapie mit Glukokortikoiden zur Erreichung einer Remission empfohlen. Jedoch ist die TEN den Glukokortikoiden aufgrund der geringeren Nebenwirkungen als First-Line-Therapie anzusehen (49).

Erhaltungstherapie

Für die Erhaltungstherapie sind unterschiedliche Präparate zur Verfügung. Je nach Verträglichkeit durch den/die PatientIn, sowie die erzielte Wirkung und die entstehenden Kosten werden verschiedene Therapieregime empfohlen. Sowohl AZA als auch MTX - wobei für MTX eine unsichere Datenlage vorliegt - können in der primären Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Auch TNF- α -Blocker wie Infliximab oder Adalimumab können zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Sie sind aber aufgrund der erheblichen Kosten eher als Reservemedikament zu betrachten. Auch können in schweren Fällen die verschiedenen Therapien kombiniert werden. 5-ASA-Präparate und Glukokortikoide haben in der Erhaltungstherapie keinen Stellenwert.

1.1.3.6.2 Therapie der CU

Induktionstherapie:

Proktitis

Für die Therapie der aktiven Proktitis werden topische Mesalazinpräparate (1g/Tag) empfohlen. Hierbei können Einläufe und Suppositorien verwendet werden, wobei letztere besser toleriert werden. Bei schwereren Verläufen kann zusätzlich Mesalazin oral (dreimal täglich) oder topisch wirksame Glukokortikoide mit topischen 5-ASA-Präparaten kombiniert werden. Bei therapierefraktären Verläufen kann ein Einsatz von systemischen Glukokortikoiden oder TNF- α -Blockern erwogen werden.

Linksseitige Kolitis

Für die linksseitige Kolitis mit milder bis moderater Aktivität wird eine Kombination aus oralen und topischen 5-ASA-Präparaten einmal täglich empfohlen. Als topische Präparate bilden sich Einläufe, aufgrund der höheren Reichweite im Vergleich zu Suppositorien, an.

Extensive Kolitis

Die milden und moderaten Verläufe werden mit einer Kombination aus systemischen (Mesalazin) und topischen (Einlauf) 5-ASA-Präparaten behandelt. Bei Beschwerdepersistenz kann eine zusätzliche orale Glukokortikoidtherapie temporär eingeleitet werden.

Schwere Verläufe jeglicher Lokalisation

Bei schweren therapierefraktären Verläufen, das heißt trotz maximal dosierter topischer und systemischer 5-ASA Therapie sowie oraler Glukokortikoidtherapie, wird eine Hospitalisierung inklusive intravenöser Verabreichung von Glukokortikoiden sowie symptomatischer Therapie empfohlen. Wenn nach drei bis fünf Tagen noch keine Besserung der Symptome eingetreten ist sollte eine Therapie mit Cyclosporin oder eine Therapie mit Infliximab eingeleitet werden.

Erhaltungstherapie:

In der Erhaltungstherapie der CU unterscheidet man mehrere Therapieregime. So werden die Proktitis und die linksseitige Kolitis zuerst mit topischen 5-ASA-

Präparaten therapiert. Sollte die erwünschte Wirkung ausbleiben, können zusätzlich systemische 5-ASA-Präparate in den Therapieplan eingebaut werden. Bei weiterhin ausbleibendem Therapieerfolg kann sowohl AZA, 6-MP oder Infliximab eingesetzt werden. Bei extensiver Kolitis werden systemische 5-ASA-Präparate zur Remissionserhaltung empfohlen. Steroidabhängige und steroidrefraktäre Verläufe können zusätzlich mit AZA, 6-MP oder Infliximab therapiert werden.

1.2 *TNF- α -Inhibitoren*

Seit der Einführung von **Infliximab** in Europa im Jahre 1999 (1998 Eratzulassung IFX in den USA) haben die TNF- α -Blocker die Therapie der CED, vor allem der schweren, therapieresistenten Verläufe, der Psoriasis und der rheumatoiden Arthritis revolutioniert. Durch den Erfolg wurden weitere Therapieantikörper gegen TNF- α entwickelt und es folgten **Adalimumab** (Eratzulassung 2003), Certolizumab (aktuell keine Zulassung in Europa) und Golimumab (Eratzulassung 2009, nur für CU) (66–68). Die in Österreich am häufigsten verwendeten Präparate sind AAA und IFX, welche in den nachfolgenden Kapiteln genauer erläutert werden.

Um die Wirkung der TNF- α -Blocker zu verstehen, muss man sich zuerst die Rolle von **TNF- α** in der Pathophysiologie der CED vor Augen führen. TNF- α ist gehört zur Klasse der Typ II Membran Proteine und ist sowohl in einer löslichen - durch Proteolyse vom transmembranen Precursor - als auch in einer membranständigen Form vorhanden (69). Hauptsächlich gebildet wird es von aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten. Sowohl das membrangebundene, als auch das gelöste TNF- α können ihre Wirkung über Bindung an die zumeist membrangebundenen TNF-Rezeptor I und TNF-Rezeptor II an die Zielzellen vermitteln. Diese Rezeptoren sind an fast allen Zellen vorhanden, was das Wirkungsspektrum von TNF- α so vielfältig macht (70,71). Nachfolgend werden die wichtigsten Wirkungen von TNF- α für die CED-Pathophysiologie angeführt.

- Fördert die Adhäsionsfähigkeit von Makrophagen an das Gefäßendothel und die Migration derselben im Gewebe (72)
- Stört die Barrierefunktion des intestinales Endothels durch Veränderung der Permeabilität (73)

- Stimuliert die Bildung von Akut-Phase-Proteinen (wie zum Beispiel CRP) in der Leber (70)
- Stimuliert die T-Lymphozyten vermindert deren Apoptose und fördert die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (zum Beispiel IL-2 IL-6, IL-8, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α) (70)

Das Wissen um die Schlüsselrolle von TNF- α in der Pathophysiologie der CED macht TNF- α zu einem der pharmakologischen Angriffsziele in der Therapie von MC und CU. Mit den TNF- α -Blockern steht seit nunmehr fast zwei Jahrzehnten gezielte Therapien, sogenannte „targeted therapies“, gegen TNF- α zur Verfügung. Wie funktionieren nun diese spezifischen TNF- α -Therapien?

Es handelt sich sowohl bei IFX als auch bei AAA um einen monoklonalen Antikörper (mAb). Diese sind gentechnisch hergestellte Immunglobuline der Klasse G1 (IgG). Die IgG sind aus vier Polypeptidbasiseinheiten aufgebaut, wobei sich diese wieder untergliedern in zwei idente Schwerketten und zwei ebenfalls idente Leichtketten (siehe Abbildung 2).

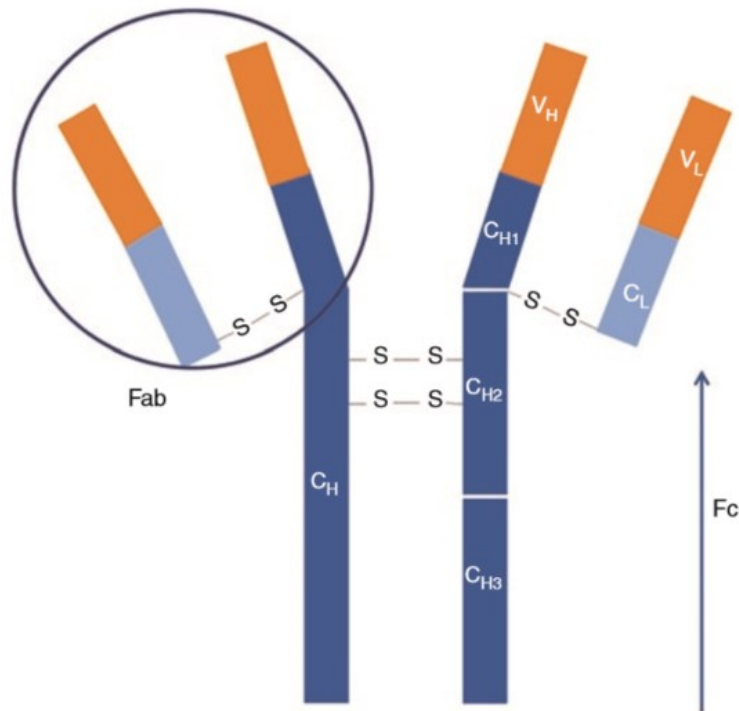


Abbildung 2 Generelle Struktur eines IgG-Antikörpers (3)

C_H : Schwere Kette, C_L : Leichte Kette, Fab: antigenbindende Domäne, Fc: konstante Domäne, V_H : variable Region der Schwere Kette, V_L : variable Region der Leichtkette

Wie Abbildung 2 zeigt, gibt es nicht nur zwei strukturell unterschiedliche Domänen des Antikörpers, sondern auch zwei funktionell unterschiedliche Regionen. Zum einen bestehen sie aus der antigenbindenden Domäne (Fab) und der konstanten Domäne (Fc). Die Fab setzt sich zusammen aus den variablen Regionen V_H und V_L sowie den Fragmenten C_{H1} und C_L . Wie ihr Name schon vermuten lässt besteht die Funktion der Fab darin, dass sie mit einer hohen Spezifität das passende Antigen über die variablen Anteile der Ketten binden. Die konstante Domäne der IgG besteht aus den Regionen C_{H2} und C_{H3} (3,74). Die genaue Wirkung der mAb, wie auch der körpereigenen IgG, hier genauer auszuführen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Im Groben sei dazu gesagt, dass die Antikörper über eine Bindung mittels der Fab-Region eine direkte Neutralisation des TNF- α erzielen können. Außerdem besteht dank der Fc-Region eine Bindungsstelle für zwei weitere Wege der Elimination. Einerseits besteht die Möglichkeit der Ausschaltung des Antigens über die komplementabhängigen Zytolyse - durch das Komplementsystem vermittelte Elimination des Antigens beziehungsweise der

vom Antikörper markierten Zielzelle - und andererseits die antikörpervermittelte zelluläre Toxizität - durch Natürlich Killerzellen (NK-Zellen) vermittelte Elimination des Antigens beziehungsweise der vom Antikörper markierten Zielzelle (3,75,76). Doch nicht nur die Neutralisierung von freiem und membrangebundenem TNF- α wurde bei den mAb beobachtet (75,77,78), so zeigten Brande et al., dass IFX sowohl an aktivierte T-Lymphozyten in der Lamina propria wie auch peripher vorkommende Lymphozyten bindet und deren Apoptose einleiten kann (77). Vos et al. zeigten, dass es durch IFX zu einem vermehrten Auftreten von regulatorischen Makrophagen mit immunsuppressiver Wirkung kommt (79). Zwar sind die Wirkmechanismen der mAb gut erforscht, doch trotz der vielen Studien noch immer nicht restlos geklärt. Selbiges gilt auch für den durch TNF- α -Blocker erzielten Therapieerfolg. In Österreich und der EU sind bis dato nur die beiden TNF- α -Blocker Infliximab und Adalimumab für die Therapie der CED zugelassen, in den USA hingegen ist auch Certolizumab schon zugelassen.

1.2.1 IFX

Bei IFX handelt es sich um ein mAb aus der Klasse der TNF- α -Blocker. IFX ist der erste mAb, der für die Therapie der CED zugelassen wurde. In Europa wird IFX

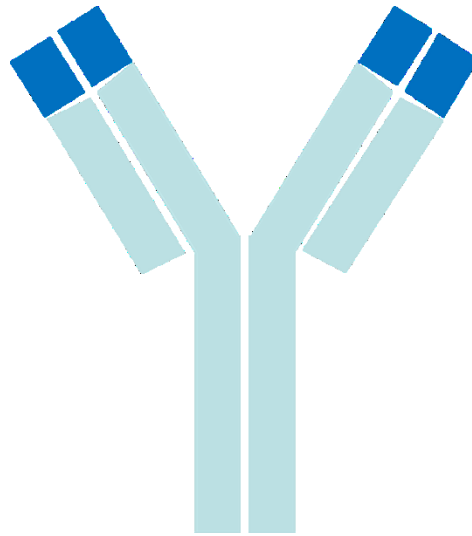


Abbildung 3 Schematische Darstellung IFX
[modifiziert] (43)

unter dem Handelsnamen REMICADE® vertrieben. Von der Struktur her ist IFX ein chimärer, monoklonaler IgG1-Antikörper, dessen Fab-Fragment in murinen Zellen hergestellt wird und durch rekombinante DNA-Technologie mit einer humanen Fc-Region verbunden wird. Er besteht ca. zu 25% aus murinen Anteilen und zu 75% aus humanisierten Proteinen (68,80). Abbildung 3 zeigt einen schematischen Aufbau von IFX, wobei die dunkelblauen Anteile für die murinen Anteile des Antikörpers stehen.

1.2.1.1 Indikationen und Therapieschemata

IFX ist in seiner Funktion als TNF- α -Blocker als eine second-line-Therapie für moderate bis schwere Verläufe der CED zu verstehen, die sich mit der medikamentösen first-line-Therapie nicht ausreichend beherrschen lassen (29,44,57,62,68,81). Auch für andere Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis, der Psoriasis oder bei Morbus Bechterew ist IFX als Therapeutikum zugelassen (68).

IFX wird anders als AAA intravenös in einer Standarddosierung von 5mg/kg KG zur CED-Therapie eingesetzt. Nach einer Induktionstherapie (gewichtsadaptierte

Verabreichung von IFX in Woche null, zwei und sechs) folgt eine Erhaltungstherapie, bei der im Intervall von acht Wochen je eine gewichtsadaptierte Dosis verabreicht wird (68). Unter anderem durch seine murinen Bestandteile und die körperfremde Proteinstruktur kann es im Verlauf der Therapie mit IFX zu einer Immunreaktion kommen (1,82,83). Um die Rate an potentiellen Immunreaktionen gegen IFX niedrig zu halten, erwiesen sich mehrere Maßnahmen als sinnvoll. Zum einen zeigten mehrere Studien, unter anderem die randomisierte, placebokontrollierte ACCENT I-Studie, dass die Entstehung von Antikörpern -sogenannte Anti-Drug-Antibodies (ADA) - gegen IFX (siehe dazu auch Kapitel 1.3) durch die kontinuierliche Verabreichung ein deutlich geringeres Risiko besteht ADA zu entwickeln, als bei episodischer Gabe (1,3,5,81,82,84,85). Weiters kann die Immunantwort durch eine begleitende Therapie mit Immunsuppressiva oder durch die Gabe von intravenösen Glukokortikoiden vor der IFX-Verabreichung abgeschwächt und unter Umständen sogar verhindert werden (2,80,82). Die begleitende immunsuppressive Therapie wird jedoch kontrovers diskutiert.

Der Therapieerfolg von IFX ist beeindruckend. so zeigten Rutgeerts et al. in ihren Studien ACT I und ACT II eine initiales Ansprechen auf die IFX-Therapie bei rund zwei Drittel der PatientInnen mit moderaten bis schweren CU-Verläufen, bei denen die konventionelle medikamentöse Therapie versagt hat (84). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Afif et al., welche ein initiales Ansprechen auf IFX-Therapie bei 65% der PatientInnen mit CED feststellten (86).

1.2.1.2 Nebenwirkungsprofil von IFX

Trotz oder gerade wegen seiner imposanten Wirkung war anzunehmen, dass bei der Verabreichung von IFX auch Nebenwirkungen auftreten können. So wurden von Cheifetz et al. bei rund 5% der PatientInnen eine akute Infusionsreaktion festgestellt. Diese tritt innerhalb der ersten zwei Stunden nach IFX-Gabe auf (68,87). Bei den akuten Infusionsreaktionen handelt es sich typischerweise um das Auftreten eines oder mehrerer der nachfolgenden Symptome: Rötung, Juckreiz, Palpitationen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Stridor, Atemnot und/oder Fieber (87). Es wurden im Zusammenhang mit IFX-Gabe verspätete Immunreaktionen beobachtet, welche 1-14 Tage nach

der Verabreichung auftraten. Sie äußern sich mit Myalgien, Arthralgien, Fieber und/oder Exanthenen (5,68). Außerdem wurde ein vermehrtes Auftreten von Infekten der oberen Atemwege, sowie Reaktivierungen von Tuberkulose und das Auftreten von Lymphomen beobachtet (68).

1.2.1.3 Bedeutung der Talspiegel bei IFX-Therapie

Der Medikamentenspiegel im Serum des/-r PatientIn ist ein aussagekräftiges Instrument um einen möglichen Verlauf der Therapie vorherzusagen. Zumeist wird hier der Talspiegel, also der Medikamentenspiegel vor der Verabreichung der nächsten Dosis IFX durch verschiedene Tests bestimmt. So zeigten Seow et al. in ihrer rezenten Studie von 2010 bei 115 PatientInnen mit CU, dass eine therapeutisch wirksame Serumkonzentration von IFX vor Verabreichung der nächsten Dosis mit einer höheren Rate an Remission, an endoskopisch feststellbarer Verbesserung und Remission, sowie mit einer erniedrigten Kolektomierate assoziiert ist (88). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die Autoren rund um Bendtzen et al. in ihrer 2006 veröffentlichten Studie von PatientInnen mit rheumatoider Arthritis. Hier zeigte sich, dass niedrige IFX-Serumtalspiegel in Woche sechs der Induktionstherapie mit einem erhöhten Fehlschlag der IFX-Therapie einhergehen (89). Eine exakte Grenze zwischen dem therapeutischen und subtherapeutischen Talspiegeln wurde bis jetzt allerdings noch nicht etabliert (81). Baert et al. kamen in ihrer Studie zu Effekten der Immunantwort auf die IFX-Langzeittherapie zu dem Ergebnis, dass eine Serumkonzentration von $>12\mu\text{g/ml}$ vier Wochen nach der IFX-Verabreichung als therapeutisch anzusehen ist (82). Dies ist allerdings für den klinischen Alltag eher impraktikabel, da das Verabreichungsintervall acht Wochen beträgt. Für die Talspiegel stellt also die untere Nachweisbarkeitsgrenze der kommerziellen Tests von IFX mit $1,4\mu\text{g/ml}$ den therapeutischen Bereich dar. Liegt der Talspiegel über $1,4\mu\text{g/ml}$ so wird dieser als therapeutisch respektive unter $1,4\mu\text{g/ml}$ als subtherapeutisch bezeichnet (7,82,86,88).

1.2.1.4 Messverfahren von IFX-Serumkonzentrationen

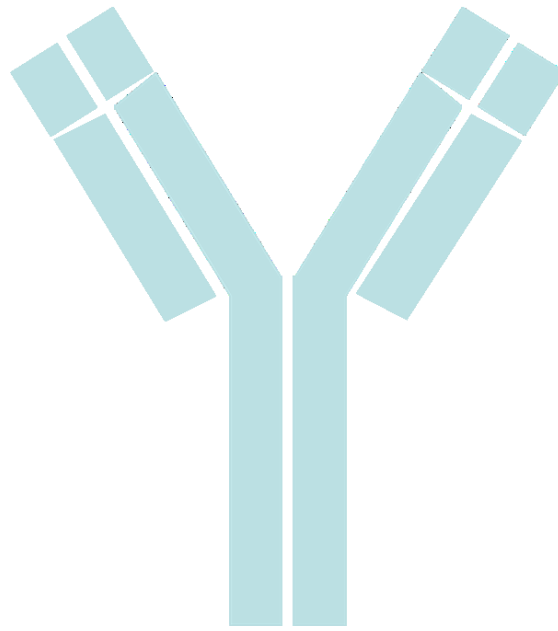
Die Messung der IFX-Spiegel erfolgt aus dem Serum der PatientInnen, welches vor der IFX-Infusion abgenommen wird. Zur Bestimmung der Medikamentenspiegel wird für gewöhnlich ein Enzyme-linked Immunosorbent

Assay (ELISA) verwendet. ELISA-Tests basieren auf der spezifischen Bindung von Antikörpern mit der zu testenden Substanz und zählen inzwischen zu den Standardtests im Bereich der medizinischen Diagnostik. Es kommt zu einer enzymatischen Reaktion nach Bindung des Testantikörpers an das Antigen. Diese Reaktion erzeugt nun einen Farbumschlag, der die optische Dichte der Probe verändert. Diese wird dann gegen die optische Dichte einer mitlaufenden Cut-off-Probe gemessen. Ist die optische Dichte der Serumprobe höher, als die der Cut-off-Probe gilt das als positiver Nachweis der zu detektierenden Substanz (90–93). Bei den meisten konventionellen ELISA Tests zur IFX-Bestimmung wird immobilisiertes TNF- α auf einer Trägerplatte aufgebracht. Diese Trägerplatte wird dann mit den Serumproben versetzt. Das darin enthaltene IFX bindet an das in der Trägerplatte fixierte TNF- α . Nach einem Waschschrift wird ein Peroxidasekonjugat zugefügt - welches spezifisch an humane Fc-Regionen bindet - und somit auch an die Testantikörper. Nach diesem Schritt wird ein Peroxidasesubstrat (z.B. Tertamethylbenzidin (TBM)) zugesetzt und der oben beschriebene Farbumschlag wird ausgelöst. Dieser wird nach einer definierten Zeit mittels Zugabe einer Säure gestoppt und wird anschließend photometrisch vermessen und quantifiziert (82,90–93).

1.2.2 AAA

Mit Adalimumab (AAA) - Markenname Humira® - wurde 2003 in Europa der erste vollhumanisierte mAb im Sinne eines TNF- α -Blockers auf den Markt gebracht (67). Er ist wie IFX ein mAb der Klasse IgG1, jedoch ist er vollständig aus humanisierten Bestandteilen aufgebaut, wovon man sich eine geringere Immunreaktion auf AAA erwartete. Abbildung 4 zeigt den schematischen Aufbau von AAA.

1.2.2.1 Indikationen und Therapieschemata



*Abbildung 4 Schematischer Aufbau AAA
[modifiziert] (43)*

AAA ist wie IFX ein TNF- α -Blocker und daher als second-line-Therapie für moderate bis schwere Verläufe von MC wie auch CU vorgesehen, die mit der konventionellen, medikamentösen Therapie nicht in den Griff zu bekommen sind. AAA ist auch noch zur Behandlung von RA, Psoriasis, Morbus Bechterew und juveniler, idiopathischer Arthritis zugelassen (3,29,30,43,44,57,58,63,64,67,81,94–97).

AAA wird als subkutane Injektion verabreicht, was den Vorteil mit sich bringt, dass die/der PatientIn sich die Injektion selbst verabreichen kann. Aus der Verabreichungsart ergibt sich, dass es im Vergleich zu IFX keine Wirkstoffspitzen gibt, sondern einen eher kontinuierlichen Wirkstoffspiegel. Auch ist die Resorption von AAA nicht immer dieselbe, wohingegen IFX dank der intravenösen Gabe immer gänzlich resorbiert wird (3,67). Es ist wie bei IFX eine Induktionstherapie und eine Erhaltungstherapie etabliert. Im Gegensatz zu IFX zeigt sich hierbei jedoch ein Unterschied zwischen CU und MC in der Induktionstherapie. Bei MC wird eine Induktionstherapie mit 80mg in Woche null und 40mg in Woche zwei empfohlen. Für CU hingegen wird 160mg in Woche null und 80mg in Woche zwei empfohlen. Dieser Unterschied stützt sich unter anderem die 2011 von Reinisch et

al. durchgeführte Studie zur AAA-Induktionstherapie. Bei den 130 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern aus der Gruppe mit dem oben genannten Induktionsschema zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von Remission, Response, mukosale Verbesserungen und ein vermindertes Auftreten von blutigen Stühlen im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen (98). Bezüglich der Erhaltungstherapie sind keine Unterschiede zwischen MC und CU nötig. So wird eine Verabreichung von 40mg AAA jede zweite Woche als ausreichend erachtet. Diese Empfehlungen bestätigten die randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studien CHARM, ULTRA II, CLASSIC I, CLASSIC II und EXTEND (94,95,98–100). Als Beispiel sei hier die CHARM-Studie von Colombel et al. aus dem Jahr 2007 genannt. Sie untersuchte die Wirkung von unterschiedlichen AAA-Erhaltungstherapie - 40mg AAA jede Woche und 40mg AAA jede zweite Woche - gegen ein Placebo über bis zu 56 Wochen. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied beider AAA-Gruppen gegenüber dem Placebo, sowohl bei Erreichen der Remission, wie auch bei Erzielen von Response. Zwischen den zwei AAA Gruppen gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede bezüglich Remission und Response (94). Von seiner Wirksamkeit her ist AAA in etwa mit IFX zu vergleichen (94,95,98–100).

1.2.2.2 Nebenwirkungsprofil von AAA

Das Nebenwirkungsprofil von AAA gleicht in etwa dem von IFX, nur dass es bei AAA aufgrund der Verabreichungsform keine Infusionsreaktionen gibt. So werden hier am häufigsten das Auftreten von Infektionen - vor allem der oberen und unteren Atemwege-, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Arthralgien und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schmerz, Juckreiz). Seltener hingegen wurde ein Zusammenhang mit malignen Erkrankungen sowohl des lymphoproliferativen Systems als auch der Haut, sowie die Reaktivierung opportunistischer Infektionen berichtet (67,94–96,98–100).

1.2.2.3 Bedeutung der Talspiegel bei AAA

Die Talspiegel von AAA sind im Gegensatz zu IFX-Talspiegeln schlechter untersucht und anscheinend eher von geringerer Bedeutung (80,101). So zeigten die Autoren rund um Karmiris et al., dass die PatientInnen mit einem Serum-AAA-Talspiegel von $<0,33\mu\text{g/ml}$ ein schlechteres klinisches Outcome haben, als

PatientInnen mit einem Serum-AAA-Talspiegel $>33\mu\text{g/ml}$. Allerdings halten die Autoren fest, dass dieses Ergebnis aufgrund der geringen Studienpopulation - diese Subgruppe bestand nur aus 16 Personen - mit Vorsicht zu interpretieren sein. Karmiris et al. kamen auch zu dem Ergebnis, dass die Talspiegel wie auch die ADA-Titer keinen Einfluss auf die Kurzzeit-Response zu haben scheinen. Allerdings zeigten sie den Einfluss von niedrigen Serumspiegeln auf die Langzeittherapie, bei niedrigen Serumkonzentrationen ist ein Abbruch der Langzeittherapie mit AAA wahrscheinlicher (101).

1.2.2.4 Messverfahren von AAA-Serumkonzentrationen

Da die Prinzipien der Messverfahren für AAA dieselben sind wie für IFX werden sie an dieser Stelle nicht mehr gesondert behandelt.

1.2.3 Therapieverlauf und Loss Of Response (LOR)

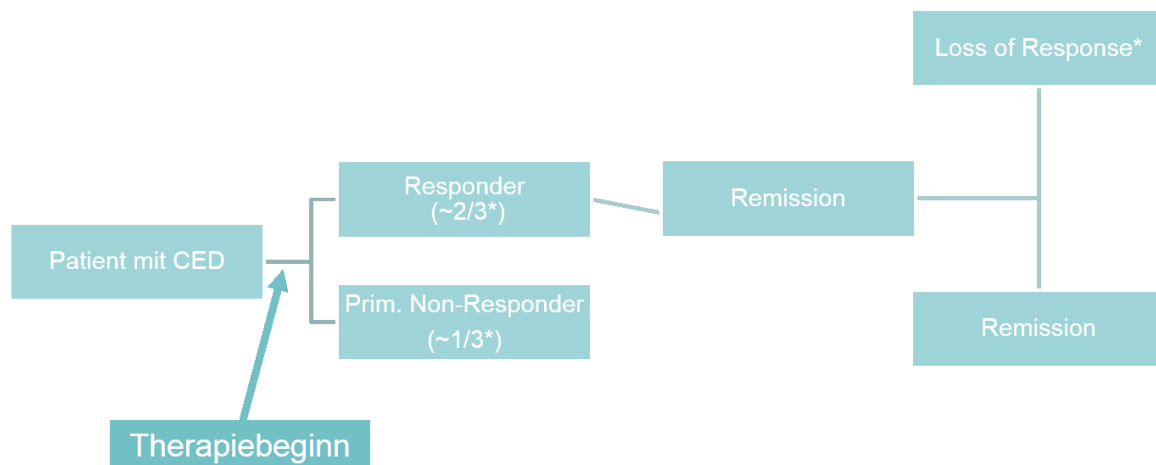


Abbildung 5 Mögliche Verläufe einer Anti-TNF- α -Therapie (2)

Wie aus Abbildung 5 hervorgeht findet sich nach Beginn der Therapie bei rund zwei Drittel der PatientInnen ein adäquates Ansprechen auf die Therapie. Bei dem verbleibenden Drittel der Therapierten zeigt sich initial kein Ansprechen auf die Therapie (85,94–96). Die Gründe für das initiale Therapieversagen sind noch nicht

eindeutig geklärt. Unter anderem kommen veränderte immunoinflammatorische Mechanismen, unterschiedliche Bedeutung von TNF- α in den verschiedenen Krankheitsphasen, individuelles Verstoffwechsell und Eliminieren des Medikaments, veränderte Bindung des Medikaments im Gewebe und Serum durch unterschiedliche Krankheitsaktivitäten, Symptome die nicht von der akuten CED verursacht werden oder bis jetzt unbekannte genetischen und serologische Einflussfaktoren des Individuums in Frage (2,89,102).

Bei den PatientInnen bei denen es initial zum Ansprechen auf die Therapie mit mAb kommt ist leider nicht sicher, dass sie trotz konsequenter Weiterverabreichung der Therapie in ausreichender Dosierung symptomfrei bleiben. Es kann zu einem **LOR** - also einem Wirkungsverlust der Therapie - kommen. Dies wurde von zahlreichen Autoren beobachtet und stellt ein großes Problem in der Langzeittherapie von PatientInnen mit CED dar (1–3,80,81,97,103–105). Billioud et al. verglichen in ihrem Review zu LOR von AAA bei MC-Therapie 2011 39 Studien. Insgesamt schlossen die Autoren damit 4094 PatientInnen mit ein und erhielten 4363 Jahre Follow-Up. Durchschnittlich kamen sie zu einem Risiko von rund 24% einen LOR im Verlauf der Therapie zu erleiden. Es zeigte sich ein jährliches Risiko von 21% pro Follow-Up-Jahr einen LOR zu bekommen, wobei bemerkenswert ist, dass die Rate an LOR innerhalb des ersten Jahres höher ist - sie wird von den Autoren mit 32% angegeben -, als in den Jahren danach - jährliches Risiko einen LOR nach dem ersten Jahr zu erleiden liegt bei 20% (97). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Autoren rund um Gisbert et al. in ihrem Review zu LOR bei MC unter IFX-Therapie. Hier wurden 16 Studien analysiert, die 2236 PatientInnen sowie 6284 Jahre Follow-Up bereitstellten. Es zeigte sich, dass das Risiko einen LOR im gesamten Verlauf der IFX-Therapie bei 37% liegt. Dies mag auf den ersten Blick im Vergleich zu den 24% bei AAA deutlich höher erscheinen, wenn man allerdings berücksichtigt, dass hier pro PatientIn ca. zwei Jahre Follow-Up zur Verfügung stehen wohingegen Billioud et al. nur etwa ein Jahr Follow-Up pro PatientIn analysieren konnten. Daher ist es in diesem Fall sinnvoller, das jährliche Risiko eines LOR zu vergleichen. Hier ist zu sehen das IFX bei MC mit 13% sogar unter der jährlichen Risikorate von AAA von 21% (1,97).

Die Gründe die zu einem LOR führen sind trotz des Wissens um sein Existenz und die Problematik in der Therapie nicht wirklich geklärt. Wie aus der unten stehenden Abbildung 6 hervorgeht, sind zur Entstehung des LOR mehrere Hypothesen aufgestellt worden (1,2,97).

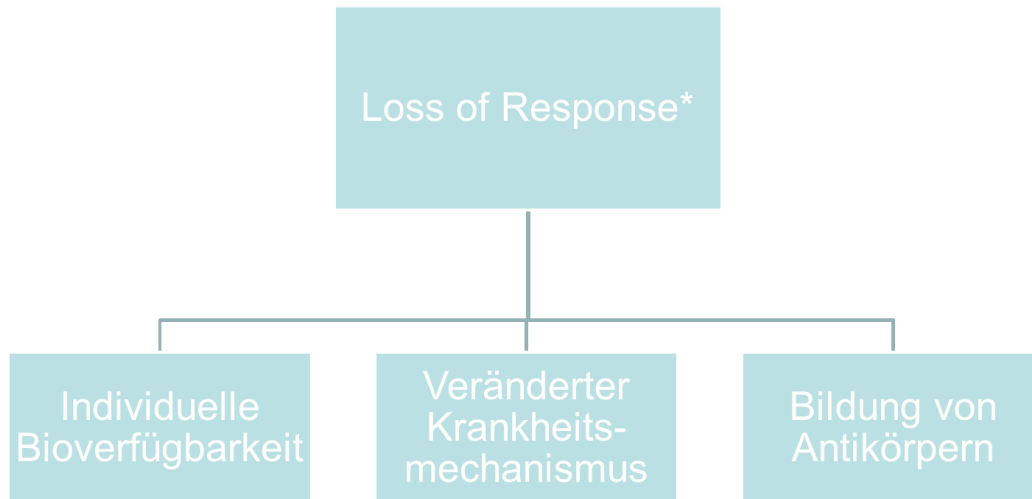


Abbildung 6 Mögliche Entstehungsmechanismen des LOR (2)

Das Management eines LOR ist vielschichtig und das Vorgehen im Falle eines LOR entsprechend komplex. Als klinische Hilfestellung haben Yanai et al. haben

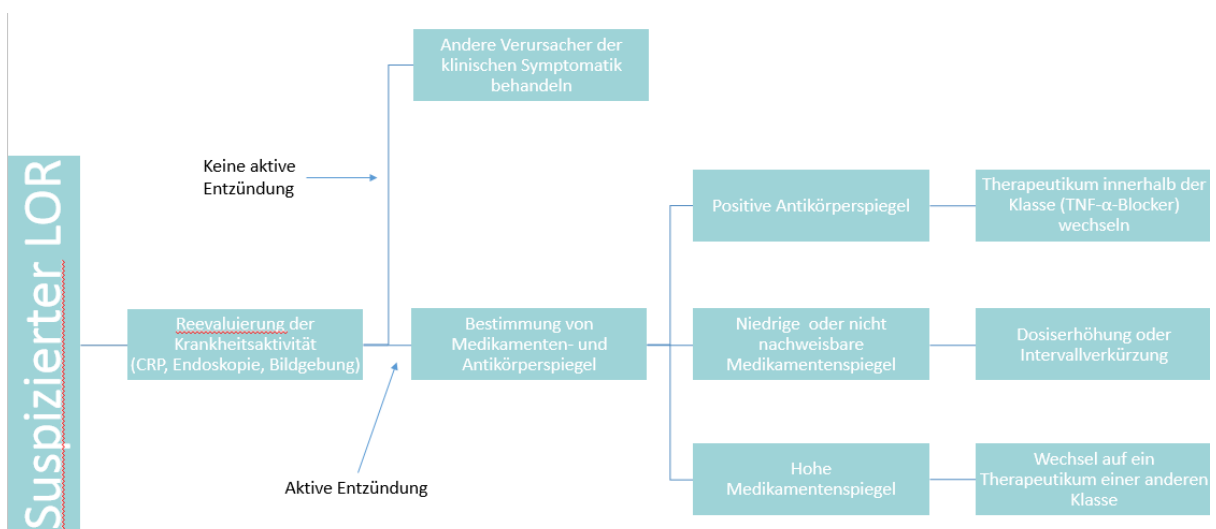


Abbildung 7 Management des LOR [modifiziert] (2) dazu folgenden Algorithmus entwickelt (2).

Unter Dosiserhöhung verstehen die Autoren eine doppelte Standarddosierung (bei IFX von 5 auf 10mg/kg KG, bei AAA von 40 auf 80mg jede zweite Woche). Eine Intervallverkürzung ist bei AAA eine wöchentliche statt zweiwöchentliche Gabe und bei IFX eine Verabreichung im Intervall von vier statt acht Wochen (2).

1.3 Antikörper gegen TNF- α -Blocker

Antikörper gegen TNF- α -Blocker (ADA), als eine der im Hinblick auf LOR meistdiskutiertesten Hypothesen, spielen eine große Rolle bezogen auf den Therapieerfolg, die Sicherheit und die Verträglichkeit der Therapie. Als exogenes - körperfremdes - Protein haben sowohl IFX als auch AAA das Potential eine Immunreaktion im Körper der/des PatientIn hervorzurufen. Jedoch nicht nur bei TNF- α -Blockern sondern auch bei vielen weiteren zu therapeutischen Zwecken eingesetzten Proteinen, wie zum Beispiel rekombinantem Insulin, Wachstumshormonen, Faktor VIII, Erythropoetien oder Interferon zeigte sich eine Bildung von Antikörpern auf die Therapieproteine (106).

1.3.1 Bildung von ADA

Die Bildung von Antikörpern erlernt der Körper bzw. das Immunsystem schon während der Embryogenese. In dieser Zeit lernt das humorale Immunsystem zu sensibilisieren oder zu tolerieren. Eine große Rolle spielen in der Antikörperentwicklung die B-Zellrezeptoren, welche an membrangebundene und lösliche Antigene binden können und eine Proliferation der B-Zellen mit der größten Bindungsspezifität fördert. Daraufhin kommt es zu einer Produktion und Ausschüttung hochaffiner Antikörper gegen das gebundene Antigen (106). Im Falle einer IFX- oder AAA-Therapie kann es nun zu einer solchen Bindung kommen, was die Ausschüttung von Antikörpern - sowohl IgM, IgE als auch IgG - triggert. Diese Antikörper können je nach Bindungsstelle am Antigen dieses direkt neutralisieren - sogenannte neutralisierende Antikörper - oder Immunkomplexe bilden und so zu einem schnelleren Abbau des Antigens führen (83).

1.3.2 Auswirkungen von ADA und deren Häufigkeit

Die Auswirkungen, die ADA auf den Therapieverlauf, die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik haben sind vielfältig und variieren je nach ADA-Typ in ihrer Ausprägung. Vande Casteele et al. zeigten in ihrer 2013 publizierten Studie, dass PatientInnen, bei denen dauerhaft positive ADA-Titer im Serum nachweisbar waren, ein höheres Risiko hatten eine Infusionsreaktion auf IFX zu erleiden. Auch waren 72% der PatientInnen, die einen LOR erlitten, antikörperpositiv. Des Weiteren zeigten die Autoren, dass antikörperpositive PatientInnen auch nach Dosiserhöhung einen niedrigeren IFX-Talspiegel erreichten, als Antikörpernegative und häufiger die Therapie abbrechen mussten. Es zeigte sich, dass die ADA, für die man bisher angenommen hatte, dass diese - wenn einmal aufgetreten - auch dauerhaft bestehen bleiben, nur temporär vorhanden sein können. Diese temporären ADA wirken sich im Vergleich zu dauerhaft vorhanden ADA weniger auf die bestehende IFX-Therapie aus (83). Auch Steenholdt et al. in ihrer 2012 erschienen, retrospektiven Studie zu ADA bei CED unter IFX-Therapie zeigten, dass bei etwa zwei Drittel der PatientInnen, bei denen ADA festgestellt wurden und noch eine Response auf die IFX-Therapie nachweisbar war, nach im Schnitt vier weiteren IFX-Infusionen keine ADA mehr detektierbar waren. Im Gegensatz dazu waren bei allen PatientInnen, in deren Sera ADA nachgewiesen wurden und zusätzlichen eine Verschlechterung der klinischen Situation auftrat, auch nach weiteren IFX-Infusionen ADA nachweisbar. Auch zeigten die Autoren einen Zusammenhang zwischen Vorhandensein von ADA und niedrigen Medikamentenspiegeln (107). Baert et al. wiesen 2003 in ihrer Studie zum Effekt von ADA-Bildung auf Langzeit-IFX-Therapie bei MC-PatientInnen in 61% der untersuchten Sera ADA nach. Sie zeigten, dass ADA-Titer über 8 µg/ml mit einem deutlich erhöhten Risiko für Infusionsreaktionen einhergehen und dass die Konzentration der IFX-Spiegel in einer negativen Korrelation zu den gemessenen ADA-Titern steht (82). Hanauer et al. zeigten durch die Studie ACCENT I, dass circa 14% der PatientInnen ADA auf IFX nach Woche 54 gebildet hatten, allerdings waren bei rund der Hälfte der Studienpopulation die Ergebnisse des ELISA-Tests durch den vorhandenen IFX-Spiegel inkonklusiv. Die Gruppe der ADA-Positiven zeigte eine höhere Rate an Infusionsreaktionen und Therapieabbrüchen im Studienverlauf (85). In ihrer Studie zu PatientInnen mit rheumatoider Arthritis (RA) unter AAA-Therapie zeigten Bartelds et al., dass die Häufigkeit mit der ADA

gegen AAA gebildet werden mit der von IFX vergleichbar ist. Die Autoren zeigten auch, dass die Entstehung der ADA in 67% der Fälle innerhalb der ersten 28 Wochen der Therapie geschieht. Auch zeigte sich, dass bei PatientInnen mit hoch positiven Antikörpertitern niedrigere AAA-Spiegel gemessen wurden. Außerdem erwies sich ein positiver ADA-Titer als prädiktiver Faktor für einen vorzeitigen Therapieabbruch. Für die Remission konnte gezeigt werden, dass nur 4% der PatientInnen mit positiven ADA-Titern diese erreichten, wohingegen 34% der Gruppe ohne ADA sich in Remission befand (108). Ähnliches zeigten Schouwenburg et al. bei 99 PatientInnen mit RA, welche mit AAA therapiert wurden. Die Autoren zeigten, dass 50 von 53 PatientInnen, die im Laufe der Studie ADA positiv getestet wurden, die ADA innerhalb der ersten 28 Wochen entwickelten. Bei 17 der 53 ADA-positiv Gemessenen zeigte sich, dass die ADA nur vorübergehend bestanden hatten. Die Studiendaten bestätigten, dass ein positiver ADA-Nachweis zumeist mit einem erniedrigten AAA-Spiegel einhergeht (6). Zu gegensätzlichen Ergebnissen kamen Sandborn et al. in der 2007 erschienenen CLASSIC II Studie die 276 PatientInnen mit aktiven MC unter AAA-Therapie einschloss. Im Verlauf der Studie konnte bei nur 2,6% der untersuchten Sera ein positiver Nachweis für Antikörper auf AAA festgestellt werden. Allerdings wurden die Ergebnisse bezüglich der Antikörperentstehung von den Autoren aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße als eingeschränkt beurteilbar bewertet (95). Karmiris et al. konnten zeigen, dass ADA gegen AAA sich nicht auf die Kurzzeittherapie auswirken. Jedoch wirken sich positive ADA-Titer negativ auf die Langzeittherapie des MC aus. Bei 12 PatientInnen wurde ein Medikamentenspiegel von $<0,094 \mu\text{g/ml}$ - unter der Nachweisbarkeitsgrenze - festgestellt und bei 91,4% dieser PatientInnen konnten positive ADA-Titer im Serum gemessen werden. Über die gesamte Studienpopulation verteilt wurden 9,2% der PatientInnen positiv auf ADA getestet (101).

1.3.3 Messverfahren zur ADA-Titerbestimmung

Die Messung der ADA-Titer erfolgt aus dem Serum der PatientInnen. Es kann mittels unterschiedlicher Verfahren auf die ADA-Konzentration hin untersucht werden. Zur Verfügung stehen unter anderem der **Radioimmunoassay (RIA)** - die komplexeste, teuerste aber wahrscheinlich genaueste Variante -, der **Fluid-phase-mobility shift assay (FMSA)** - die neueste Entwicklung in der

Untersuchung auf IFX-Spiegel - und der **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** (ELISA) - die am häufigsten im klinischen Alltag verwendete, jedoch fehleranfällige Methode zu IFX-Spiegelbestimmung (80,82,109). Bei den kommerziell verwendeten ELISAs zur ADA-Bestimmung handelt es sich um sogenannte „bridging-ELISAs“ (bELISA). Auch im Rahmen dieser Studie wurden bELISAs zur ADA-Bestimmung eingesetzt.

Bei den bELISAs wird im Gegensatz zum oben genannten ELISA zur Medikamentenspiegelbestimmung das Verfahren des ELISA etwas modifiziert. Der bELISA dient zur Bestimmung von ADA im Serum der PatientInnen. Es kommt zu einer Bindung der ADA mit dem an der Trägerplatte fixierten IFX oder AAA. Bisher konnten nur freie ADA bestimmt werden, und die bELISAs ließen keinen Rückschluss auf die Gesamtantikörper zu. Freie ADA sind jene ADA, welche nicht an IFX oder sonstige Plasmaproteine gebunden sind. Moderne bELISAs lassen durch Auftrennung der von ADA-Komplexen - Bindungen von ADA an Plasmaproteine oder IFX - einen Rückschluss auf die Gesamtantikörper zu. Nach einem Waschschrift wird ein mit Peroxidase markierter Testantikörper zugesetzt und es kommt zur Komplexbildung. Danach wird ein Substrat - zum Beispiel TBM - zugesetzt und es erfolgt wie beim ELISA ein Farbumschlag. Dieser wird ebenfalls durch Zugabe von Säure gestoppt, photometrisch vermessen und gegen eine mitlaufende Cut-Offprobe ausgewertet (92).

Die Bestimmung der ADA mittels bELISA unterliegt jedoch mehreren Einschränkungen. Für ältere Testverfahren werden in der Literatur Interaktionen mit im Serum vorhanden TNF- α -Blockern beschrieben (88). Es ist davon auszugehen, dass bei einem gleichzeitigen Vorhandensein von TNF- α -Blockern während der ADA-Messung im Serum mittels dieser Verfahren keine valide Aussage über ein Vorhandensein von ADA getroffen werden kann. Hierbei könnten ADA an IFX oder AAA gebunden sein und so nicht erfasst werden. Es kann aufgrund dessen zu falsch negativen Testergebnissen kommen. Weiters können unspezifische Bindungen an das in der Trägerplatte fixierte Antigen durch Rheumafaktoren oder Antikörper mit niedriger Spezifität erfolgen. Diese Bindungen können zu einem falsch positiven Testergebnis führen. Auch sind solitäre Testverfahren gegenüber Artefakten wie „neoepitope formation“ und

„epitope shielding“ anfällig. Der Grund dafür ist die mögliche Aggregation von proteinhaltigen Substanzen an Plastikoberflächen (91).

1.4 **Fragestellungen der Studie**

Die aktuelle Datenlage suggeriert einen starken Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ADA und dem Erleiden eines LOR im Verlauf der Therapie von CED mit TNF- α -Blockern. Daher wurden an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz seit 2011 Messungen zur Bestimmung von Antikörpertitern auf IFX und AAA unter gleichzeitiger Messung der Medikamentenspiegel vorgenommen, um selbst Erfahrungen auf diesem Gebiet zu sammeln und diese mit der aktuellen Literatur vergleichen zu können. Die hier präsentierte Studie ist eine Fortsetzung und Erweiterung zweier davor durchgeführten Studien zu diesem Thema. Sie gibt eine Übersicht über die aktuelle Literatur zum Thema CED, deren Diagnostik und Therapie, sowie über die Entstehung von ADA auf deren Therapie mit TNF- α -Blockern. Sie gibt einen Überblick über die Messungen, die an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz von Juni 2013 bis Februar 2014 durchgeführt wurden.

Die folgenden Fragestellungen sollen im Rahmen dieser Arbeit abgehandelt werden:

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Antikörpern und dem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von TNF- α -Blockern?
- Bestätigt sich die in der Literatur beschriebene negative Korrelation zwischen ADA und Medikamentenspiegeln?
- Was ist die Bedeutung der ADA- und Medikamentenspiegelmessung für die Zukunft? Lassen sich aus deren Zusammenschau Konsequenzen für zukünftige Therapieentscheidungen ableiten?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ADA und
 - einer immunsuppressiven Co-Medikation?
 - der Indikation zur OP?

- dem Auftreten von extraintestinalen Manifestationen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Seit mehreren Jahren werden an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz PatientInnen mit CED sowie Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis mit TNF- α -Blockern behandelt. Seit April 2011 ist es nun in Zusammenarbeit mit dem Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik unter der Leitung von Prof. Wolfgang Erwa möglich, sowohl Medikamentenspiegel als auch die Titer der gegen TNF- α -Blocker gerichteten Antikörper zu messen. Steiermarkweit war die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz das erste Zentrum, welches zu Beginn der Studie Messungen hinsichtlich der Medikamentenspiegel und ADA-Titer durchführen konnte. Um Daten zu sammeln wurde in Kooperation mit mehreren Zentren eine große Anzahl von Messungen an pädiatrischen wie auch erwachsenen PatientInnen durchgeführt. Als pädiatrische PatientInnen gelten hierbei alle Betroffenen bis zum vollendeten 19. Lebensjahr.

Die im Anschluss folgende Zusammenschau zeigt eine Auswertung der Messergebnisse aus dem Zeitraum von Juni 2013 bis Februar 2014. Die Messergebnisse beziehen sich auf adulte und pädiatrische PatientInnen mit CED, sowohl CU als auch MC, die sich im oben genannten Zeitraum unter Therapie mit TNF- α -Blockern befunden haben. Die Messungen wurden mit einem neuen ELISA-Kit der Firma Immundiagnostik durchgeführt. Im Vergleich zu den Messungen im Zeitraum zwischen 2011 und Juni 2013 konnten hier die Gesamtantikörper - also freie wie an IFX/AAA gebundene Antikörper - gemessen werden, wohingegen mit dem alten Kit nur die Bestimmung der freien Antikörper möglich war. Der ELISA-Test wurde dem Radioimmunoassay (RIA) im Einklang mit den meisten publizierten Studien zu diesem Thema trotz der in der Literatur beschriebenen Unterlegenheit aufgrund der Verfügbarkeit, des nichtvorhandenen radioaktiven Abfalls und der Kosteneffizienz vorgezogen (91,106). Bei den durchgeführten Messungen handelt es sich zumeist um Serienmessungen, vereinzelt gibt es auch Einzelmessungen eines/-r PatientIn.

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten zu PatientInnen sowie die Messwerte wurden retrospektiv ausgewertet. Die Aufteilung der Studienpopulation erfolgte nach deren Erkrankung und dem verwendeten TNF- α -Blocker in vier Hauptgruppen. Zusätzlich wurde noch eine Unterteilung jeder Hauptgruppe in zwei Untergruppen nach deren Antikörperstatus vorgenommen. Es wurden sowohl pädiatrische als auch adulte PatientInnen in die Studie miteingeschlossen. Zur Veranschaulichung der Gruppeneinteilung siehe Abbildung 8.

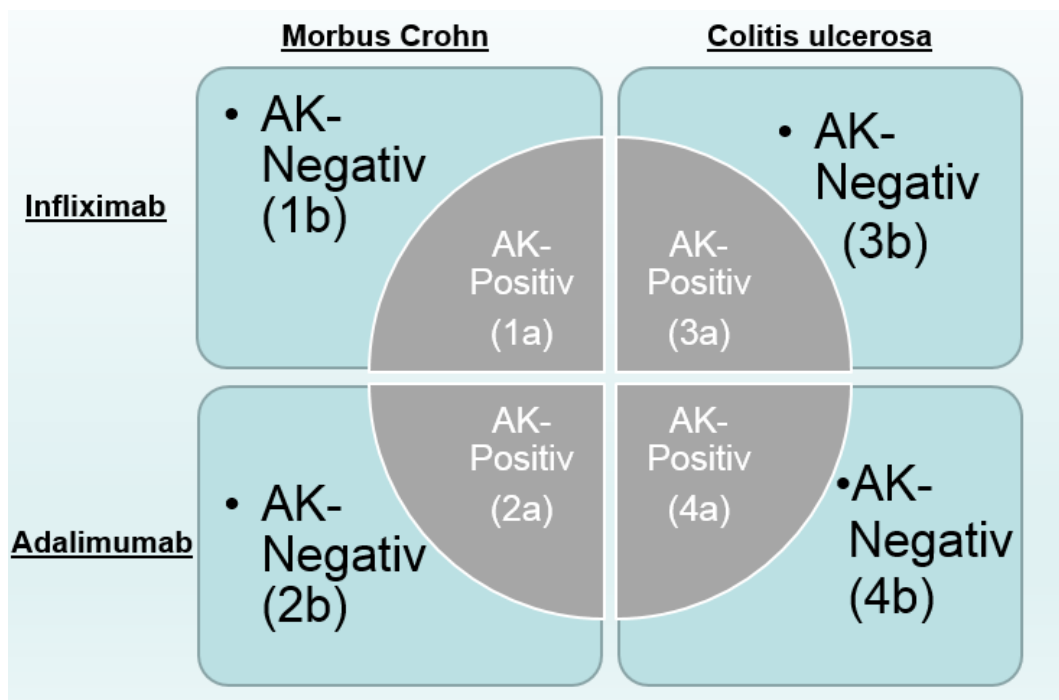


Abbildung 8 Gruppeneinteilung der Studienpopulation

Wie aus Abbildung 8 hervorgeht, besteht Gruppe 1 aus PatientInnen mit MC unter IFX-Therapie. Sie schließt sowohl die antikörperpositiven als auch die antikörpernegativen Personen mit ein. Die Subgruppe 1a schließt nur PatientInnen mit MC unter IFX-Therapie ohne ADA ein, die Gruppe 1b - auf Abbildung 9 als innerer, grauer Teil der Gruppe 1 erkennbar - schließt nur jene PatientInnen mit MC unter IFX-Therapie ein, bei denen ein positiver Antikörpernachweis erbracht wurde. Analog gilt dies für die Gruppe 2 (PatientInnen mit MC unter AAA-Therapie), Gruppe 3 (PatientInnen mit CU unter IFX-Therapie) sowie Gruppe 4 (PatientInnen mit CU unter AAA-Therapie).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde neben einer Vielzahl an personenbezogenen Daten auch die Krankheitsaktivität beurteilt. Hierbei wurde unterschieden zwischen PatientInnen in Remission oder PatientInnen mit LOR. Diese wurden wie folgt definiert.

- **Remission** wurde wie schon in mehreren anderen Studien als ein Fehlen der klinischen Aktivität der Erkrankung definiert, welches keine neuerliche therapeutische Intervention im Bezug auf die TNF- α -Blocker notwendig macht.
- Der **LOR** wurde über ein erneutes Auftreten von klinischen Symptomen als Zeichen der erhöhten Krankheitsaktivität definiert, was eine Änderung im Bezug auf die Therapie mit TNF- α -Blockern notwendig machte. Als Änderungen bezüglich der TNF- α -Blocker-Therapie wurden einerseits Dosiserhöhungen und andererseits Intervallverkürzungen gesehen.
- Als **begleitende immunmodulierende Therapie** wurde eine zeitgleich zur IFX bzw. AAA-Therapie verabreichte orale Gabe von Azathioprin, 5-ASA-Präparaten, Methotrexat und/oder Glukokortikoiden gewertet.
- Die **EM** der CED wurden definiert als mit der CED in Zusammenhang stehende durch keine andere Ätiologie verursachte Beteiligung der Haut im Sinne eines Pyoderma gangraenosum / Erythema nodosum und/oder der Gelenke im Sinne von Arthropathien.
- Als **stattgehabte Operation** wurden folgende mit der CED in Zusammenhang stehende Operationen gewertet: (Teil-)Resektionen des Ileums, Ileozökalresektionen, (Teil-)Resektionen des Kolons und Fistelspaltungen.

Jedem/-r PatientIn wurde initial die unter Kapitel 1.2 beschriebene Induktionstherapie des jeweilige TNF- α -Blockers verabreicht und anschließend wurde auf eine Erhaltungstherapie in Standarddosierung - AAA 40mg jede zweite Woche, IFX 5mg/kg KG alle acht Wochen - umgestellt. Eine neuerliche Anpassung der Therapie im Verlauf, die auf eine Steigerung des Medikamentenspiegels im Serum abzielte, wurde als LOR gewertet.

Aus diesem Studiendesign geht unter anderem die Limitierung der Studie hervor. Es ist möglich, dass sich PatientInnen unter der Studienpopulation befinden, die im Laufe der Therapie einen LOR erlitten haben, der jedoch nicht mit einer Intervallverkürzung oder Dosiserhöhung therapiert worden ist. Diese könnten unter Umständen als PatientInnen in Remission geführt werden.

2.2 *Einschluss-/Ausschlusskriterien*

In die Studie miteingeschlossen wurden alle PatientInnen mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die sich im Studienzeitraum unter Therapie mit IFX oder AAA befunden haben und aus deren Blutproben die Medikamentenspiegel sowie die ADA-Titer am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde Graz bestimmt wurden. Es konnten 187 PatientInnen eingeschlossen werden. Unter ihnen befinden sich sowohl pädiatrische (n=11, Alter bis 19 Jahre) als auch adulte (n=176) PatientInnen. Für die Zuweisung der adulten PatientInnen waren die CED-Ambulanz der Universitätsklinik für Inneren Medizin des LKH Graz sowie das Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz zuständig.

Ausgeschlossen wurden PatientInnen mit CED, die nicht unter Therapie mit TNF α -Blockern standen, sowie PatientInnen, die eine Anti-TNF- α -Therapie aufgrund einer anderen Indikation als CED erhalten haben. Außerdem ausgeschlossen wurden PatientInnen, bei denen die erhobenen Daten unvollständig waren oder fehlten.

2.3 *Durchführung der Messungen*

Im Rahmen der Studie wurden den PatientInnen im Rahmen von Routinekontrollen Blutproben entnommen und mittels ELISA-Kit der Firma Immundiagnostik (Bensheim, Deutschland) auf Medikamentenspiegel und ADA-Titer getestet. Diese Messungen fanden in Zusammenarbeit mit der Abteilung für pädiatrische Labordiagnostik des Klinischen Institutes für Medizinische und Chemische Labordiagnostik des Universitätsklinikums Graz unter Leitung von Ass.-Prof. Dr. Wolfgang Erwa am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendheilkunde Graz statt.

Die Entnahme der Blutproben wurde bei IFX vor der geplanten Verabreichung der nächsten Dosis im Zuge einer Routinekontrolle entnommen und ist daher immer als Talspiegel zu werten. Anders gestaltete es sich bei AAA, da dieses durch die PatientInnen selbstständig in der Häuslichkeit verabreicht wird. Hier wurde im Rahmen einer Kontrolluntersuchung, die bei jedem/-r PatientIn im Abstand von drei bis sechs Monaten durchgeführt wird, die unter anderem aus einer routinemäßigen Laborkontrolle besteht, zusätzlich die Medikamentenspiegel und ADA-Titer mitbestimmt. Es handelt sich hierbei nicht immer um Talspiegel. Im Laufe der Studie wurden keine zusätzlichen invasiven Eingriffe zur Probengewinnung an PatientInnen vorgenommen.

2.3.1 Alter Kit

Bei den bis 2013 an unserem Institut durchgeführten Studien zur ADA-Bestimmung wurde ein qualitatives bELISA-Kit zur in-vitro-Bestimmung von freien humanen Antikörpern auf IFX oder AAA im EDTA-Plasma und Serum verwendet. Dieses wurde von der Firma Immundiagnostik bezogen und funktionierte nach den in 1.3.3 beschriebenen Prinzipien der bELISAs.

2.3.2 Neuer Kit

Mit dem Jahr 2013 wurde von der Firma Immundiagnostik ein neuer bELISA-Kit auf den Markt gebracht, mit dem es möglich wurde die Gesamtantikörper - also freie wie auch gebundene ADA - zu bestimmen. Es handelt sich hierbei um eine Methode zur quantitativen in-vitro-Analyse der gesamten ADA auf TNF- α -Blocker im Serum. Die folgende Durchführung wurde aus der Arbeitsanleitung des Kits übernommen und in Abbildung 9 graphisch dargestellt.

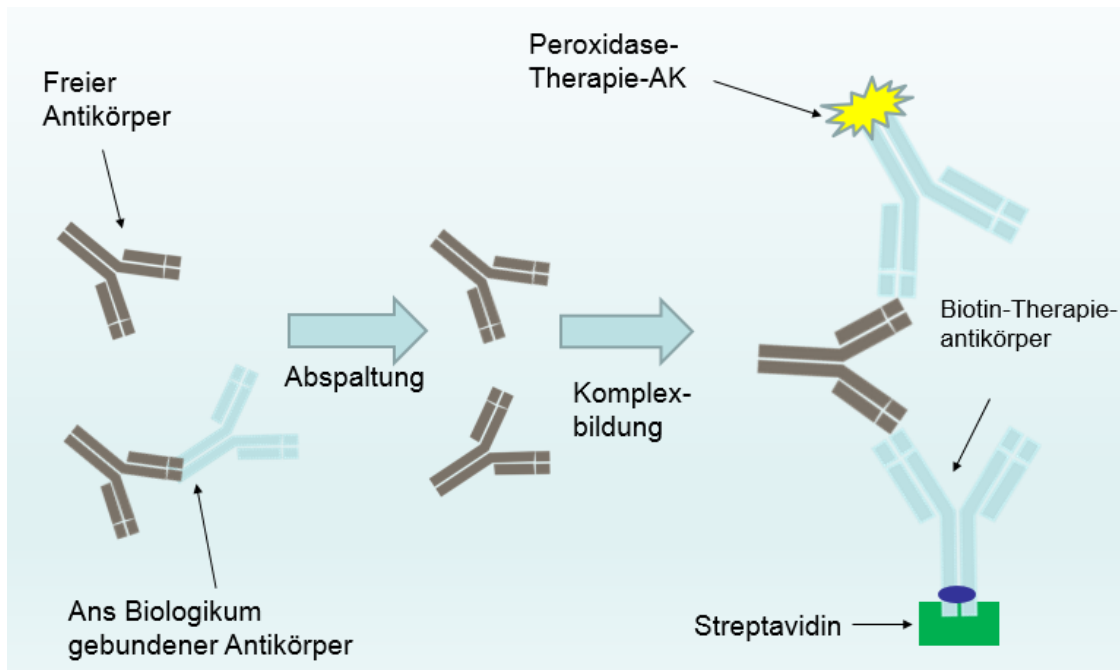


Abbildung 9 Durchführung neuer Kit

Im Rahmen der Probenvorbereitung wird durch einen Assaypuffer die Abspaltung der gebundenen ADA erreicht, sodass alle im Serum vorhandenen ADA nun als freie ADA vorliegen. Nun wird durch Zugabe von einem Peroxidase-Therapieantikörper und einem Biotin-Therapieantikörper der unmarkierte Therapieantikörper - AAA oder IFX - verdrängt und es kommt zu einer Komplexbildung. Über das Biotin bindet der Komplex an das auf der Trägerplatte aufgetragene Streptavidin. Danach werden mittels Waschpuffer die nicht an die Trägerplatte gebundenen Substanzen entfernt und ein Peroxidasesubstrat (TBM) zugesetzt. Dieses wird von der Peroxidase umgesetzt und verursacht einen Farbumschlag von blau auf gelb. Dieser Farbumschlag wird durch die Zugabe von Säure gestoppt und anschließend photometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm vermessen. Die Auswertung erfolgt über die mittlere optische Dichte der mitlaufenden Cut-off-Probe.

Für die Cut-off-Probe wird ein standardisierter Wert von 10 AU/ml angenommen und jede gemessene Probe wird gegen die mittlere optische Dichte der Cut-off-Probe gerechnet, um so das Messergebnis in einem aussagekräftigen, quantitativen Wert wiederzugeben. Nachfolgend wird anhand eines Beispiels die Berechnung der gemessenen Werte verdeutlicht.

Mittlere optische Dichte PatientInnenprobe: 0,735

Mittlere optische Dichte Cut-off-Probe: 0,085 = 10 AU/ml

$$\frac{0,735 * 10 \text{ AU/ml}}{0,085} = 86,47 \text{ AU/ml}$$

Daraus ergibt sich, dass jeder Wert der über der Cut-off-Probe liegt, als positiver Antikörpernachweis zu werten ist. Das obige Rechenbeispiel zeigt, je höher die gemessene mittlere optische Dichte, desto höher die Antikörpertiter im Serum.

Die Vorteile des neuen Kits gegenüber dem alten Kit sind vielfältig. Der wichtigste Vorteil des neuen Kits ist, dass man mit ihm in der Lage ist sowohl gebundene als auch freie ADA zu messen. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der quantitativen Bestimmung der ADA durch den neuen Kit, wohingegen mit dem alten Kit nur eine qualitative Bestimmung möglich war. Auch ist durch die Gegenwart von IFX beziehungsweise AAA während der Messung laut Herstellern keine Beeinträchtigung des Messergebnisses zu erwarten.

2.3.3 Medikamentenspiegelmessung

Die quantitative Messung von freiem IFX beziehungsweise AAA erfolgte ebenfalls wie die ADA-Titerbestimmungen über ein kommerziell erwerbbares ELISA-Kit der Firma Immundiagnostik. Die nachfolgende Beschreibung wurde aus der Arbeitsanleitung übernommen.

Im ersten Schritt wird das PatientInnenserum verdünnt auf eine mit TNF- α beschichtete Mikrotiterplatte aufgebracht und inkubiert. Während der Inkubation bindet das freie IFX oder AAA an das TNF- α und bleibt so an der Platte haften. Danach erfolgt ein Waschschriff mit einer Pufferlösung um etwaige andere Plasmabestandteile, die mit den nachfolgend zugesetzten Reagenzien interagieren könnten, zu entfernen. Nach diesem Schritt wird ein Peroxidase-Konjugat zugesetzt, welches an den nun gebundenen Therapieantikörper (IFX bzw. AAA) bindet. Als Peroxidasesubstrat wird, wie bei den vorangegangenen ELISAs, TBM zugesetzt. Dieses Substrat wird von der Peroxidase umgesetzt und

es erfolgt so ein Farbumschlag von blau nach gelb. Dieser Farbumschlag wird photometrisch bei 450 nm vermessen und quantitativ mittels einer mitgelieferten Standardkurve ausgewertet. Die Farbintensität ist hierbei direkt proportional mit der Konzentration von freiem IFX bzw. AAA im Serum.

Die Nachweisbarkeitsgrenze dieses ELISA-Kits wird vom Hersteller mit 0,4 µg/ml angegeben.

Bei IFX handelt es sich um Talspiegel, da die Proben jeweils vor der neuerlichen Verabreichung von IFX entnommen werden. Bei AAA werden die Proben im Rahmen einer Kontrolluntersuchung zu einem vom Therapieschema unabhängigen Zeitpunkt entnommen, wodurch es sich bei den AAA-Spiegeln nicht immer um Talspiegel handelt.

3 Resultate

Im Anschluss werden die ausgewerteten Daten präsentiert, wobei in Kapitel 3.1 auf die allgemeinen Daten wie Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer etc. eingegangen wird. In Kapitel 3.2 folgen die spezifisch erhobenen Daten zu Operationen, extraintestinalen Manifestationen und begleitender Medikation, während in Kapitel 3.3 die ADA-Titer und Medikamentenspiegelmessungen dargestellt und analysiert werden.

3.1 Gruppeneinteilung

Die Zuteilung in die jeweiligen Gruppen wurde wie in Kapitel 2.1 beschrieben durchgeführt und es ergeben sich daraus vier Hauptgruppen mit jeweils zwei Untergruppen, die im Anschluss separat analysiert werden. Im nachfolgenden Kapitel werden allgemeine Daten wie Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer behandelt.

3.1.1 Gruppe 1

Der Gruppe 1 wurden PatientInnen zugeteilt, bei denen ein diagnostisch gesicherter MC vorliegt, welcher aktuell mit IFX therapiert wird. Sie umfasst 90 PatientInnen und ist somit die größte der vier Hauptgruppen. Es handelt sich hierbei um eine Zusammenschau aus neun pädiatrischen (w=6, m=3) und 82 adulten (w=35, m=46) PatientInnen.

3.1.1.1 Gruppe 1a

Die Gruppe 1a umfasst 27 PatientInnen und beinhaltet jene Betroffenen der Gruppe 1, bei denen im Laufe des Beobachtungszeitraums ein positiver ADA-Nachweis erbracht wurde. Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Aufschlüsselung nach Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Behandlungsdauer mit IFX.

Tabelle 14 Allgemeine Daten Gruppe 1b

Gruppe 1a	n=27
Geschlecht (w/m)	15:12
Alter	39,6 ± 12,6
Durchschnittlicher Zeitraum seit ED (Monate)	130 ± 97,9
Durchschnittliche Therapiedauer (Monate)	36,5

3.1.1.2 Gruppe 1b

In Gruppe 1b befinden sich jene PatientInnen, bei denen im Therapieverlauf kein positiver Antikörpernachweis erbracht werden konnte. Sie besteht aus 63 PatientInnen und ist damit die größte Untergruppe dieser Arbeit.

Tabelle 15 Allgemeine Daten Gruppe 1b

Gruppe 1b	n=63
Geschlecht (w/m)	26:37
Alter	34,7 ± 10,3
Durchschnittlicher Zeitraum seit ED (Monate)	123,7 ± 76,6
Durchschnittliche Therapiedauer (Monate)	39,9

3.1.2 Gruppe 2

Bei der Gruppe 2 handelt es sich um PatientInnen mit einem diagnostisch gesicherten MC, welcher im Beobachtungszeitraum mit AAA therapiert wurde. Insgesamt konnten in diese Gruppe 47 (w=26, m=21) miteingeschlossen werden. Es handelt sich hierbei sowohl um PatientInnen ohne positiven Antikörpernachweis als auch um jene, die ADA entwickelt haben. Es ist eine pädiatrische Patientin in Subgruppe 2a vorhanden, das restliche Kollektiv setzt sich aus adulten PatientInnen zusammen.

3.1.2.1 Gruppe 2a

In Gruppe 2a wurden alle PatientInnen mit MC unter AAA-Therapie zusammengefasst, bei denen im Studienzeitraum mindestens einmal positive

ADA-Titer im Serum nachgewiesen wurden. Sie setzt sich aus 3 Betroffenen (w=2, m=1) zusammen.

Tabelle 16 Allgemeine Daten Gruppe 2a

Gruppe 2a	n=3
Geschlecht (w/m)	2:1
Alter	35.3 ± 11.6
Durchschnittlicher Zeitraum seit ED (Monate)	115.3 ± 51.8
Durchschnittliche Therapiedauer (Monate)	17,5

3.1.2.2 Gruppe 2b

Gruppe 2b besteht aus 43 PatientInnen (w=24 m=18), die wegen MC mit AAA therapiert werden. Im Unterschied zu Gruppe 2a fehlt hier jedoch der positive ADA-Nachweis.

Tabelle 17 Allgemeine Daten Gruppe 2b

Gruppe 2b	n=44
Geschlecht (w/m)	24:20
Alter	35,4 ± 10,3
Durchschnittlicher Zeitraum seit ED (Monate)	136,2 ± 77,8
Durchschnittliche Therapiedauer (Monate)	28,9

3.1.3 Gruppe 3

In Gruppe 3 wurden PatientInnen zusammengefasst, bei denen die Diagnose CU gesichert wurde und welche im Studienzeitraum unter IFX-Therapie standen. In dieser Gruppe befinden sich 44 Betroffene, davon 16 Patientinnen und 28 Patienten, davon zwei (w=1, m=1) pädiatrische PatientInnen.

3.1.3.1 Gruppe 3a

Analog zu den vorangegangenen Gruppen fasst die Gruppe 3a die PatientInnen der Gruppe 3 zusammen, bei denen im Verlauf der Studie zumindest eine gemessene Serumprobe ein positives ADA-Resultat erbrachte. Sie besteht aus 15 Personen und beinhaltet 2 Patientinnen und 13 Patienten. Bei diesen Betroffenen handelt es sich ausschließlich um adulte PatientInnen.

Tabelle 18 Allgemeine Daten Gruppe 3a

Gruppe 3a	n=15
Geschlecht (w/m)	2:13
Alter	45,2 ± 11,5
Durchschnittlicher Zeitraum seit ED (Monate)	141,9 ± 84,1
Durchschnittliche Therapiedauer (Monate)	26,3

3.1.3.2 Gruppe 3b

Die Gruppe 3b schließt 29 PatientInnen (w=14, m=15) mit ein. Sie beinhaltet jene von CU Betroffenen, die unter IFX-Therapie stehen und ausschließlich Antikörpertitermessungen unterhalb des Cut-Offs im Verlauf der Studie vorweisen konnten. In Gruppe 3b sind auch die zwei oben genannten pädiatrischen Betroffenen enthalten.

Tabelle 19 Allgemeine Daten Gruppe 3b

Gruppe 3b	n=29
Geschlecht (w/m)	14:15
Alter	43,6 ± 14,7
Durchschnittlicher Zeitraum seit ED (Monate)	120,2 ± 85
Durchschnittliche Therapiedauer (Monate)	16,5

3.1.4 Gruppe 4

Die Gruppe 4 ist mit Abstand die kleinste der vier Hauptgruppen. In ihr befinden sich 6 PatientInnen (w=3, m=3). Sie umfasst all jene von CU betroffenen, die im Verlauf der Studie mit AAA therapiert worden sind und besteht rein aus adulten PatientInnen.

3.1.4.1 Gruppe 4a

Gruppe 4a ist die kleinste der vorhandenen acht Subgruppen. Sie besteht nur aus einer weiblichen CU-Patientin, bei der im Verlauf der AAA Therapie mindestens einmal positive Antikörper im Serum nachgewiesen wurde.

Tabelle 20 Allgemeine Daten Gruppe 4a

Gruppe 4a	n=1
Geschlecht (w/m)	1:0
Alter	29 ± 0
Durchschnittlicher Zeitraum seit ED (Monate)	79 ± 0
Durchschnittliche Therapiedauer (Monate)	4,0

3.1.4.2 Gruppe 4b

Die Gruppe 4b setzt sich aus 2 Patientinnen und 3 Patienten (n=5) zusammen, die an einer nachgewiesenen CU erkrankt sind. Bei ihnen konnte im Verlauf der AAA-Therapie kein Hinweis auf Antikörper im Serum gefunden werden.

Tabelle 21 Allgemeine Daten Gruppe 4b

Gruppe 4b	n=5
Geschlecht (w/m)	2:3
Alter	35.8 ± 8.6
Durchschnittlicher Zeitraum seit ED (Monate)	133 ± 44.4
Durchschnittliche Therapiedauer (Monate)	6,4

3.2 Weitere erhobene Einflussfaktoren

Zusätzlich wurde im Rahmen der Arbeit untersucht, ob das Auftreten von ADA im Zusammenhang mit extraintestinalen Manifestationen, notwendig gewordenen chirurgischen Interventionen oder immunsuppressiver Zusatzmedikation steht. Diese wurden aus den Krankengeschichten der jeweiligen PatientInnen entnommen. Im Falle von Operationen und der EM ist eine Übereinstimmung zwischen dem Auftreten des Ereignisses und dem Beobachtungszeitraum im Zuge der Studie nicht zwingendermaßen gegeben.

3.2.1 Extraintestinale Manifestation

In Bezug auf die EM wurden ausschließlich kutane und den Bewegungsapparat betreffende Manifestationen in die Auswertung miteinbezogen. Diese mussten in der Krankengeschichte dokumentiert und nicht durch andere Ursachen bzw. Erkrankungen erklärbar sein. Die folgende Grafik zeigt eine Übersicht über das

gesamte Auftreten von EM in den einzelnen Gruppen. Im Anschluss werden die Ergebnisse für jede Gruppe einzeln erläutert.

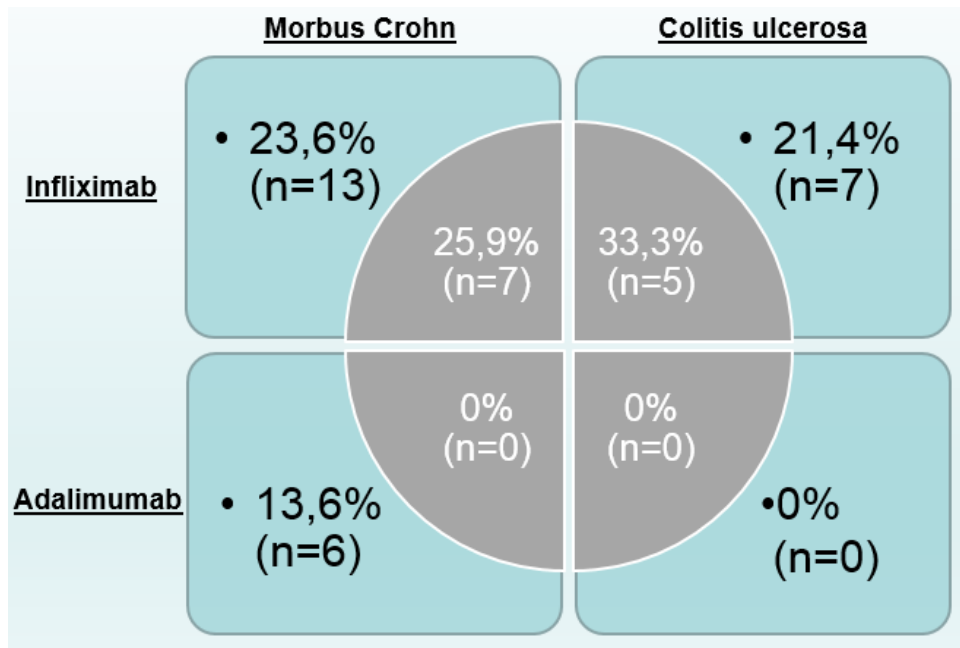


Abbildung 10 Häufigkeit von Extraintestinalen Manifestationen

Wie Abbildung 10 zeigt, traten bei 38 der 187 PatientInnen (20,3%) EM im Verlauf der Erkrankung auf. Von diesen EM betrafen 27 (69,2%) den Bewegungsapparat und 12 (30,8%) waren kutane EM. Bei einer Patientin aus Gruppe 1b wurde sowohl eine kutane als auch eine den Bewegungsapparat betreffende EM beschrieben. Bei den restlichen PatientInnen traten entweder kutane oder den Bewegungsapparat betreffende EM auf.

In **Gruppe 1a** wurde bei rund 25,9% der PatientInnen (w=5; m=2) eine EM im Verlauf des MC beobachtet und dokumentiert. Bei rund 71,4% (n=5) der EM in dieser Gruppe handelte es sich um Manifestationen, welche den Bewegungsapparat betrafen. Die verbleibenden 28,6% (n=2) der EM wurden als kutane Manifestationen klassifiziert.

In **Gruppe 1b** wiesen 20,3% der PatientInnen (w=8; m=5) eine EM im Verlauf des MC auf. Bei 12 PatientInnen handelte es sich um eine reine Beteiligung des Bewegungsapparates (53,9%; n=7) oder der Haut (38,5%, n=5). Eine Patientin der Gruppe 1b zeigte ein kombiniertes Auftreten von kutanen und muskuloskelettalen EM. Diese Kombination wurde im Rahmen dieser Studie nur in diesem Fall

beobachtet. Die prozentuale Gesamtverteilung der EM in Gruppe 1b zeigt, dass 57,1% (n=8) der EM den Bewegungsapparat und 42,9% (n=6) die Haut betreffen.

In der **Gruppe 2a** konnten im Verlauf des MC weder kutane noch muskuloskelettale EM beobachtet werden.

In **Gruppe 2b** wurden bei 14% der PatientInnen (w=3; m=3) EM beschrieben. Davon betrafen 66,7% (n=4) das muskuloskelettale System. Die restlichen 33,3% (n=2) der EM manifestierten sich kutan.

Gruppe 3a zeigte ein Auftreten von EM bei 33,3% der PatientInnen (w=1; m=4). Davon betrafen 80% den Bewegungsapparat (n=4) und 20% die Haut (n=1). Gruppe 3a zeigte somit die höchste Rate an EM.

21,4% der PatientInnen (w=2; m=5) aus **Gruppe 3b** zeigte im Verlauf der Erkrankung eine Form der EM. Die beobachteten EM der Gruppe 3b teilten sich in 85,7% (n=6) der muskuloskelettalen und 14,3% (n=1) der kutanen Form.

Innerhalb der **Gruppen 2a, 4a und 4b** konnten im Verlauf der Erkrankung keine EM, weder kutane noch muskuloskelettale Formen, beobachtet werden.

3.2.2 Operationsindikationen

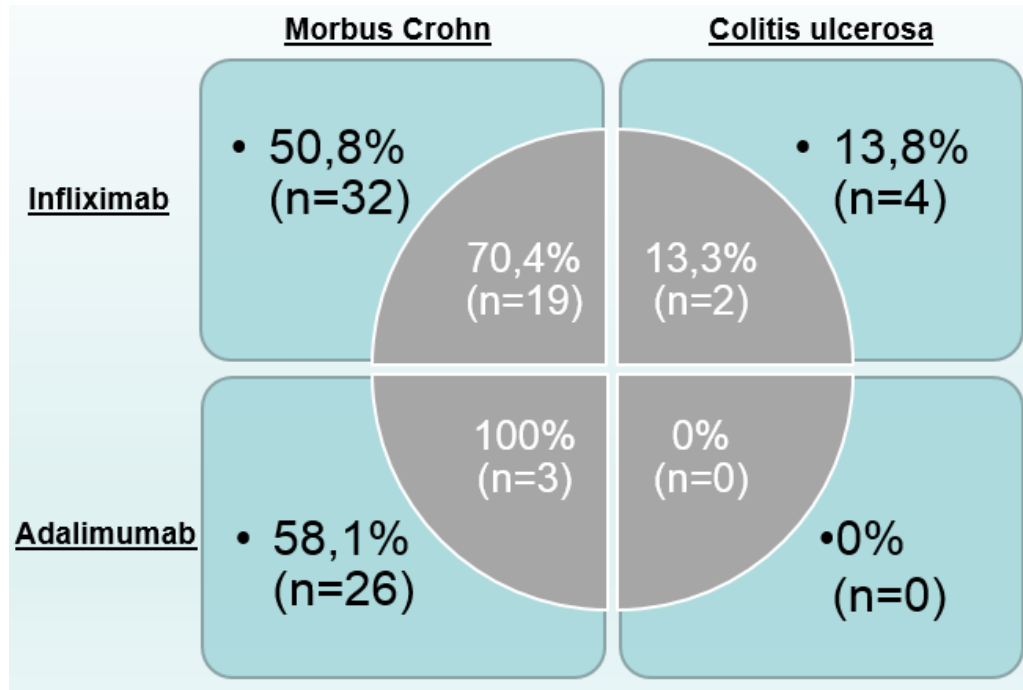


Abbildung 11 Gesamtverteilung der Operationsindikationen

Abbildung 11 zeigt die Häufigkeit von Operationen über das gesamte Kollektiv. Aus ihr geht hervor, dass bei 46% der PatientInnen (n=86) aus der Studienpopulation ein operatives Eingreifen in die Therapie notwendig wurde.

Für **MC** zeigte sich, dass bei 58,4% der PatientInnen (n=80 von 137) ein operatives Eingreifen nötig wurde. Bei 70,4% der PatientInnen in Gruppe 1a (n=19) wurde eine Indikation zur operativen Versorgung gestellt. In der Gruppe 1b wurde 50,8% (n=32) der PatientInnen eine operative Therapie notwendig. In der ADA-positiven Gruppe 2a wurden 100% der PatientInnen (n=3) operativ versorgt und in der ADA-negativen Gruppe 2b 58,1% der PatientInnen (n=26).

Für **CU** zeigte sich, dass bei 12% der PatientInnen (n=6 von 50) ein operatives Einschreiten notwendig wurde. Innerhalb der ADA-positiven Gruppe 3a wurde bei 13,3% der Betroffenen (n=2) eine operative Therapie notwendig. In der ADA-negativen Gruppe 3b erhielten die PatientInnen in 13,8% der Fälle (n=4) eine operative Therapie. In Gruppe 4 wurde keine Operation notwendig.

Im Mittel liegt die **Erkrankungsdauer** bei PatientInnen, die operativ versorgt werden mussten, bei 165,6 Monaten. Betroffene, bei denen die Notwendigkeit zur Operation nicht gegeben war, hatten eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 92,8 Monaten.

3.2.3 Co-Medikation

In der folgenden Abbildung 12 wird die totale Häufigkeit der Co-Medikationen innerhalb der Studiengruppen verglichen.

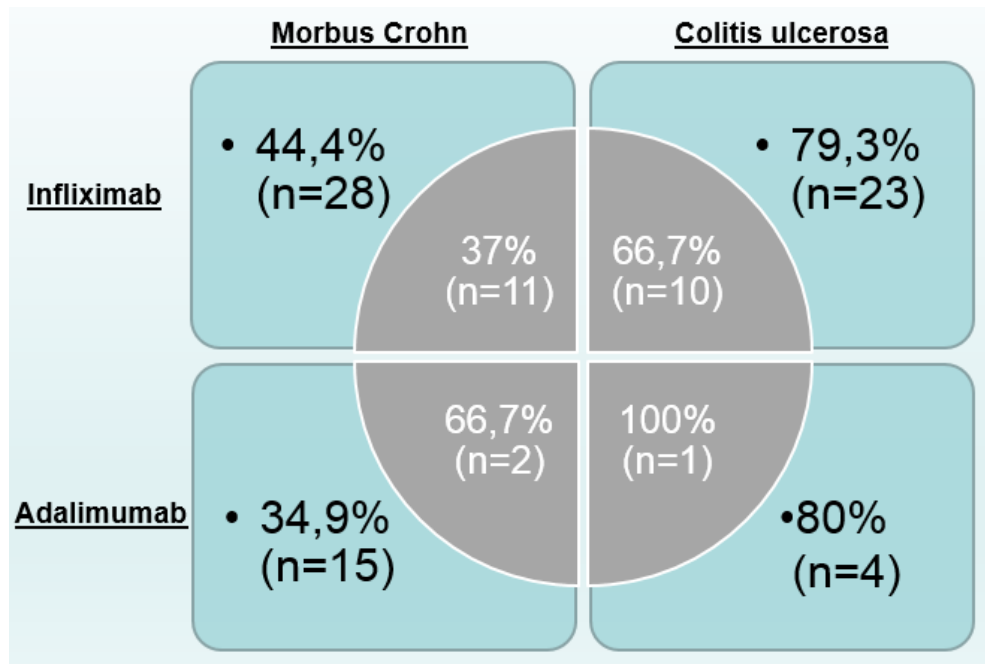


Abbildung 12 Gesamtverteilung der Co-Medikation

Bei PatientInnen unter IFX in den ADA-negativen Gruppen erhielten 44,8% der PatientInnen aus Gruppe 1b (n=28) und 79,3% der PatientInnen aus Gruppe 3b (n=23) immunmodulierender Co-Medikation. In den ADA-positiven Gruppen erhielten 37% der PatientInnen aus Gruppe 1a (n=11) und 66,7% der Gruppe 3a (n=10) eine immunsuppressive Co-Medikation. Für PatientInnen unter AAA-Therapie zeigte sich, dass beide ADA-positiven Gruppen, Gruppe 2a (66,7%) und Gruppe 4a (100%), prozentual mehr immunmodulierende Co-Medikation erhielten, als die ADA-negativen Gruppen, Gruppe 2b (34,9%) und Gruppe 4b (80%).

In nachfolgender Tabelle wird eine nach Gruppen geordnete Verwendung der einzelnen immunmodulierenden Medikamente dargestellt. Hierbei sind

Mehrfachnennungen bzw. Kombinationen der einzelnen immunsuppressiven Medikamente möglich, wodurch eine Summe von >100% zustande kommen kann.

Tabelle 22 Aufteilung der Co-Medikation innerhalb der einzelnen Gruppen

Gruppen (n= Pat. mit Co-Med.)	AZA n= (%)	5-ASA n= (%)	MTX n= (%)	Glukokortikoide n= (%)
Gruppe1a (n=11)	6 (54,5%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
Gruppe1b (n=28)	18 (64,3%)	2 (7,1%)	3 (10,7%)	7 (25,0%)
Gruppe 2a (n=2)	2 (100%)	1 (50%)	0	0
Gruppe 2b (n=15)	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0	0
Gruppe 3a (n=10)	3 (30%)	8 (80%)	1 (10%)	3 (30%)
Gruppe 3b (n=23)	13 (56,3%)	21 (91,3%)	0	3 (13,0%)
Gruppe 4a (n=1)	1 (100%)	1 (100%)	0	0
Gruppe 4b (n=4)	2 (50 %)	3 (75%)	1 (25%)	0

AZA erhielten 68,6% der PatientInnen (n=59) mit Co-Medikation. Bei 66% der PatientInnen (n=47) in den ADA-negativen Gruppen, welche eine Co-Medikation erhalten, kommt AZA zum Einsatz. 71,1% der ADA-positiven PatientInnen (n=12) unter immunmodulierende Co-Medikation haben AZA erhalten. In den Gruppen 2a und 4a erhalten die PatientInnen jeweils zu 100% eine zusätzliche AZA-Therapie. In der ADA-negativen Gruppe 1b haben 64,3% der PatientInnen (n=18) unter Co-Medikation AZA erhalten. In der Gruppe 1a wurde bei 54,5% der PatientInnen (n=6), die eine Co-Medikation erhalten haben, AZA verabreicht. In Gruppe 3a lag die Rate an AZA-Verabreichungen mit 30% (n=3). In der Gruppe 3b, in der 56,3% der PatientInnen (n=13) unter Co-Medikation AZA erhalten haben. Die Gruppe 2b weist mit 93,3% (n=14) die höchste Rate an AZA-Verabreichungen innerhalb der

ADA-negativen Gruppen auf. Die ADA-positive Gruppe 2a zeigt eine 100% AZA-Verabreichungsrate (n=2).

5-ASA-Präparate waren nach AZA in unserer Studienpopulation die am zweithäufigsten verwendeten Medikamente. Es erhielten 54,7% der PatientInnen (n=40) mit bestehender Co-Medikation 5-ASA. In den Gruppen, bei denen MC die Hauptdiagnose war, wurden durchschnittlich 22,8% der PatientInnen mit Co-Medikation durch 5-ASA unterstützt. Es zeigte sich, dass die ADA-positiven Gruppen mit MC, Gruppe 1a und Gruppe 2a, in durchschnittlich 38,7% (n=4) mit 5-ASA Präparaten behandelt wurden. In den ADA-negativen Gruppen 1b und 2b lag die durchschnittliche Co-Medikation mit 5-ASA bei 5,2% (n=2). Im Schnitt wurde eine Verabreichungsrate von 86,6% über alle vier CU-Gruppen festgestellt. In der Gruppe 4a wurden bei 100% der PatientInnen (n=1) 5-ASA eingesetzt. Die ADA-negative Gruppe 4b zeigte einen Anteil an 5-ASA-Co-Medikationen von 75% (n=3). In der Gruppe 3 konnte ein gering höherer Prozentsatz zugunsten der ADA-negativen Gruppe beobachtet werden. In der ADA-positiven Gruppe 3a erhielten 80% (n=8) 5-ASA-Präparate und in der Gruppe 3b 91,3% (n=21).

MTX wurde als begleitende, medikamentöse Therapie bei 9,1% der PatientInnen aus Gruppen 1a (n=1), 10,7% der Gruppe 1b (n=3), 10% der Gruppe 3a (n=1) und 25% der Gruppe 4b (n=1) verabreicht. In den restlichen Gruppen wurde MTX nicht eingesetzt.

Glukokortikoide wurden nur in der Gruppe 1 und Gruppe 3 zur Co-Medikation eingesetzt. In Gruppe 1 erhielten 9,1% der PatientInnen der Gruppe 1a (n=1) und 25% der Gruppe 1b (n=7) Glukokortikoide. In der Gruppe 3 wurden Glukokortikoide bei 30% der PatientInnen (n=3) der Gruppe 3a und 13% der Gruppe 3b (n=3) eingesetzt.

3.3 **Messergebnisse**

In den folgenden Kapiteln werden die Messergebnisse der ADA-Titer und der Medikamentenspiegel jeweils separat besprochen und anschließend werden diese dann im Zusammenhang dargestellt.

3.3.1 ADA-Titer

Es konnten 558 Messungen im Verlauf der Studie durchgeführt werden. Diese wurden jeweils zeitgleich mit der Bestimmung des Medikamentenspiegels durchgeführt. Die Messergebnisse der ADA-Titer wurden in die folgenden drei Gruppen eingeteilt:

- ADA-Titer unterhalb des Cut-Offs: <10 AU/ml
- Positive ADA-Titer: <10 AU/ml und >30 AU/ml
- Hoch positive ADA-Titer: >30 AU/ml

Die Einteilung bezüglich ADA-Titer unterhalb des Cut-Offs (<10 AU/ml) wurde vom Hersteller des verwendeten bELISA-Kits vorgegeben. Die positive Gruppe, also PatientInnen mit ADA-Titern zwischen 10 und 30 AU/ml, wurde aufgrund von klinischen Erfahrungen und zur besseren Darstellbarkeit von den Autoren der Studie als sinnvoll erachtet. Es besteht jedoch keine Evidenz für diese Aufteilung.

3.3.1.1 ADA-Entstehung unter IFX-Therapie

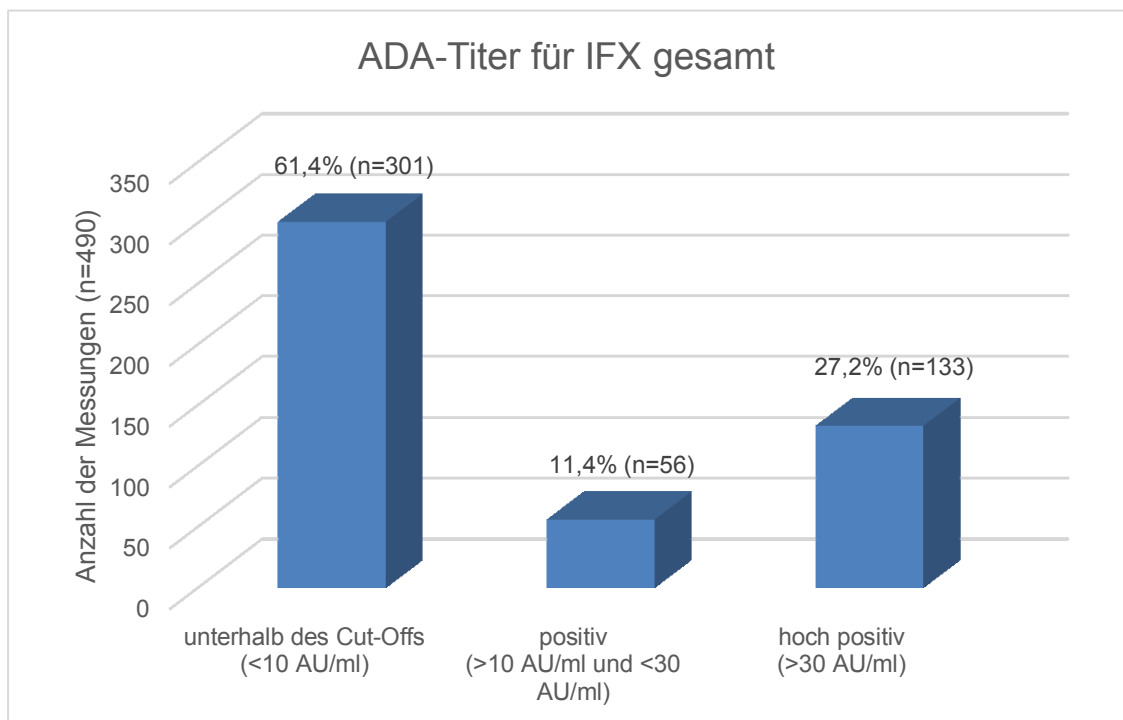


Abbildung 13 ADA-Titerverteilung aller gemessenen IFX-Serumproben

Es wurden 134 PatientInnen mit CED unter IFX-Therapie in die Auswertung miteingeschlossen. Bei 31,3% der PatientInnen (n=42) unter laufender IFX-Therapie konnten positive oder hoch positive ADA-Titer nachgewiesen werden. Abbildung 13 zeigt die Gesamtaufteilung der 490 zu IFX vorliegenden Messergebnisse. Bei 11 PatientInnen (8,2%) liegen Einzelmessungen vor. Für die verbleibenden 123 PatientInnen (91,8%) liegen mindestens zwei oder mehr Messergebnisse vor. Es konnten bei 38,6% der Messungen (n=189) positive oder hochpositive ADA-Titer im Serum nachgewiesen werden. Bei 27,2% der untersuchten Seren (n=133) lag der ADA-Titer über 30 AU/ml. Ein positiver ADA-Titer, zwischen 10 und 30 AU/ml, konnte in 11,4% der Messungen (n=56) festgestellt werden.

3.3.1.1.1 ADA-Titer der Gruppe 1a

In der Gruppe 1a konnten 90 ADA-Titerbestimmungen bei 27 PatientInnen durchgeführt werden. Es handelte sich hier um 26 Mehrfachmessungen und eine Einzelmessung. Abbildung 14 zeigt die Aufteilung der Messergebnisse in Gruppe 1a.

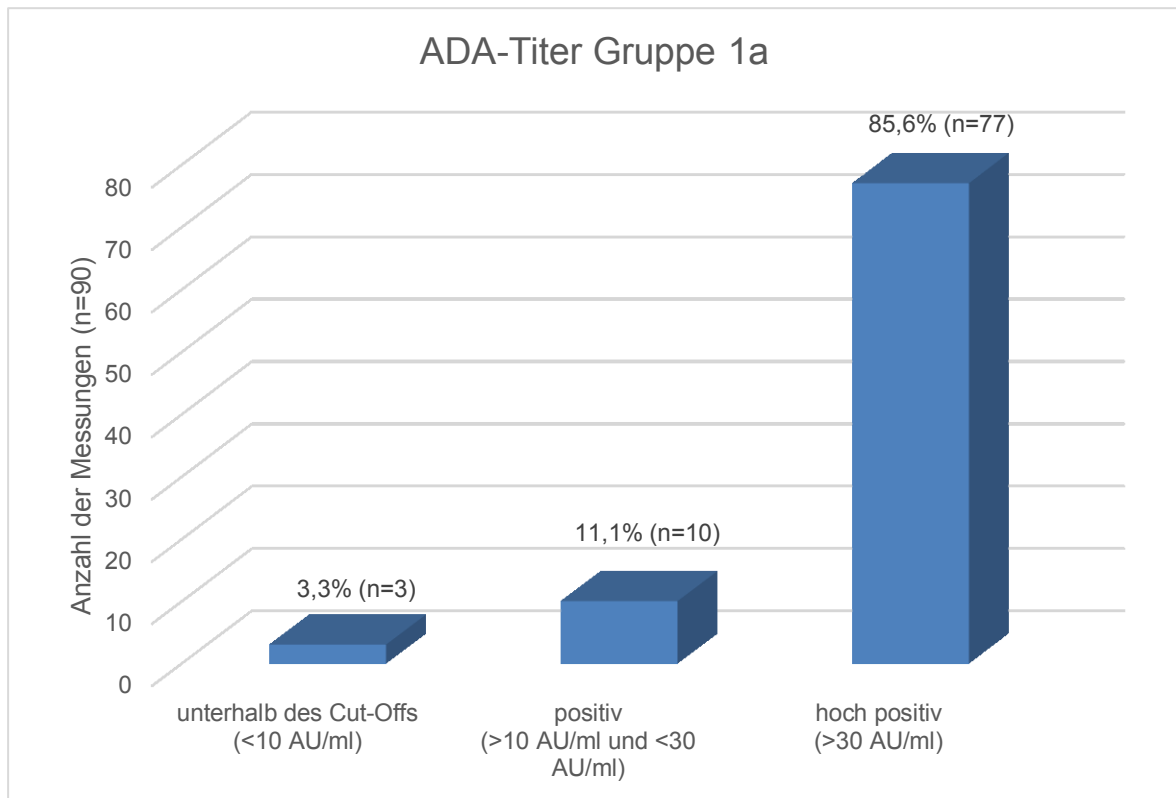


Abbildung 14 ADA-Titerverteilung der Gruppe 1a

Bei 3,3% der Proben (n=3) wurde ein ADA-Titer unterhalb des Cut-Offs ermittelt. Es handelt sich hierbei um eine Patientin und zwei Patienten. Für diese waren sowohl vor als auch nach der ADA-Messung unterhalb des Cut-Offs je vier positive oder hoch positive Messungen vorhanden. Die positiven und hoch positiven Proben machen mit 96,7% (n=87) den Großteil der in Gruppe 1a durchgeführten ADA-Messungen aus. Der durchschnittlich gemessene, quantitative ADA-Wert der positiven und hoch positiven Messungen lag mit 219,1 AU/ml deutlich über dem vom Hersteller angegebenen Cut-Off. Die mittlere Abweichung der positiven und hoch positiven ADA-Titer beträgt 177,5 AU/ml. Bei 7 PatientInnen wurden Werte >400 AU/ml gemessen. Diese Grenze wurde durch die Addition von durchschnittlichem ADA-Titer und mittlerer Abweichung festgelegt.

3.3.1.1.2 ADA-Titer der Gruppe 1b

In der Gruppe 1b konnten im Verlauf der Studie 240 Messungen durchgeführt werden. Sie ist damit sowohl von den Messungen her als auch von der Anzahl an Gruppenmitgliedern (n=63) die größte Gruppe dieser Arbeit. Es sind in dieser Gruppe für 5 PatientInnen Einzelmessungen vorhanden. Bei den weiteren 57 PatientInnen wurden mindestens zwei oder mehr Messdaten erhoben. Der Gruppe 1b wurden nur PatientInnen zugeordnet, die ADA-Bestimmungen unterhalb des Cut-Offs aufzeigten. Es zeigte sich jedoch bei 8 PatientInnen ein Auftreten von sogenannten transienten Antikörpern. Das bedeutet, dass diese positiven ADA-Ergebnisse nur einmalig auftreten und weder in der Messung davor noch in der Messung danach erneut nachgewiesen werden können. Im Schnitt lag der Wert der transienten ADA mit 88,9 AU/ml deutlich unter dem Mittel der positiven und hoch positiven Gruppen. Die mittlere Abweichung betrug 62,3 AU/ml. Positive ADA-Titer traten bei 35 Messungen (14,6%) auf. Abbildung 15 zeigt die gesamte Verteilung der Messergebnisse über Gruppe 1b.

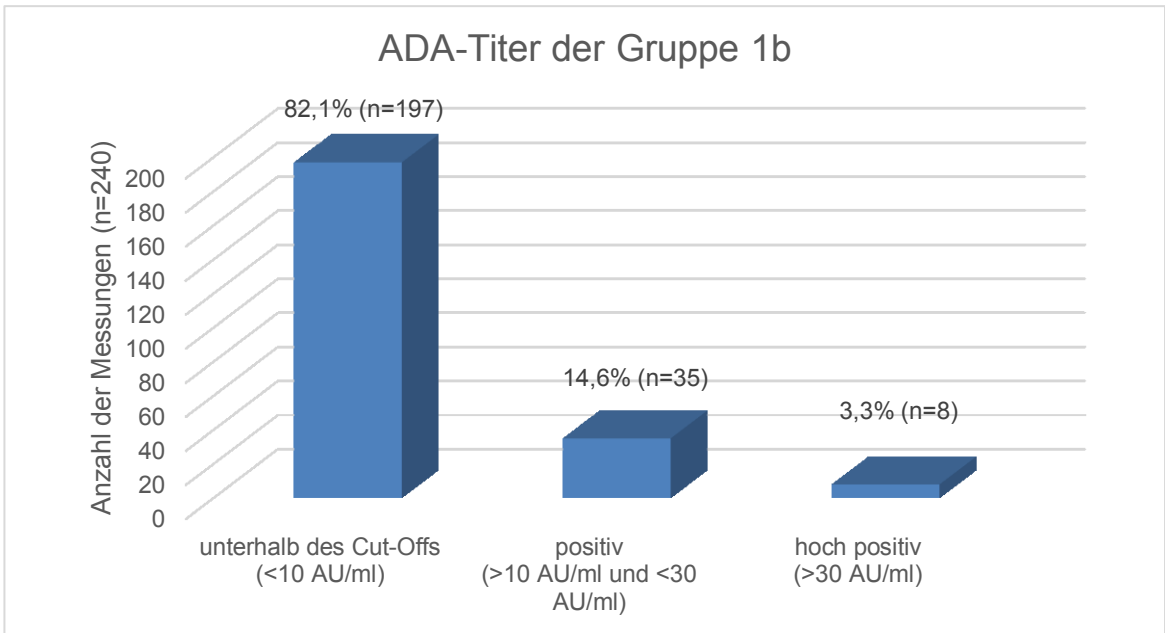


Abbildung 15 Verteilung der ADA-Titer in Gruppe 1b

3.3.1.1.3 ADA-Entstehung der Gruppe 3a

Die Gruppe 3a besteht aus 15 PatientInnen mit CU unter IFX-Therapie, bei denen ADA nachgewiesen wurden. Für diese Gruppe konnten 53 Messungen durchgeführt werden, wobei für 2 PatientInnen Einzelmessungen vorliegen. Für die übrigen 13 PatientInnen liegen mindestens zwei oder mehr positive ADA-Messungen vor. Abbildung 16 zeigt die Verteilung innerhalb der Gruppe 3a.

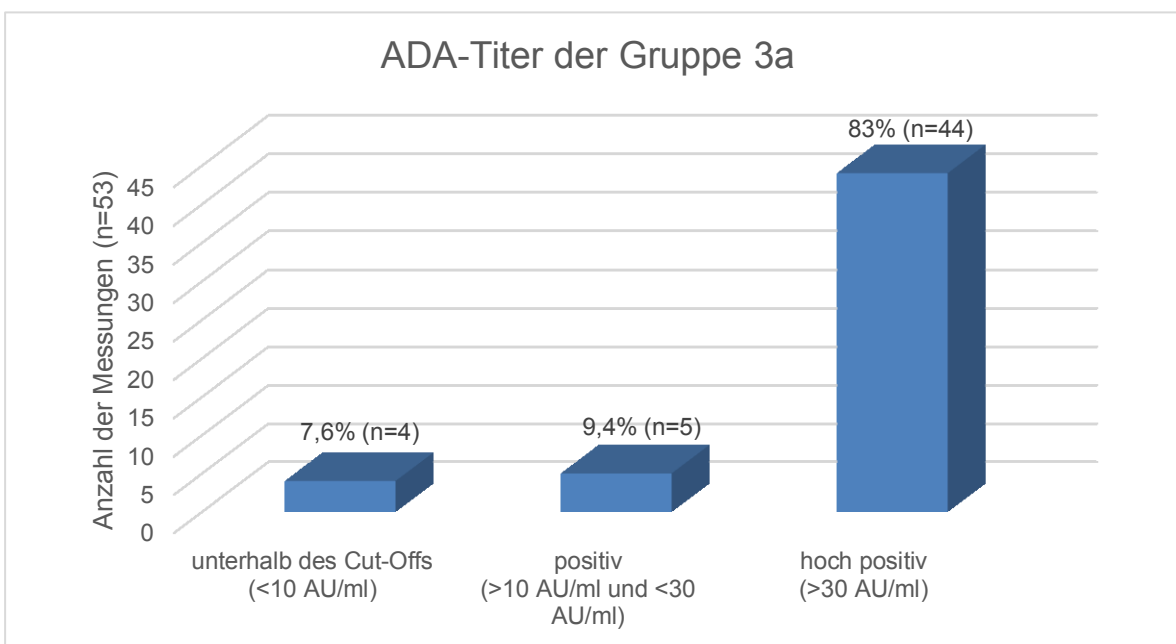


Abbildung 16 Verteilung der ADA-Titer in Gruppe 3a

Bei einer Patientin und zwei Patienten der Gruppe 3a konnten im Verlauf ADA-Titer unterhalb des Cut-Offs nachgewiesen werden. Bei je einer Patientin und einem Patienten handelt es sich um eine einmalige Messung unterhalb des Cut-Offs, die sowohl davor als auch danach von ADA-positiven Messung begleitet wurden. Der dritte dieser drei Patienten sticht mit zwei Messungen unterhalb des Cut-Offs zu Beginn des Beobachtungszeitraums hervor. Danach wurden je ein positiver (34 AU/ml) und ein hoch positiver Wert (148 AU/ml) ermittelt. Hier dürfte es sich um den Zeitpunkt der ADA-Entstehung handeln. Dieser setzte ungefähr drei Monate nach dem Therapiebeginn mit IFX ein. Für 92,5% der Messungen (n=49) wurden positive oder hoch positive ADA-Titer gemessen. Im Schnitt lag der ADA-Titer über diese 49 Messungen bei 355,5 AU/ml, mit einer mittleren Abweichung von 401,8 AU/ml. Auch in dieser Gruppe gab es 4 PatientInnen, deren ADA-Titer über dem errechneten Durchschnitt plus der mittleren Abweichung lagen.

3.3.1.1.4 ADA-Titer der Gruppe 3b

In dieser Gruppe wurden alle PatientInnen mit CU zusammengefasst, bei denen im Verlauf der IFX-Therapie nur ADA unterhalb des Cut-Offs (oder gegebenenfalls transient auftretende, positive ADA-Titer) gemessen werden konnten. Sie umfasst 29 PatientInnen, bei denen 107 ADA-Messungen durchgeführt werden konnten. Bei 3 dieser PatientInnen liegt lediglich eine Einzelmessung vor, bei allen anderen PatientInnen liegen mindestens zwei oder mehr ADA-Titerbestimmungen vor. In 90,7% der Messungen (n=97) lag der ADA-Titer unterhalb des Cut-Offs von 10 AU/ml.

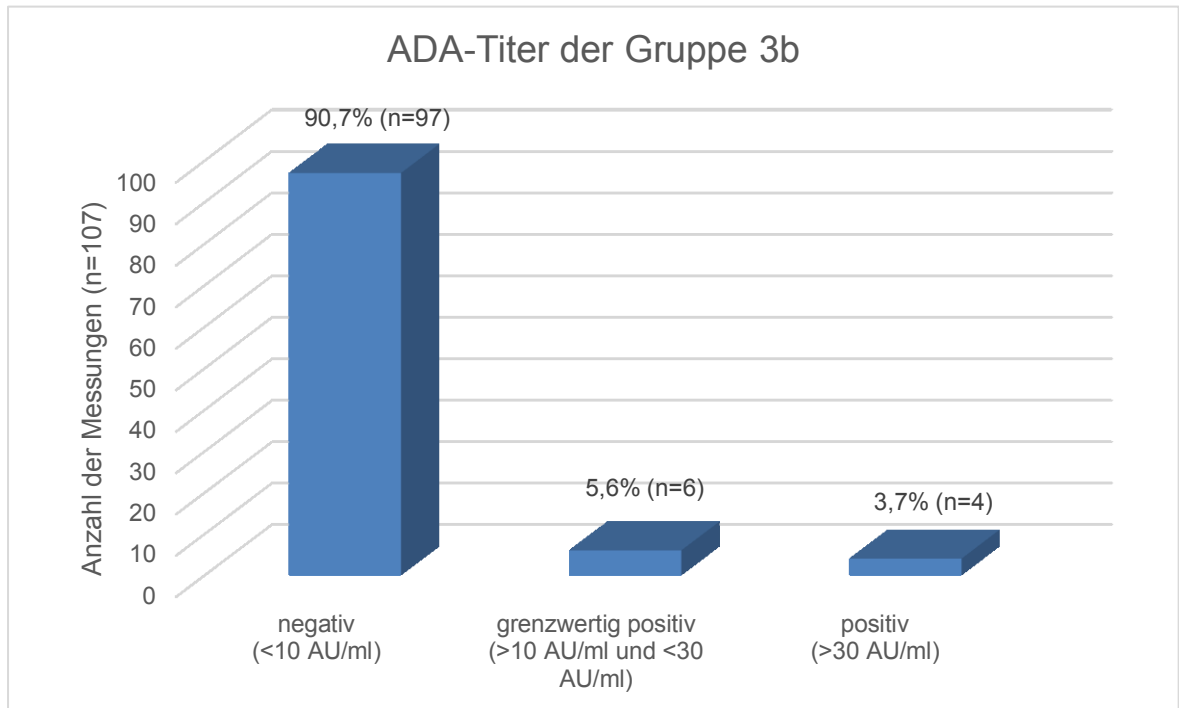


Abbildung 17 Verteilung der ADA-Titer in Gruppe 3b

Wie aus Abbildung 17 hervorgeht, lieferten 9,3% der Messungen (n=10) positive oder hoch positive ADA-Titer. Bei 13,8% der PatientInnen (n=4) konnte im Verlauf der Studie das einmalige Auftreten von positiven Antikörpern auf IFX nachgewiesen werden. Bei allen 4 Betroffenen wurden sowohl davor als auch danach ADA-Titer unterhalb des Cut-Offs gemessen. Ebenfalls wurden bei weiteren 3 PatientInnen (10,3%) einmalig positive ADA-Titer ermittelt. Bei allen positiven und hoch positiven Messungen der Gruppe 3b handelt es sich um transiente ADA. Der durchschnittliche ADA-Titer der Gruppe 3b liegt unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze.

3.3.1.2 ADA-Entstehung unter AAA-Therapie

PatientInnen, die wegen ihrer CED mit AAA therapiert wurden, wurden der Gruppe 2 (MC) oder der Gruppe 4 (CU) zugeteilt. Es entstand somit ein Kollektiv von 53 PatientInnen mit MC (n=47) oder CU (n=6), bei denen 68 ADA-Titerbestimmungen im Beobachtungszeitraum durchgeführt wurden. Bei 14 PatientInnen (26,4%) konnten Mehrfachmessungen durchgeführt werden. Für 73,6% der PatientInnen unter AAA-Therapie (n=39) stehen Einzelmessungen zur Verfügung. Diese erhebliche Diskrepanz zwischen den Datenmengen für IFX und AAA lässt sich durch die Verabreichungsmodalität erklären.

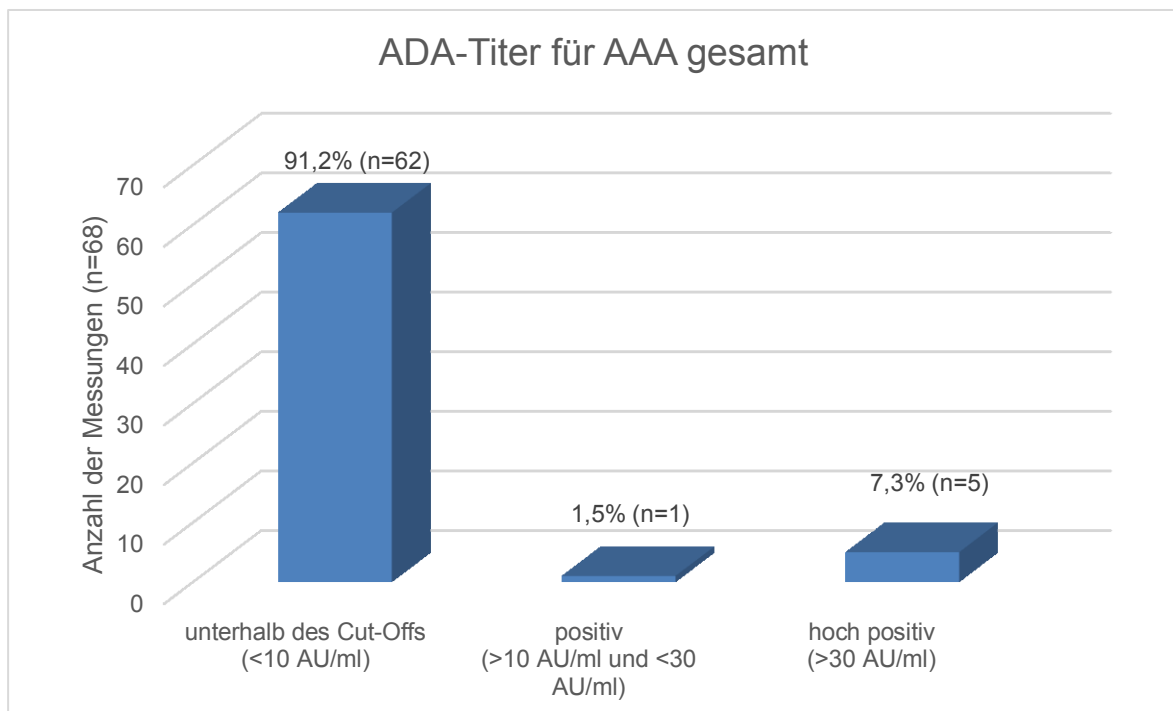


Abbildung 18 Gesamtverteilung aller für AAA gemessenen ADA-Titer

In Abbildung 18 ist die generelle Verteilung der Messergebnisse für ADA-Titer auf AAA zu sehen. Es konnten bei 8,8% der Messungen (n=6) ADA im Serum nachgewiesen werden. Von diesen Messungen waren 1,5% (n=1) positiv und 7,3% (n=5) hoch positiv. Diese positiven Messungen betrafen 9,4% der PatientInnen (n=5).

Aufgrund der geringen Fallzahlen werden die ADA-positiven Gruppen (Gruppe 2a und Gruppe 4a) und die ADA-negativen Gruppen (Gruppe 2b und Gruppe 4b) jeweils gemeinsam besprochen.

3.3.1.2.1 ADA-Titer der Gruppen 2a und 4a

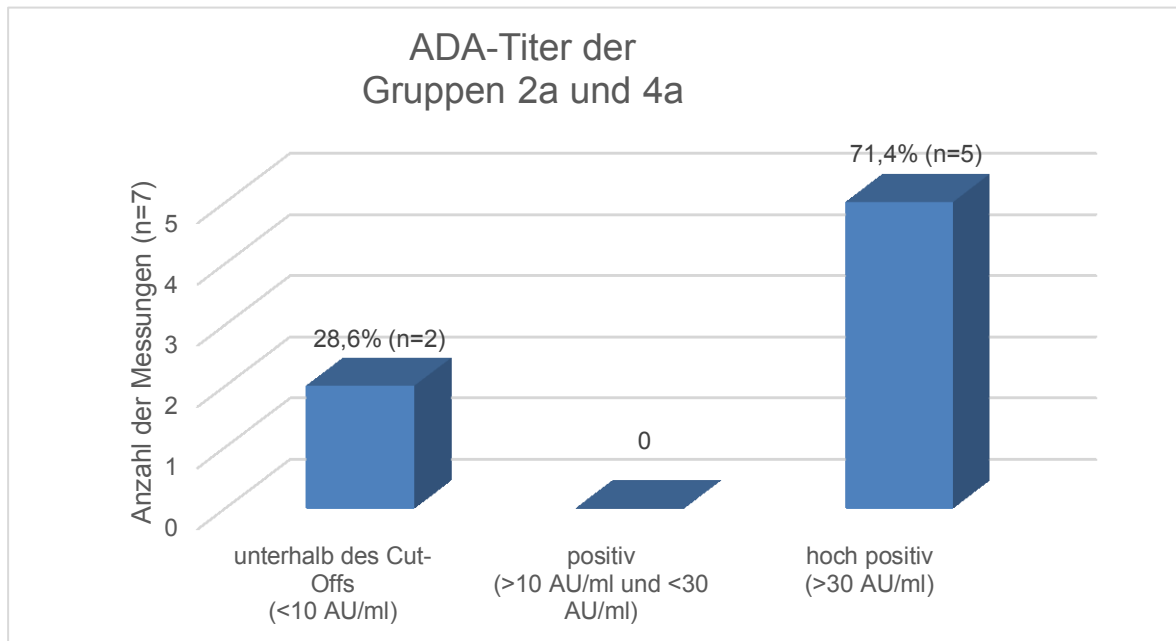


Abbildung 19 Verteilung der ADA-Titer in den ADA-positiven Gruppen 2a und 4a

Bei den Gruppen 2a und 4a handelt es sich um PatientInnen deren CED (MC: Gruppe 2a, CU: Gruppe 4a) mit AAA behandelt wurde und bei denen im Therapieverlauf positive ADA-Titer gemessen wurden. Insgesamt konnten bei 4 PatientInnen (w=3, m=1) positive ADA-Titer nachgewiesen werden. Im Verlauf der Studie wurden 7 Messungen in diesen Gruppen durchgeführt (Gruppe 2a: n=5; Gruppe 4a: n=2). Die Verteilung der Messergebnisse in die bekannten Gruppen wird in Abbildung 19 graphisch dargestellt. Bei einem Patienten liegt eine Einfachmessung vor, bei den anderen 3 Patientinnen liegen jeweils Mehrfachmessungen vor. Es lagen 71,4% der Messungen im hoch positiven Bereich (n=5), keine im positiven Bereich und 28,6% im Bereich unterhalb des Cut-Offs (n=2). Im Schnitt lag der ermittelte ADA-Titer in diesen beiden Gruppen bei 307,6 AU/ml. Die mittlere Abweichung lag über beide Gruppen bei 257,1 AU/ml. Bei 50% der PatientInnen (n=2) konnten Werte über 564,7 AU/ml gemessen werden. Bei 50% der PatientInnen (n=2) konnten je ein ADA-Titer unterhalb des Cut-Offs und ein positiver ADA-Titer aus den entnommenen Serumproben ermittelt werden. Hier ist nicht auszuschließen, dass es sich um transient auftretende ADA handelt.

3.3.1.2.2 ADA-Titer der Gruppen 2b und 4b

In den Gruppen 2b und 4b liegen die meisten ADA-Titermessungen zu CED-PatientInnen unter AAA-Therapie vor. In diesen beiden Gruppen konnten 49 PatientInnen (w=26; m=23) zusammengefasst werden, bei denen im Verlauf der AAA-Therapie keine positiven ADA-Titer nachgewiesen werden konnten. Von diesen 49 PatientInnen stammen 44 aus der Gruppe 2b (MC unter AAA-Therapie; w=24, m=20) und 5 PatientInnen aus der Gruppe 4b (CU unter AAA-Therapie; w=2, m=3). Abbildung 20 zeigt eine Verteilung der ADA-Titer im Verlauf des

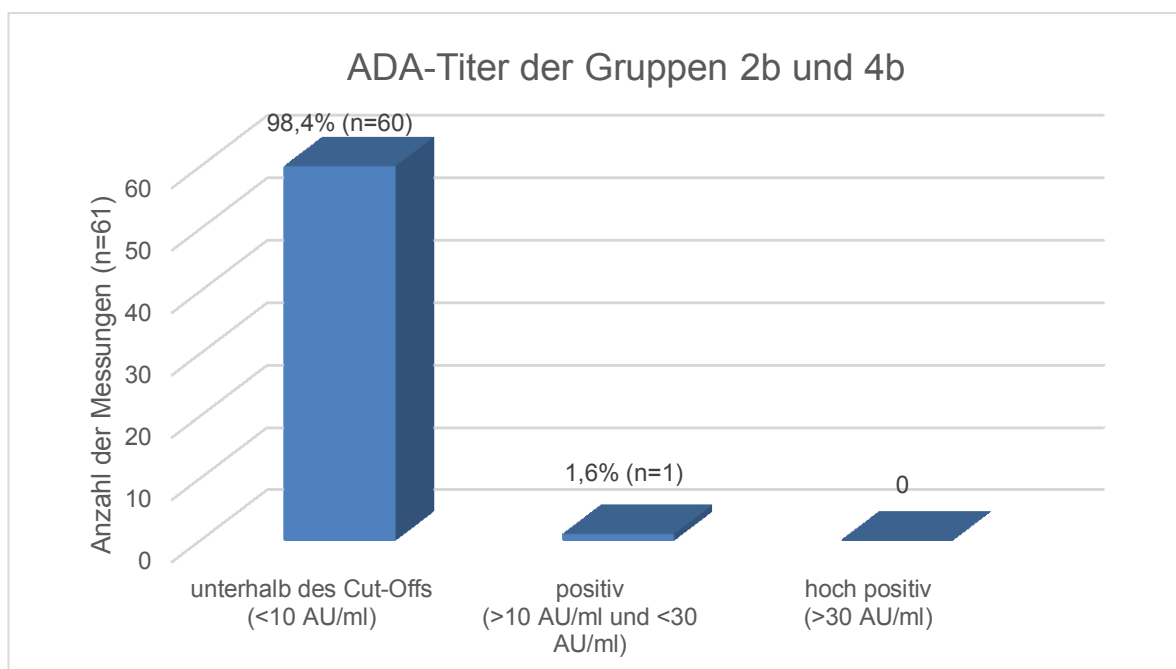


Abbildung 20 Verteilung der ADA-Titer innerhalb der ADA-negativen Gruppen 2b und 4b Beobachtungszeitraums.

Für diese beiden Gruppen liegen 61 ADA-Titerbestimmungen vor. Hiervon konnten bei 22,4% der PatientInnen (n=11) Mehrfachmessungen durchgeführt werden und bei 77,6% der PatientInnen (n=38) liegen Einzelmessungen vor. Bei den 61 vorliegenden Messergebnissen konnte nur in einem Fall positive ADA-Titer nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um transiente Antikörper, da anschließend ein ADA-Titer unterhalb des Cut-Offs gemessen wurde. Daraus

ergibt sich, dass bei 2% der PatientInnen (n=1) transiente ADA-Titer gemessen werden konnten. Der durchschnittliche ADA-Titer der Gruppen 2b und 4b lag unter dem Cut-off von 10 AU/ml.

3.3.1.3 Zusammenhang ADA und LOR

Für diese Auswertung wurden alle PatientInnen, welche sich am Universitätsklinikum Graz in Behandlung befanden, miteinbezogen. 141 PatientInnen konnten in die LOR-Auswertung eingeschlossen werden. Die Verteilung über die einzelnen Gruppen wird in Abbildung 21 dargestellt.

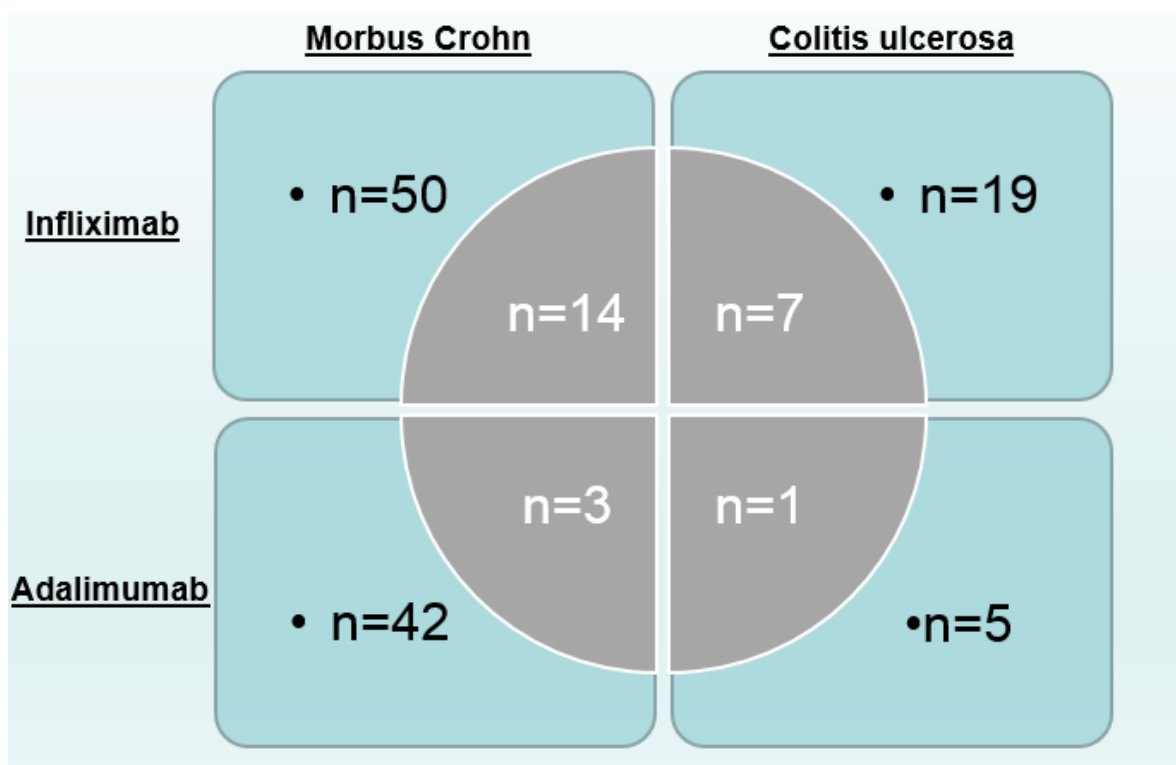


Abbildung 21 Anzahl der PatientInnen pro Gruppe für die ein LOR-Status ermittelt werden konnte

Für **IFX** konnten 90 PatientInnen in die Auswertung miteinbezogen werden, wovon 21 PatientInnen aus den ADA-positiven Gruppen (Gruppe 1a: n=14; Gruppe 3a: n=7) stammen. Aus den ADA-negativen Gruppen konnten die Daten von 69 PatientInnen (Gruppe 1b: n=50; Gruppe 3b: n=19) analysiert werden.

Für **AAA** wurden 51 PatientInnen in die LOR-Auswertung mit eingeschlossen. Davon befanden sich 4 PatientInnen in den ADA-positiven Gruppen (Gruppe 2a: n=3; Gruppe 4a: n=1) und 47 PatientInnen in den ADA-negativen Gruppen (Gruppe 2b: n=42; Gruppe 4b: n=5). Die nachfolgende Abbildung 22 zeigt die

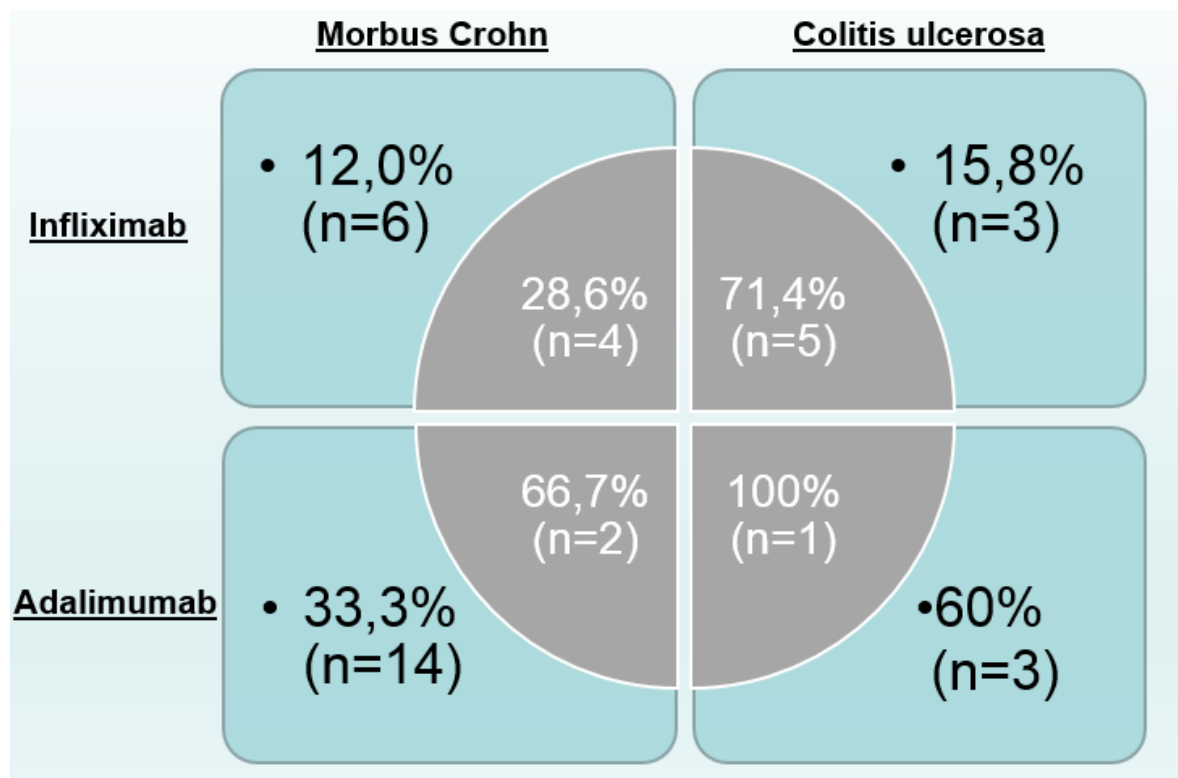


Abbildung 22 Gesamtaufteilung LOR

prozentuelle Verteilung der LOR-Ereignisse in den einzelnen Gruppen.

Aus Abbildung 22 geht hervor, dass für 20% der eingeschlossenen PatientInnen unter IFX-Therapie (n=18) ein LOR im Verlauf beschrieben wurde. In den ADA-negativen IFX-Gruppen wurde bei 13% der PatientInnen (n=9) ein LOR beschrieben. Innerhalb der ADA-positiven IFX-Gruppen konnte bei 42,9% der

untersuchten PatientInnen (n=9) ein LOR im Therapieverlauf festgestellt werden. In der ADA-positiven CU-Gruppe (3a) erlitten 71,4% PatientInnen (n=5) einen LOR. In der MC-Vergleichsgruppe (1a) lag der LOR-Anteil bei 28,6% (n=4).

Im Rahmen einer AAA-Therapie wurde bei 39,2% der PatientInnen (n=21) ein LOR beobachtet. Dabei waren in den ADA-negativen Gruppen 36,2% der PatientInnen (n=17) von einem LOR betroffen. Für MC wurde ein LOR-Anteil von 33,3% (n=14) ermittelt. Der für CU ermittelte Wert liegt bei 60% (n=3). In den ADA-positiven Vergleichsgruppen lag der LOR-Anteil bei 75% (n=3). Unter AAA erlitten 39,2% PatientInnen (n=21) einen LOR. Unter IFX wiesen 20% der PatientInnen (n=18) einen LOR im Therapieverlauf auf. Für IFX zeigt sich eine LOR-Rate von 13% (n=9), für AAA wurde bei 36,2% der ADA-negativen PatientInnen (n= 17) ein LOR beschrieben. Über alle vier ADA-positiven Gruppen wurde ein LOR-Anteil von 48% (n=12) gemessen. Der LOR-Anteil der ADA-negativen Gruppen liegt bei 22,4% (n=26).

3.3.2 Medikamentenspiegel

Zur Veranschaulichung wurden die Medikamentenspiegel, je nach gemessener Wirkstoffkonzentration, in die folgenden vier Gruppen eingeteilt.

- Niedriger Medikamentenspiegel: <1 µg/ml
- Durchschnittlicher Medikamentenspiegel: >1 µg/ml und <10 µg/ml
- Hoher Medikamentenspiegel: >10 µg/ml und <15 µg/ml
- Sehr hoher Medikamentenspiegel: >15 µg/ml

Die oben genannte Gruppeneinteilung wurde von den Autoren aufgrund von vorbestehenden Werten aus der Literatur und gesammelten Erfahrungswerten getroffen. In der Literatur werden Schwellenwerte zwischen 0,6 µg/ml und 1,4 µg/ml für die therapeutische Wirksamkeit von TNF- α -Blockern angegeben. Für die Einteilung der Gruppen in hohe und sehr hohe Medikamentenspiegel liegen aktuell keine klinischen Studiendaten vor.

3.3.2.1 Medikamentenspiegel IFX

Für IFX liegen wie auch schon bei den ADA-Titerbestimmungen deutlich mehr Messungen bezüglich des Medikamentenspiegels vor. Insgesamt konnten bei 134 PatientInnen 490 Medikamentenspiegel bestimmt und in die Auswertung miteinbezogen werden.

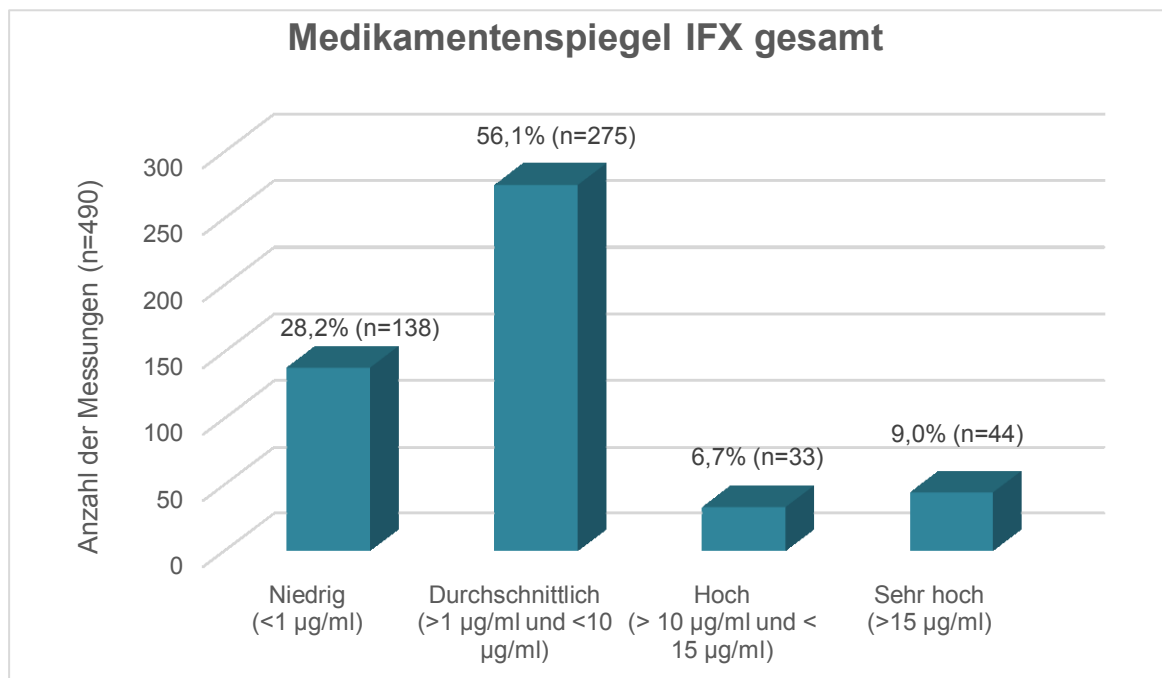


Abbildung 23 Verteilung der gesamten für IFX gemessenen Medikamentenspiegel

Abbildung 23 zeigt die generelle Verteilung der gemessenen IFX-Medikamentenspiegel von allen PatientInnen, welche im Zuge dieser Studie mit IFX behandelt wurden. Das bedeutet, dass in diese Grafik sowohl ADA-positive als auch ADA-negative PatientInnen miteingeschlossen wurden. Bei 71,8% der IFX-Spiegelbestimmungen (n=352) konnten Wirkstoffspiegel im therapeutischen Bereich von >1µg/ml gemessen werden. 56,1% der Messungen (n=275) konnten hierbei der durchschnittlichen Gruppe (Wirkstoffspiegel von >1 µg/ml und <10 µg/ml) zugeordnet werden. Analog zu den ADA-Titerbestimmungen folgt nun eine separate Auswertung der einzelnen Gruppen.

3.3.2.1.1 Medikamentenspiegel der Gruppe 1a

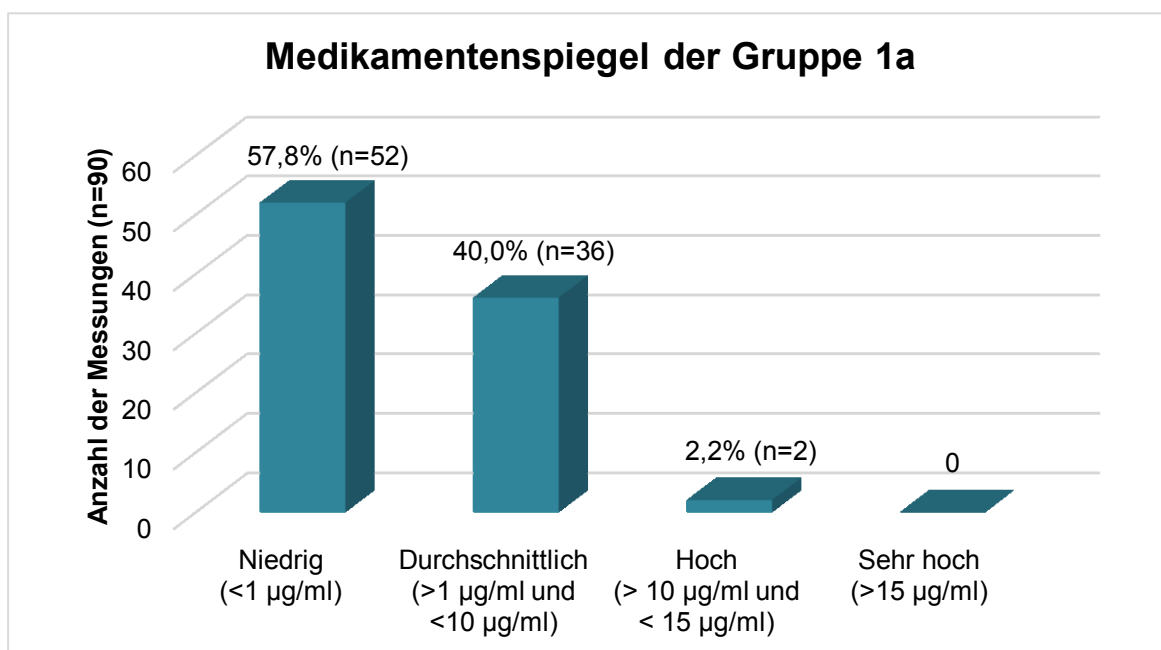


Abbildung 24 Aufteilung der IFX-Medikamentenspiegel innerhalb der Gruppe 1a

Abbildung 24 zeigt die Verteilung der gemessenen IFX-Spiegel innerhalb der Gruppe 1a. Den hohen und sehr hohen Medikamentenspiegeln konnten 2,2% (n=2) der für Gruppe 1a bestimmten Medikamentenspiegel zugeordnet werden, wobei beide Messungen mit Medikamentenspiegeln $>10 \mu\text{g/ml}$ der hohen Gruppe zugeteilt wurden. 40% der Messungen (n=36) wiesen einen durchschnittliche IFX-Spiegel auf. 57,8% der gemessenen Wirkstoffspiegel (n=52) lagen unterhalb der therapeutischen Serumkonzentration für IFX. Die gemessenen durchschnittlichen sowie hohen Medikamentenspiegel der Gruppe 1a teilten sich auf 13 PatientInnen auf. Bei 3 dieser 13 PatientInnen wurde nur einmalig ein Medikamentenspiegel im therapeutischen Bereich gemessen. Für die weiteren 10 PatientInnen liegen mindestens zwei oder mehr positive Medikamentenspiegelmessungen vor. Bei den verbleibenden 14 PatientInnen konnte im Verlauf der Studie kein therapeutischer IFX-Spiegel im Serum nachgewiesen werden. Im Median lag der Medikamentenspiegel bei $0,5 \mu\text{g/ml}$ und damit unterhalb der therapeutischen Wirkstoffkonzentration von $>1,0 \mu\text{g/ml}$. Der durchschnittliche Medikamentenspiegel lag über alle Messungen bei $1,9 \mu\text{g/ml}$ mit einer mittleren Abweichung von $2,2 \mu\text{g/ml}$.

3.3.2.1.2 Medikamentenspiegel der Gruppe 1b

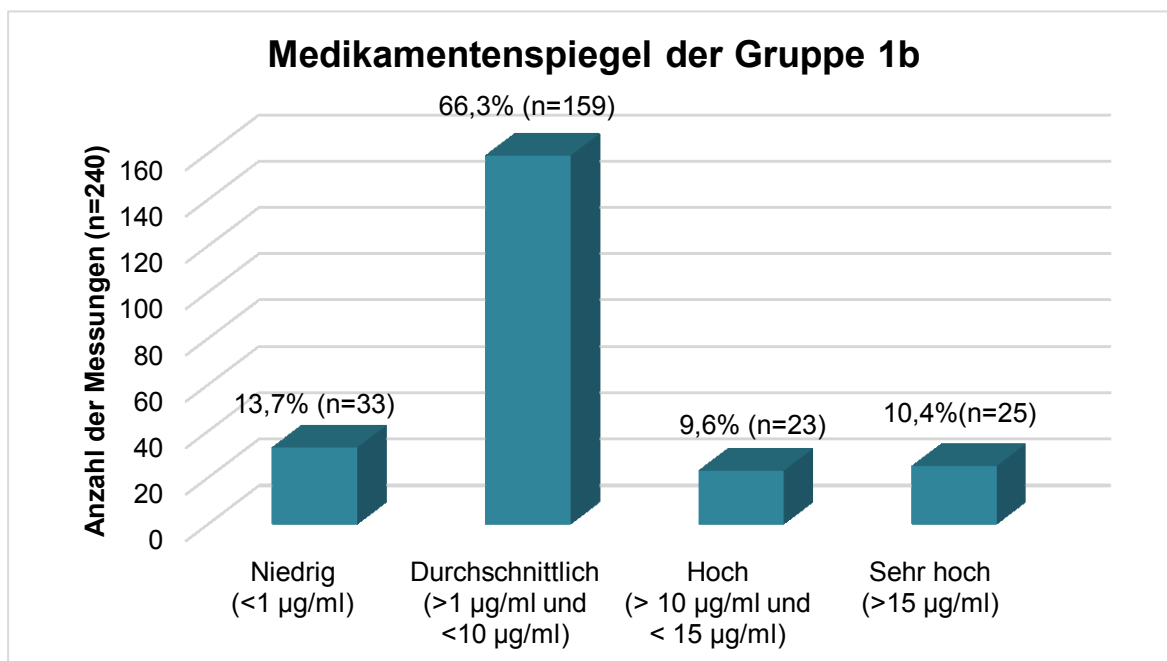


Abbildung 25 Aufteilung der IFX-Medikamentenspiegel innerhalb der Gruppe 1b

Abbildung 25 zeigt die Verteilung der gemessenen IFX-Konzentrationen im Serum der Gruppe 1b. Es konnten für die Gruppe 1b 240 Serumproben im Studienverlauf analysiert werden. Es konnte bei 86,3% der Messungen (n=207) ein Wirkstoffspiegel von >1 µg/ml gemessen werden. 66,3% der gemessenen Medikamentenspiegel (n=159) liegen im durchschnittlichen Bereich. 20% der Messungen in der Gruppe 1b lagen im Bereich der hohen und sehr hohen Medikamentenspiegel, wovon 9,6% (n=23) auf den hohen Bereich (>10 µg/ml und <15 µg/ml) und 10,4% (n=25) auf den sehr hohen Bereich (>15 µg/ml) entfielen. 13,7% der Messungen (n=33) entfielen auf die Medikamentenspiegel im subtherapeutischen Bereich (<1 µg/ml). Bei einem Drittel der PatientInnen (n=21) konnte im Verlauf der Beobachtung einmalig oder mehrmalig ein Medikamentenspiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs (<1 µg/ml) gemessen werden. Bei 9,5% der PatientInnen (n=6) konnten mehrmalig subtherapeutische Medikamentenspiegel gemessen werden. Im Median lagen die gemessenen IFX-Konzentrationen bei 5,0 µg/ml. Der durchschnittliche Medikamentenspiegel lag bei 6,5 µg/ml, mit einer mittleren Abweichung von 4,4 µg/ml.

3.3.2.1.3 Medikamentenspiegel der Gruppe 3a

In der Gruppe 3a konnten 53 Serumproben untersucht werden. Die generelle Aufteilung ist in Abbildung 26 zu sehen.

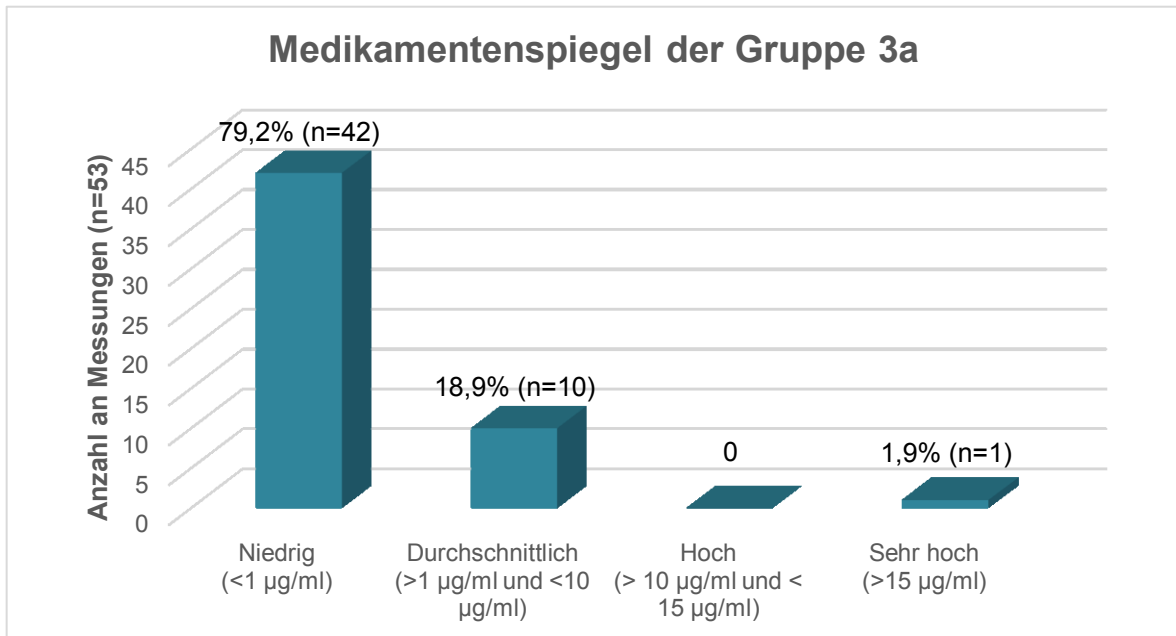


Abbildung 26 Aufteilung der IFX-Medikamentenspiegel innerhalb der Gruppe 3a

79,2% der durchgeführten Messungen (n=42) in Gruppe 3a wiesen eine subtherapeutische IFX-Konzentration auf. 18,9% der Messungen (n=10) ergaben einen durchschnittlichen Medikamentenspiegel. Es wies nur eine Messung der Gruppe 3a (1,9%) einen sehr hohen Medikamentenspiegel und keine Messung einen hohen Medikamentenspiegel auf. Medikamentenspiegel im therapeutischen Bereich konnten bei 6 PatientInnen gemessen werden, wovon es sich bei der Hälfte (n=3) um einmalige Medikamentenspiegelerhöhungen handelt. Für die anderen 50% liegen mehrere positive Medikamentenspiegel vor. Der Median der Medikamentenspiegel für Gruppe 3a lag bei 0 µg/ml. Der durchschnittliche Medikamentenspiegel für diese Gruppe lag bei 1,3 µg/ml mit einer mittleren Abweichung von 2 µg/ml.

3.3.2.1.4 Medikamentenspiegel der Gruppe 3b

Insgesamt wurden 107 Serumproben der Gruppe 3b analysiert, welche das in Abbildung 27 zu sehende Verteilungsmuster zeigt.

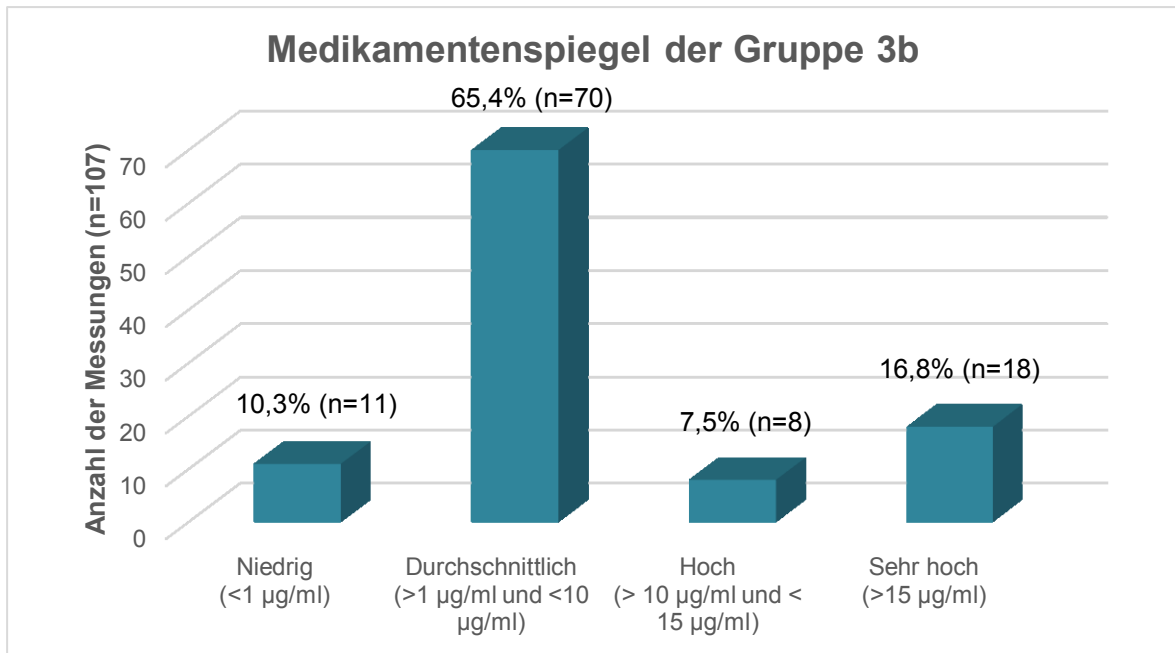


Abbildung 27 Aufteilung der IFX-Medikamentenspiegel innerhalb der Gruppe 3b

Bei 89,7% der untersuchten Serumproben (n=96) konnte eine therapeutische IFX-Konzentration gemessen werden. Mit einem Anteil von 65,4% lag der Großteil der IFX-Konzentrationen der Gruppe 3b im durchschnittlichen Bereich (n=70). Hohe und sehr hohe Medikamentenspiegel wurden in der Gruppe 3b bei 24,3% der Messungen nachgewiesen. Auf die hohen Medikamentenspiegel entfielen 7,5% der analysierten Serumproben (n=8). 16,8% der Messungen (n=18) lagen im sehr hohen Bereich. Bei 17,2% der PatientInnen aus Gruppe 3b (n=5) konnten subtherapeutische Medikamentenspiegel nachgewiesen werden. Bei 3 der 5 PatientInnen wurden diese subtherapeutischen Medikamentenspiegel nur einmalig nachgewiesen. Bei einem weiteren Patienten liegen zwei subtherapeutische Medikamentenspiegel vor, mit je einem therapeutischen Wirkstoffspiegel davor und danach. Bei einem Patienten allerdings liegen nur subtherapeutische Wirkstoffspiegelmessungen vor. Der mediane Medikamentenspiegel lag bei 5,4 µg/ml. Die durchschnittliche IFX-Konzentration der Messungen in Gruppe 3b lag bei 7 µg/ml mit einer mittleren Abweichung von 7,6 µg/ml.

3.3.2.2 Medikamentenspiegel AAA

Für AAA konnten - analog zur ADA-Titerbestimmung - bei 53 PatientInnen Medikamentenspiegel gemessen werden, wobei es sich um 47 PatientInnen mit MC und 6 PatientInnen mit CU handelt. Für die gesamte Gruppe liegen 68 AAA-Spiegelmessungen vor. Für 73,6% der PatientInnen unter AAA-Therapie (n=39) stehen Einzelmessungen zur Verfügung, bei den übrigen 26,4% der PatientInnen (n=14) liegen zumindest zwei oder mehr AAA-Spiegelmessungen vor. Abbildung 28 zeigt die gesamte Verteilung der für AAA gemessenen Serumspiegel.

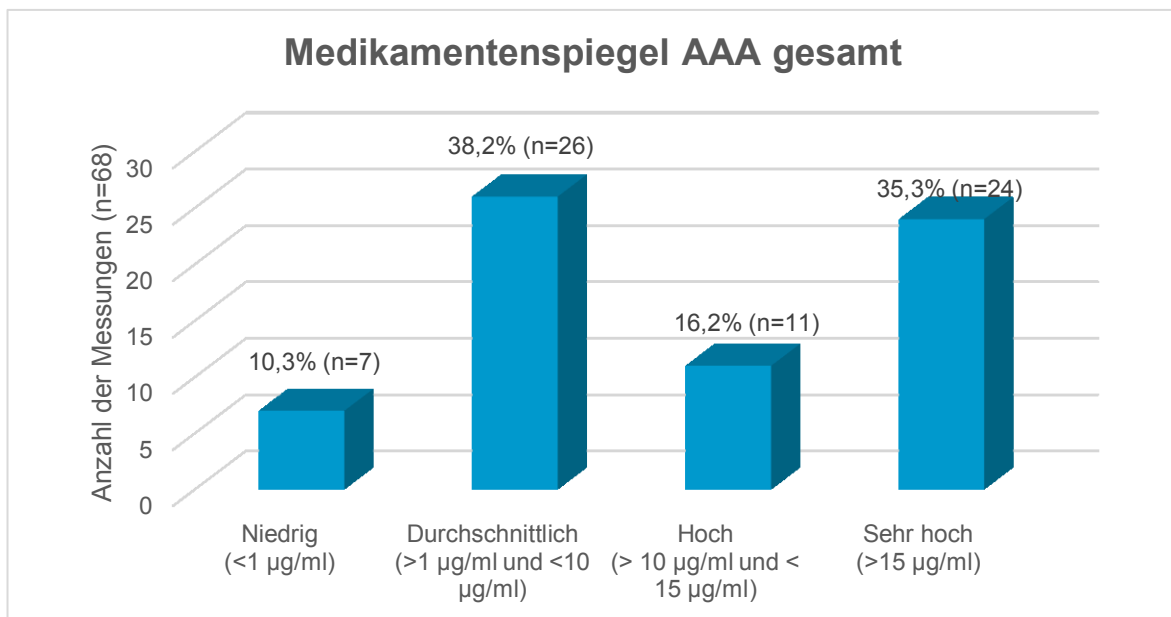


Abbildung 28 Gesamte Verteilung der gesamten, für AAA gemessenen Medikamentenspiegel

Wie aus Abbildung 28 ersichtlich, konnte bei 89,7% der untersuchten Serumproben (n=61) eine therapeutische Wirkstoffkonzentration von AAA festgestellt werden. Bei 10,3% der Messungen (n=7) konnten subtherapeutische Medikamentenspiegel gemessen werden. 51,5% der Messungen (n=35) wiesen einen hohen oder sehr hohen Medikamentenspiegel auf. Niedrige Medikamentenspiegel konnten bei AAA in 10,3% der Messungen (n=7) nachgewiesen werden. Die subtherapeutischen Medikamentenspiegelmessungen für AAA verteilten sich auf 6 PatientInnen, sowohl aus den ADA-positiven als auch den ADA-negativen Gruppen.

Analog zu den ADA-Titerbestimmungen werden auch für die Besprechung der Medikamentenspiegel die ADA-positiven Gruppen (Gruppe 2a und Gruppe 4a),

sowie die ADA-negativen Gruppen (Gruppe 2b und 4b) zu je einer Gruppe zusammengefasst.

3.3.2.2.1 Medikamentenspiegel der Gruppen 2a und 4a

Es konnten 7 Serumproben von ADA-positiven PatientInnen analysiert werden. Es handelt sich hierbei um drei Mehrfachmessungen und eine Einzelmessung.

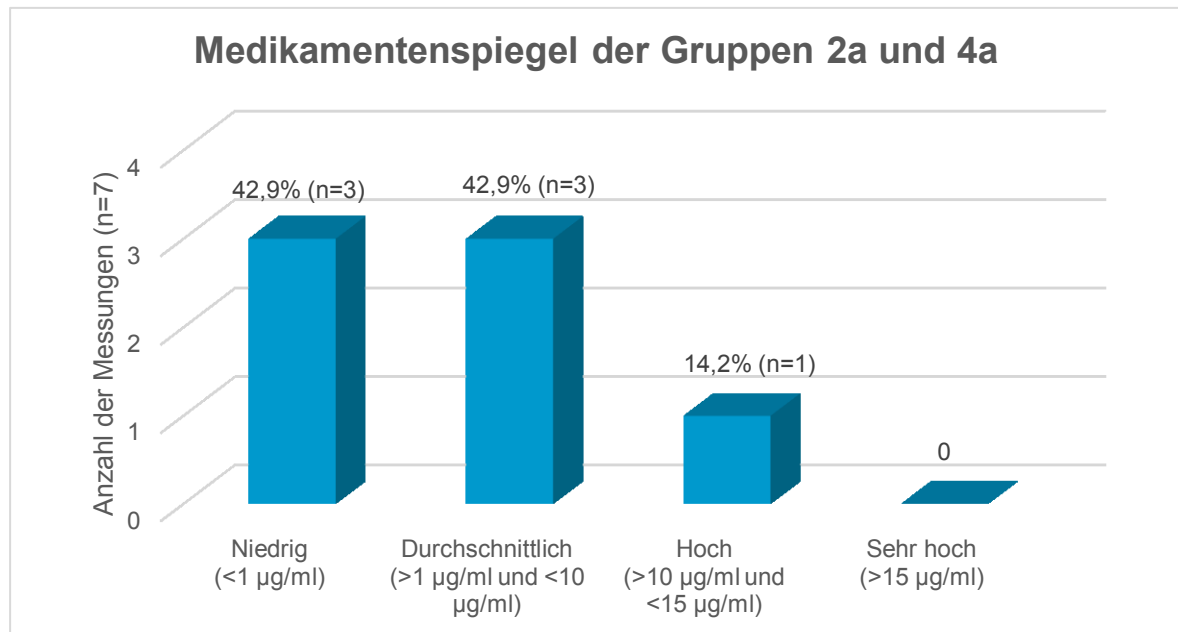


Abbildung 29 Aufteilung der AAA-Medikamentenspiegel innerhalb der ADA-positiven Gruppen 2a und 4a

Wie aus Abbildung 29 hervorgeht, liegen bei 57,1% der untersuchten Serumproben (n=4) therapeutische Medikamentenspiegel vor. 75% der therapeutischen Medikamentenspiegel (n=3) lagen im durchschnittlichen Bereich. In Gruppe 2a konnten die therapeutischen Werte bei einer Patientin gemessen werden. In Gruppe 4a konnten bei einer Patientin sowohl ein durchschnittlicher Medikamentenspiegel als auch ein hoher Medikamentenspiegel gemessen werden. Die Patientin der Gruppe 2a lag bei beiden Messungen knapp über der therapeutischen Grenze (Durchschnittliche Wirkstoffkonzentration: 1,1 µg/ml), wohingegen die Patientin aus Gruppe 4a mit einer durchschnittlichen Wirkstoffkonzentration von 8,8 µg/ml einen höheren Medikamentenspiegel aufwies. 42,9% der Messungen in beiden Gruppen lagen unterhalb des therapeutischen Bereichs. Es konnte bei der Hälfte der PatientInnen (n=2) kein therapeutischer Medikamentenspiegel nachgewiesen werden.

Der Median für den ermittelten Medikamentenspiegel der Serumproben lag bei 1,0 µg/ml. Durchschnittlich wurde ein Medikamentenspiegel von 2,2 µg/ml mit einer mittleren Abweichung von 3,4 µg/ml gemessen.

3.3.2.2 Medikamentenspiegel der Gruppen 2b und 4b

Für beide Gruppen zusammen liegen 61 Messergebnisse vor. Bei 11 PatientInnen konnte eine Mehrfachmessung der AAA-Spiegel durchgeführt werden. Für die übrigen 38 PatientInnen liegen jeweils Einzelmessungen vor. Abbildung 30 zeigt

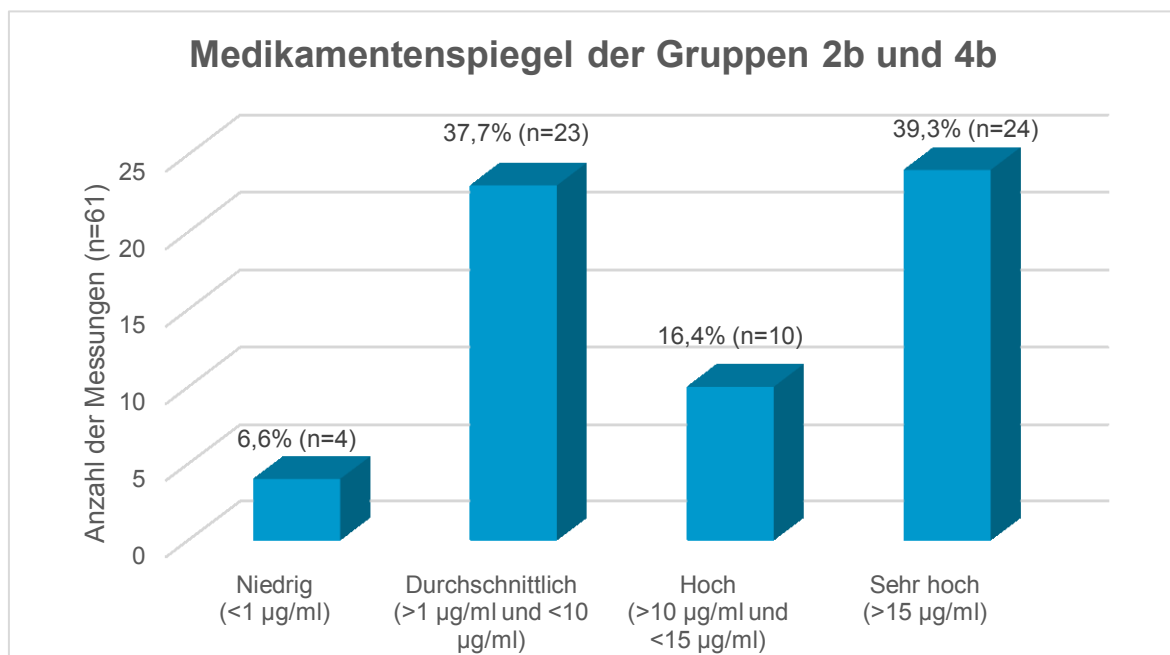


Abbildung 30 Aufteilung der AAA-Medikamentenspiegel innerhalb der ADA-negativen Gruppen 2b und 4b

die Verteilung der Medikamentenspiegel über die ADA-negativen Gruppen.

Es zeigt sich, dass bei 93,4% der untersuchten Serumproben (n=57) ein Medikamentenspiegel im therapeutischen Bereich gemessen werden konnte. Der Anteil an hohen und sehr hohen Medikamentenspiegeln bei AAA beläuft sich auf 55,7% (n=34). Für AAA wurden bei 39,3% der Messungen (n=24) sehr hohe (>15 µg/ml) Medikamentenspiegel festgestellt. Die Gruppe der sehr hohen Medikamentenspiegel wurde bei 40,8% der PatientInnen (n=20) nachgewiesen. 80% dieser 20 PatientInnen (n=16) stammten aus Gruppe 2b und 20% (n=4) aus Gruppe 4b. Durchschnittliche Medikamentenspiegel wurden in 37,7% der

Messungen ermittelt, wobei in Gruppe 2b 38,8% der gemessenen Werte (n=21) im durchschnittlichen Bereich lagen und in Gruppe 4b 28,6% (n=2). Alle 4 PatientInnen, bei denen niedrige Medikamentenspiegel (<1 µg/ml) nachgewiesen wurden, stammen aus Gruppe 2b. In der Gruppe 4b konnten keine subtherapeutischen Serumkonzentrationen nachgewiesen werden. Für 2 dieser 4 PatientInnen liegen Mehrfachmessungen vor und es zeigte sich, dass diese mit 1,6 µg/ml bzw. 2,8 µg/ml deutlich unterhalb des durchschnittlich für beide Gruppen ermittelten Medikamentenspiegels von 12,7 µg/ml lagen. Die mittlere Abweichung betrug 7,2 µg/ml und im Median wurde ein Medikamentenspiegel von 13,5 µg/ml gemessen.

3.3.3 Zusammenhang ADA-Titer und Medikamentenspiegel

In diesem Kapitel wird versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von ADA und den gemessenen Medikamentenspiegeln herzustellen. Es werden im Anschluss die Wirkstoffe separat besprochen, die bisherigen Gruppen jedoch in ADA-positive und ADA-negative zusammengefasst.

3.3.3.1 Zusammenhang IFX und ADA

Es wurden 134 PatientInnen im Rahmen der Studie mit IFX behandelt. Bei 42 PatientInnen (31,3%) traten im Verlauf positive ADA-Titer auf. Sie werden in der anschließenden Grafik in rot dargestellt. Die Gruppe der 92 PatientInnen ohne positiven ADA-Nachweis wird in der folgenden Grafik in blau dargestellt.

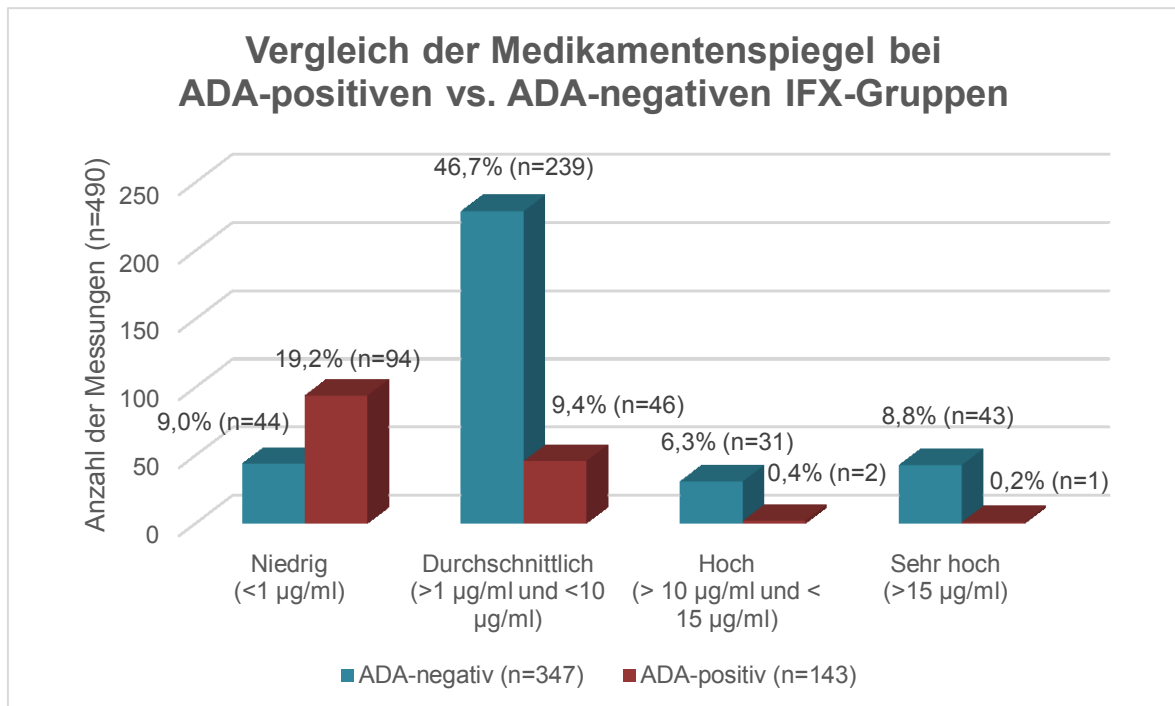


Abbildung 31 Aufteilung der gesamten, für IFX gemessenen Medikamentenspiegel unter Berücksichtigung des ADA-Status

Aus Abbildung 31 geht hervor, dass die Messungen der ADA-negativen Gruppen deutlich häufiger im therapeutischen Bereich liegen, als die der ADA-positiven Vergleichsgruppen. Hingegen zeigt sich ein deutliches Überwiegen der ADA-positiven Gruppen innerhalb der subtherapeutischen Medikamentenspiegel. 65,7% der gesamten ADA-positiv gemessenen Medikamentenspiegel (n=94) lagen im subtherapeutischen Bereich. In 12,7% der gesamten Serumproben (n=44) von ADA-negativen PatientInnen lag der IFX unterhalb des angestrebten Zielbereichs von >1 µg/ml.

Ein ähnlicher Schluss lässt sich für die ermittelten therapeutischen Medikamentenspiegel im Zusammenhang mit dem Auftreten von ADA ziehen. Hier zeigt die obige Abbildung ein deutliches Überwiegen der Messergebnisse der ADA-negativen Gruppen innerhalb dieser Bereiche. 34,3% der ADA-positiven Serumproben (n=49) konnten diesen Bereichen zugeordnet werden, wobei 2,1% davon auf die hohen und sehr hohen Medikamentenspiegelgruppen (n=3) entfielen und 32,2% (n=46) auf den Bereich der durchschnittlichen Medikamentenspiegel. Innerhalb der ADA-negativen Gruppen konnten bei 87,3% der Messungen (n=303) IFX-Spiegel im therapeutischen Bereich gemessen

werden. In den Bereich der durchschnittlichen Medikamentenspiegel entfielen dabei 66% der gemessenen Serumproben (n=229) von ADA-negativen PatientInnen. In 8,9% der analysierten Proben (n=31) der ADA-negativen Gruppen wurde ein hoher Medikamentenspiegel und in 12,4% der Proben (n=43) ein sehr hoher Medikamentenspiegel nachgewiesen. Die Gruppen der hohen und sehr hohen Medikamentenspiegel von ADA-negativen PatientInnen liegen damit bei 21,3%. Dies entspricht etwa dem Zehnfachen der für die ADA-positiven Gruppen ermittelten Medikamentenspiegel in diesen Bereichen. Für die ADA-positiven Gruppen war zu beobachten, dass die meisten durchschnittlichen und hohen Medikamentenspiegel mit ADA-Titern unterhalb des Cut-Offs oder positiven ADA-Titern einhergingen. Außerdem zeigte sich, dass zumeist ein höherer quantitativer ADA-Wert mit niedrigen beziehungsweise nicht nachweisbaren Medikamentenspiegeln einherging.

3.3.3.2 Zusammenhang AAA und ADA

Für die Auswertung der Zusammenhänge zwischen AAA-Spiegeln und gemessenen ADA-Serumkonzentrationen konnten 68 Messungen von 53 PatientInnen ausgewertet werden. 49 PatientInnen gehörten zu den ADA-negativen Gruppen und die verbleibenden 4 PatientInnen (7,6%) bildeten die Gruppen der ADA-Positiven. In der nachfolgenden Grafik werden, analog zur Darstellung der Daten für IFX, die Messungen der ADA-negativen Gruppen in blau und die Messungen der ADA-positiven Gruppen in rot dargestellt.

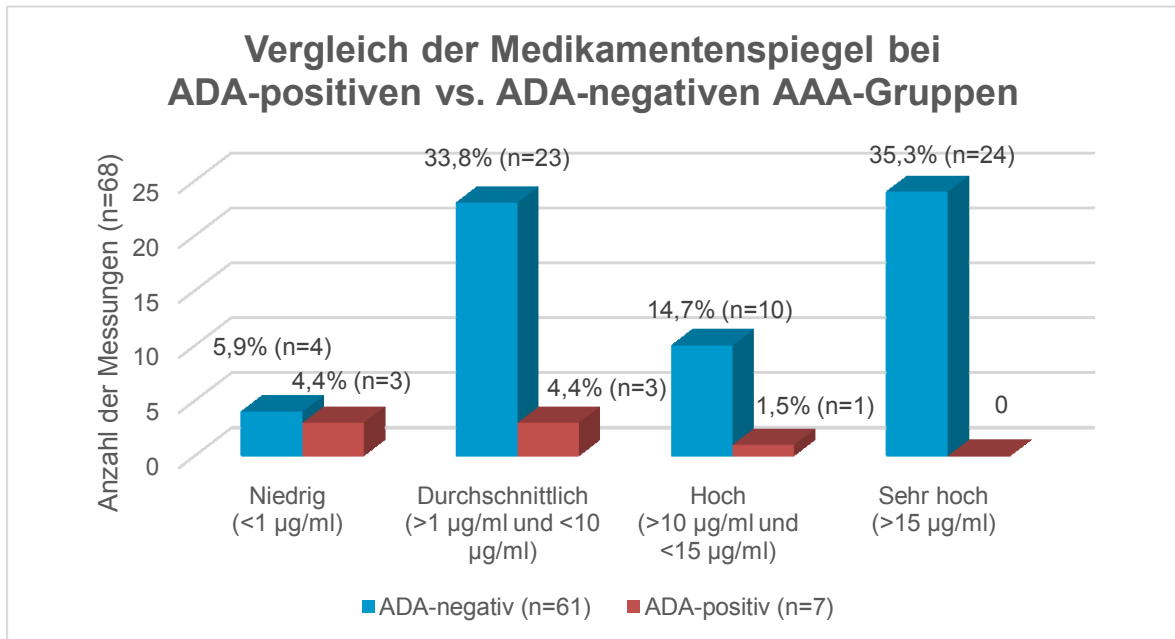


Abbildung 32 Aufteilung der gesamten, für AAA gemessenen Medikamentenspiegel unter Berücksichtigung des ADA-Status

In den ADA-negativen Gruppen waren 93,4% der untersuchten Proben (n=57) innerhalb des therapeutischen Bereiches. Die Gruppe der sehr hohen Medikamentenspiegel ist bei ADA-negativen PatientInnen mit 39,3% (n=24) die größte Gruppe innerhalb des therapeutischen Bereiches. An zweiter Stelle steht die Gruppe der durchschnittlichen Medikamentenspiegel mit 37,7% (n=23), gefolgt von der Gruppe der hohen Medikamentenspiegel mit 16,4% (n=10).

In den ADA-positiven Gruppen lagen 57,1% der erfolgten Messungen (n=4) im therapeutischen Bereich. Kein gemessener Medikamentenspiegel erfüllte die Kriterien der Gruppe der sehr hohen Medikamentenspiegel. Die größte Gruppe innerhalb des therapeutischen Bereichs machten die durchschnittlichen Medikamentenspiegel mit 42,9% (n=3) aus, gefolgt von der Gruppe der hohen Medikamentenspiegel mit 14,2% (n=1).

Innerhalb der Gruppe der subtherapeutischen Medikamentenspiegel zeigte sich, dass 42,9% der ADA-positiven Serumproben (n=3) einen subtherapeutischen Medikamentenspiegel aufwiesen. Bei ADA-negative Serumproben konnten in 6,6% subtherapeutische AAA-Spiegel (n=4) nachgewiesen werden.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Messungen bezüglich Medikamentenspiegeln und ADA-Titern von 187 PatientInnen mit CED (MC, CU) unter Therapie mit TNF- α -Blockern (IFX, AAA) analysiert. Es handelt sich dabei sowohl um pädiatrische als auch um adulte PatientInnen. Primärziel der vorliegenden Arbeit war einerseits herauszufinden, ob die Bildung bzw. die Anwesenheit von ADA im Serum der PatientInnen Auswirkungen auf die therapeutische Wirksamkeit der TNF- α -Blocker-Therapie hat und andererseits herauszufinden, ob und wie sich die Anwesenheit der ADA auf die parallel dazu gemessenen Medikamentenspiegel des Therapeutikums im Serum auswirkt. Für die Auswertung wurde die Studienpopulation nach Art der CED (MC oder CU) und TNF- α -Therapie (IFX oder AAA) in 4 Hauptgruppen unterteilt, welche wiederum jeweils nach ADA-Status in die zwei Subgruppen ADA-positiv und ADA-negativ unterteilt wurden.

Die vorliegende Studie ist eine Erweiterung und Weiterführung einer seit 2011 an unserem Institut durchgeführten Studie. Die vorangegangenen Ergebnisse wurden von Fr. Dr. Anna Ederer in ihrer Diplomarbeit zusammengefasst. Die Unterschiede dieser Arbeit zur Vorgängerarbeit liegen in einer Erhöhung der Patientenzahlen, einer Miteinbeziehung von AAA sowie IFX und einer Messung der Gesamtantikörper.

In unserer Studie zeigten sich deutliche Unterschiede bezüglich der **ADA-Bildungsrate** zwischen den verwendeten TNF- α -Blockern AAA und IFX, welche mit den Ergebnissen aus der Literatur übereinstimmen (4,5,80,82,95,96,108). Unter IFX-Therapie konnten bei 31,3% der PatientInnen, sowohl mit MC als auch CU, ADA nachgewiesen werden. Sowohl bei MC als auch bei CU konnten ähnliche Raten der ADA-Bildung gemessen werden. Die ADA-Bildungsrate der PatientInnen, die mit AAA therapiert wurden, war mit 9,4% weitaus niedriger als bei den mit IFX therapierten PatientInnen. Der deutliche Unterschied zwischen ADA-Bildung bei MC und CU unter AAA von über 10% könnte mit der geringen Fallzahl in der CU-Gruppe zu tun haben und bedarf weiterer Nachforschungen mit einer größeren Studienpopulation. Als Grund für die geringere ADA-Bildung unter AAA wird zumeist dessen vollhumanisierte Struktur angenommen. IFX,

wahrscheinlich durch seine chimäre Antikörperstruktur bedingt, scheint eine stärkere immunogene Wirkung zu haben.

Als Parameter der klinischen Wirksamkeit wurde das Auftreten eines **LOR** herangezogen. Es zeigte sich hierbei, dass es in den ADA-positiven IFX-Gruppen und auch innerhalb der ADA-positiven AAA-Gruppen zu einer deutlich höheren Anzahl an LOR kam, als in den ADA-negativen Vergleichsgruppen. Es wurde für alle ADA-positiven Gruppen, sowohl PatientInnen unter IFX- als auch AAA-Therapie, eine LOR-Rate von 48% ermittelt. Diese liegt damit deutlich über der für die ADA-negativen Gruppen ermittelten LOR-Rate von 22,4%. Bei allen PatientInnen unter IFX-Therapie trat in 20% der Fälle ein LOR auf, wobei ein LOR in den ADA-positiven Gruppen um 30% häufiger auftrat als in den ADA-negativen Vergleichsgruppen. Auffallend ist der relativ große Unterschied von über 40% der LOR-Raten innerhalb der beiden ADA-positiven IFX-Gruppen (MC-Gruppe 28,6% CU-Gruppe 71,4%). Unter AAA-Therapie zeigte sich über die gesamten Gruppen gemessen ein LOR-Anteil von rund 39%. Auch hier bestätigte sich die Auswirkung der ADA auf die Wirksamkeit der AAA-Therapie. Innerhalb der ADA-positiven Gruppen erlitten im Schnitt 75% der PatientInnen im Verlauf einen LOR. Damit lag die LOR-Rate um knapp 40% über die für die ADA-negativen Gruppen ermittelten Werte. Es konnte in der ADA-negativen AAA-Gruppen ein deutlicher Unterschied zwischen MC mit 33,3% und CU mit 60% festgestellt werden. Auch für die ADA-positiven AAA-Gruppen zeigte sich ein ähnliches Bild. Es konnten LOR-Raten von 66,6% in der MC-Gruppe und von 100% innerhalb der CU-Gruppe gemessen werden. Diese Werte könnten jedoch durch die relativ geringe Fallzahl in den CU-Gruppen zu erklären sein und sind mit Vorsicht zu interpretieren. Auffällig ist jedoch, dass es unter AAA-Therapie weit häufiger zu einem LOR kommt, als unter IFX-Therapie.

Wie in der Literatur schon mehrfach beschrieben (3,4,7,83,104) zeigte sich auch in der vorliegenden Studie eine **negative Korrelation zwischen dem Auftreten von ADA und der Höhe der Medikamentenspiegel**. Das bedeutet, in den ADA-positiven Gruppen lagen die ermittelten Medikamentenspiegel sowohl bei IFX als auch bei AAA unterhalb der für die ADA-negativen Gruppen ermittelten Werte. So lagen bei IFX 65,7% der gemessenen Medikamentenspiegel in den ADA-positiven Gruppen unterhalb des therapeutischen Zielbereichs, in den ADA-negativen

Gruppen hingegen nur 12,7%. Auch die hohen und sehr hohen Medikamentenspiegel hatten in den ADA-positiven IFX-Gruppen mit 2,1% einen deutlich geringeren Anteil als in den ADA-negativen mit 21,3%. Ähnliches zeigte sich für PatientInnen unter AAA. Für die ADA-positiven AAA-Gruppen wurde in 42,9% der Fälle ein subtherapeutischer Medikamentenspiegel festgestellt, in den ADA-negativen Gruppen hingegen nur in 6,6%. Daraus ergibt sich für ADA-positive PatientInnen ein 6,5-fach erhöhtes Risiko einen subtherapeutischen AAA-Spiegel zu erhalten. Insgesamt lagen 14,6% der ADA-positiven und 55,7% der ADA-negativen Serumproben im hohen oder sehr hohen Bereich. Es bestätigte sich die Erwartung, dass hoch positive ADA-Werte mit vergleichsweise niedrigeren Medikamentenspiegeln einhergingen als positive. Auffällig war jedoch, dass die Medikamentenspiegel der IFX Gruppen (sowohl ADA-positive als auch ADA-negative) im Schnitt unter den Medikamentenspiegeln der AAA-Gruppen lagen. Dies dürfte mit der Verabreichungsform zusammenhängen, sollte aber durch weitere Studien mit einem vereinheitlichten Abnahmezeitpunkt überprüft werden.

Eine **begleitende immunsuppressive Medikation** im Zuge der Therapie mit TNF- α -Blockern wird in der Literatur von verschiedenen Autoren wie Vermeire et al., Hanauer et al. oder Baert et al. mit einem verminderten Auftreten von ADA und einer erhöhten Wirkstoffkonzentration im Serum assoziiert (5,82,110). Zumeist wird dieser Effekt für AZA beschrieben, in dieser Studie wurde auch ein möglicher positiver Einfluss von 5-ASA-Präparaten, MTX und Glukokortikoiden untersucht. Für AZA zeigte sich eine Tendenz zur protektiven Wirkung bezüglich der ADA-Entstehung in den IFX-Gruppen. In den AAA-Gruppen konnte keine diesbezügliche Tendenz festgestellt werden, allerdings liegt hier ein sehr geringes PatientInnenkollektiv (vor allem hinlänglich der ADA-positiven PatientInnen) vor, wodurch die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Weder für 5-ASA-Präparate noch für MTX oder Glukokortikoide konnten in dieser Studie ähnliche Wirkungen beobachtet werden. Um eindeutige Ergebnisse zu erzielen bedarf es jedoch weiterer Nachforschung mit einem größeren PatientInnenkollektiv. Auffällig ist jedoch, dass PatientInnen mit CU unter Co-Medikation knapp 75% häufiger 5-ASA-Präparate erhalten haben als MC-VergleichspatientInnen und einzig PatientInnen mit MC Glukokortikoide erhalten haben.

Der vermutete Zusammenhang zwischen ADA und **EM** konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich jedoch ein häufigeres Auftreten von EM unter IFX verglichen mit PatientInnen unter AAA-Therapie. Diese Annahme könnte jedoch durch die geringe Anzahl von PatientInnen unter AAA-Therapie entstanden sein und bedarf weiterer Nachforschung.

Für **stattgehabte Operationen** konnte generell kein Zusammenhang mit dem Auftreten von ADA bestätigt werden. Einzig für MC konnte eine Tendenz zur Notwendigkeit einer Operation innerhalb beider positiven ADA Gruppen im Vergleich mit den ADA-negativen festgestellt werden. Auffällig war jedoch ein deutlich häufigeres Auftreten von Operationen bei MC (~58%) als bei CU (12%). Jedoch scheint ein Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer zu bestehen. Es zeigte sich, je länger die individuelle Erkrankungsdauer des/-r PatientIn, desto häufiger wurde ein operativer Einstieg in die Therapie notwendig. Dieser Zusammenhang bestätigte sich in allen Gruppen, in denen sowohl operative als auch konservative Therapien vorhanden sind.

An unserem Institut wurden im Rahmen dieser Studie 558 Messungen der ADA- bzw. Serummedikamentenspiegel durchgeführt. Dies stellt für die alltäglichen Abläufe in einer Klinik eine nicht zu unterschätzende Mehrbelastung dar, wodurch sich die Frage der **Durchführbarkeit** und der Sinnhaftigkeit dieser Messungen stellt. Für die Durchführbarkeit zeigte sich, dass Routinemessungen der ADA- und Medikamentenspiegel durch die eher simple Durchführung mittels der entsprechenden ELISA-Kits im Vergleich zu anderen Nachweismethoden gut in den klinischen Alltag unseres Institutes zu integrieren waren. In Bezug auf die **Sinnhaftigkeit** der Messungen bleibt zu sagen, dass eine alleinige Messung der ADA-Titer nicht sinnvoll ist und immer mit einer zeitgleichen Bestimmung der Medikamentenspiegel und einer klinischen Kontrolle kombiniert werden sollte. Es besteht nicht immer eine direkte Korrelation zwischen einem Ansteigen der ADA und einem Wirkverlust des TNF- α -Blockers, daher sollte die Klinik federführend für die therapeutischen Entscheidungen sein. Im Speziellen sollte für AAA ein standardisierter Zeitpunkt zur Probenentnahme festgelegt werden, um - ähnlich wie bei den IFX-Talspiegeln - eine größtmögliche Vergleichbarkeit und geringstmögliche Interferenzen mit dem Testverfahren zu erzielen.

Die Autoren warnen vor einer „Überinterpretation“ der gemessenen Werte. Sie sollen vor allem als zusätzliche Informationen im Rahmen der Verlaufskontrolle gewertet werden. So sollte bei sinkenden Medikamentenspiegeln, gleichzeitig steigenden ADA-Titern und neu aufgetretenen klinischen Symptomen eine Reevaluierung der Krankheitsaktivität mittels Endoskopie erfolgen, da sich die Krankheitsaktivität am besten in der Endoskopie beurteilen lässt. Zeigt sich bei erhöhten ADA-Titern und niedrigem Medikamentenspiegel eine deutliche Krankheitsaktivität sollte eine Medikamentenumstellung (eventuell auf einen anderen TNF- α -Blocker) erfolgen. Bei negativen ADA-Titern und Medikamentenspiegeln sowie erhöhter Krankheitsaktivität sollte eine Erhöhung des Medikamentenspiegels durch eine Intervallverkürzung oder eine Erhöhung der verabreichten Dosis angestrebt werden.

Im Rahmen der Studie konnte von den Autoren der unten abgebildete Algorithmus für die Therapie der CED mit TNF- α -Blockern entwickelt werden, um die Einbindung der Ergebnisse aus den ADA-Titer- bzw. MS-Spiegelmessungen in die klinische Routine zu standardisieren. Für die Zukunft erwarten sich die Autoren durch die Zusammenschau der gemessenen ADA-Titer und Medikamentenspiegel sowie der Klinik, dass eine individuelle Dosisoptimierung möglich wird und so die Kosten der CED-Therapie mit TNF- α -Blockern deutlich reduziert werden können.

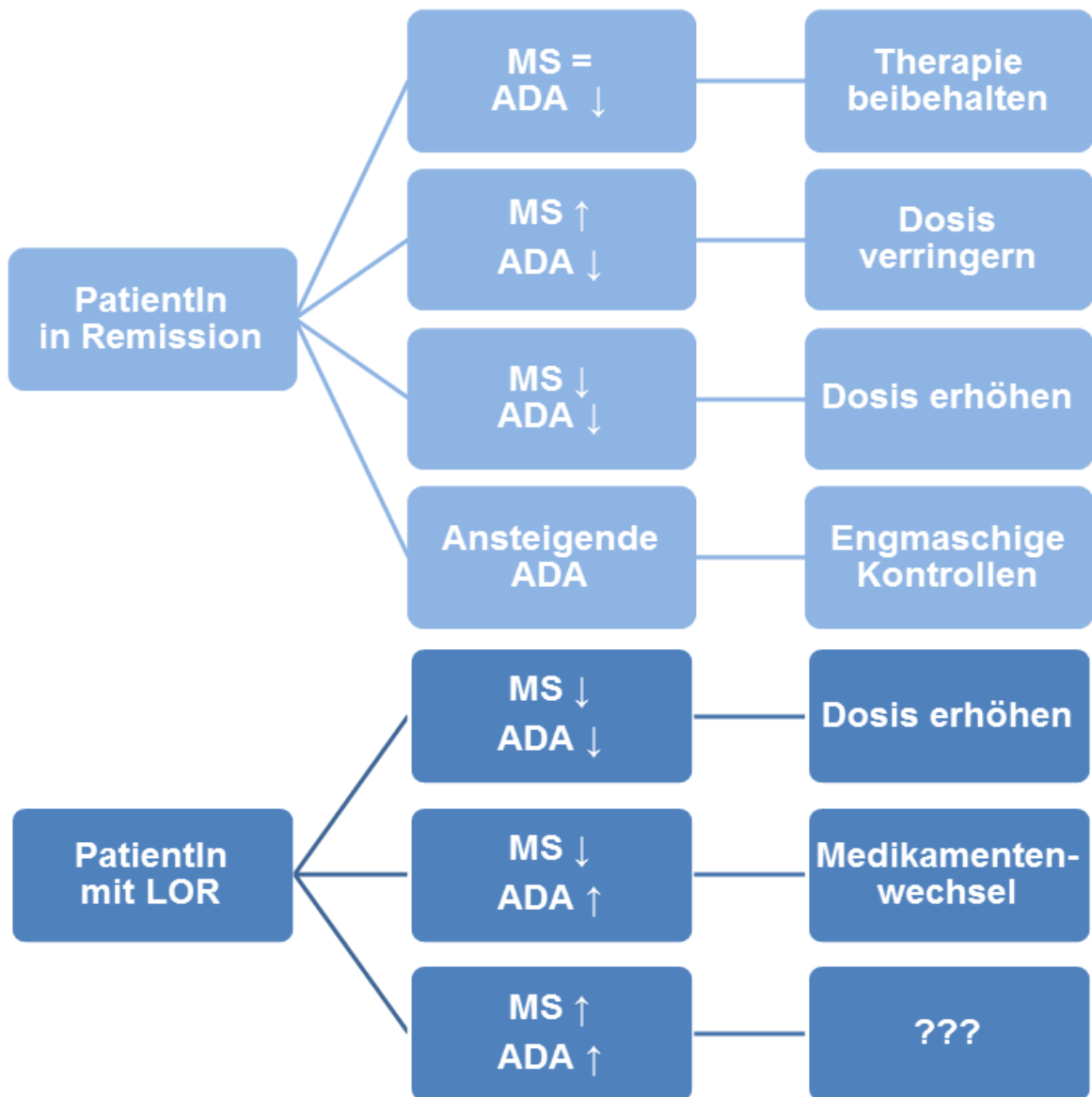


Abbildung 33 Algorithmus

LOR: Loss of Response; MS: Medikamentenspiegel; ADA: Anti-Drug-Antibody-Titer

Trotz der angeführten Kritikpunkte erachten die Autoren eine weitere routinemäßige, kombinierte Bestimmung der ADA-Titer und Medikamentenspiegel in Zukunft als sinnvoll. Vor allem bei pädiatrischen PatientInnen sollte die Gefahr eines drohenden LORs frühzeitig erkannt werden, um diesem allenfalls rasch entgegenwirken zu können.

5 Literaturverzeichnis

1. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(MARCH):760–7.
2. Yanai H, Hanauer SB. Assessing Response and Loss of Response to Biological Therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;106(4):685–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.103>
3. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012;91(4):635–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.328/nature06264>
4. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;108(1):40–7; quiz 48. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3561464&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):542–53.
6. Schouwenburg PA Van, Krieckaert CL, Rispens T, Aarden L, Wolbink GJ, Wouters D, et al. Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013;72:1680–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300118>

7. Pariente B, De Chambrun GP, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1199–206.
8. Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518–32.
9. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;140(6):1785–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>
10. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(July):49–55.
11. Podolsky DKM. Inflammatory bowel disease. *New Engl J Med*. 2002;347(6):417–29.
12. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–17.
13. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2013;29:357–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23695429>
14. Molodecky N a., Soon IS, Rabi DM, Ghali W a., Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;142(1):46–54.e42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>

15. Petritsch W, Fuchs S, Berghold a., Bachmaier G, Högenauer C, Hauer a. C, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population-based study. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2013;7(1):58–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.03.012>
16. Hovde Ø. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol.* 2012;18(15):1723.
17. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van Den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423–39.
18. Björnsson S, Johannsson JH, Oddsson E. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980-89. A retrospective nationwide epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:71–7.
19. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 Suppl 2:S9–11.
20. Louis E, Collard a, Oger a F, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi F a, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001;49:777–82.
21. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Ambergen T, Odes S, Riis L, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut.* 2006;55(October 1991):1124–30.
22. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(1535):602–10.
23. Martín-de-Carpi J, Rodríguez a., Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory

- bowel disease incidence in Spain in 25years (1985-2009): The EXPERIENCE registry. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2014;8(8):763–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.005>
24. Assche G Van, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn ' s disease : Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;4(1):7–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.003>
 25. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;105(2):289–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.579>
 26. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM a, Geary RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3082–93.
 27. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn'S Disease Activity Index. *Gastroenterology* [Internet]. The Williams & Wilkins Co.; 1976;70(3):439–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80163-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80163-1)
 28. 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* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;8(4):357–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.01.001>
 29. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(April 2008):465–83; quiz 464, 484.

30. Novacek G, Haas T, Knoflach P, Petritsch W, Tilg H, Vogelsang H, et al. Adalimumab for the treatment of adult Crohn's Disease - Update of a consensus report by the working group inflammatory bowel disease of the Austrian society of gastroenterology and hepatology. *Z Gastroenterol* [Internet]. 2013;51:1101–9. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52757352\nhttp://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1350165\nhttp://mgetit.lib.umich.edu/sfx_locator?sid=EMBASE&issn=00442771&id=doi:10.1055/s-0033-1350165&atitle=Adalimumab+for+the+treatmen
31. Kamm M a., Ng SC, De Cruz P, Allen P, Hanauer SB. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(11):2366–91.
32. Silverstein MD, Loftus E V, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999;117:49–57.
33. Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(28):9458–67. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4110577&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price a, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(June):690–7.
35. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* [Internet]. 2014;63:588–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23604131>

36. Prideaux L, Kamm M a, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory Bowel Disease in Asia - A Systematic Review. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012;27:1266–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497584> \n <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x/asset/j.1440-1746.2012.07150.x.pdf?v=1&t=h1y7mks9&s=2be2438ba44e4d803b5ce69c356e8ce7ce94a086>
37. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(0407):431–40.
38. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749–53.
39. Høie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: Patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1692–701.
40. 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 Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2012;6(10):965–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>
41. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763–86.
42. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene a, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and

- management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *J Crohn's Colitis*. 2006;2:1–13.
43. Baumgart DC, Baumgart DC, Sandborn WJ, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* [Internet]. 2007;369:1641–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17499606
 44. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2012;6(10):991–1030. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
 45. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):21–46.
 46. Herrmann K a., Michaely HJ, Zech CJ, Seiderer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Internal fistulas in Crohn disease: Magnetic resonance enteroclysis. *Abdom Imaging*. 2006;31(January):675–87.
 47. Ballinger a B, Camacho-Hübner C, Croft NM. Growth failure and intestinal inflammation. *QJM*. 2001;94:121–5.
 48. Zippi M. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(46):17463. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i46/17463.htm>
 49. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J*

- Crohn's Colitis [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;4(1):63–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>
50. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387–91.
 51. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235–41.
 52. Tavela Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 4:50–3.
 53. Benitez J, Meuwis M-A, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut* [Internet]. 2013;62:1806–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24203056>
 54. Geboes K. What histologic features best differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 Suppl 2:S168–9.
 55. Takeda Austria GmbH. Fachinformation Prednisolon. 2014;
 56. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2011;335(1):2–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>
 57. Dignass a, Assche G Van, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn ' s disease : Current management. *J Crohn's Colitis* [Internet]. European Crohn's and Colitis Organisation; 2010;4(1):28–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.002>
 58. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters

- Committee. Am J Gastroenterol [Internet]. Nature Publishing Group; 2004;99(7):1371–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.727>
59. Iacucci M, De Silva S, Ghosh S, Mrcp SDS, Ghosh S, Frçp F. Mesalazine in inflammatory bowel disease: A trendy topic once again? Can J Gastroenterol. 2010;24(2):127–33.
 60. Perrotta C, Pellegrino P, Moroni E, De Palma C, Cervia D, Danelli P, et al. Five-Aminosalicylic Acid: An Update for the Reappraisal of an Old Drug. Gastroenterol Res Pract [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015:1–9. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/grp/2015/456895/>
 61. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. Fachinformation Mezavant 1200 mg.
 62. Cummings JRF, Keshav S, Travis SPL. Medical management of Crohn ' s disease. Tuberculosis. 2008;336:1062–6.
 63. Awmf. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa. Awmf. 2011;(021):1–127.
 64. German U, Practice C. Aktualisierte S3-Leitlinie „ Diagnostik und Therapie des M . Crohn “ 2014 *. 2014;(021):1–121.
 65. Orion Pharma A. Fachinformation Methotrexat Famos. 2014;1–8.
 66. MSD SHARP & DOHME GMBH. FACHINFORMATION Golimumab. 2015;
 67. AbbVie L. Fachinformation Humira ® 40mg. 2015. p. 1–19.
 68. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Remicade REMICADE® 100 mg. 2015;
 69. Aversa G, Punnonen J, de Vries JE. The 26-kD transmembrane form of tumor necrosis factor alpha on activated CD4+ T cell clones provides a costimulatory signal for human B cell activation. J Exp Med. 1993;177(6):1575–85.

70. Holtmann MH, Schütz M, Galle PR, Neurath MF. Functional relevance of soluble TNF-alpha, transmembrane TNF-alpha and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel diseases. *Z Gastroenterol.* 2002;40(8):587–600.
71. Brockhaus M, Schoenfeld HJ, Schlaeger EJ, Hunziker W, Lesslauer W, Loetscher H. Identification of two types of tumor necrosis factor receptors on human cell lines by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(8):3127–31.
72. Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ, Vadas M a. Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(24):8667–71.
73. Ślebioda TJ, Kmieć Z. Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm.* Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014.
74. Hudson PJ, Souriau C. Engineered antibodies. *Nat Med.* 2003;9(1):129–34.
75. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor?? agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(11):1323–32.
76. Seidel UJE, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Front Immunol.* 2013;4(MAR):1–8.
77. Van den Brande JMH, Braat H, Van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer C a., Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124(7):1774–85.

78. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003574.
79. Vos ACW, Wildenberg ME, Duijvestein M, Verhaar AP, Van Den Brink GR, Hommes DW. AntiTumor necrosis factor-?? antibodies induce regulatory macrophages in an Fc region-dependent manner. *Gastroenterology [Internet]. Elsevier Inc.;* 2011;140(1):221–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.008>
80. Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: Antibodies and anti-TNF- α levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(February):971–86.
81. Ben-Horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels and disease activity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. Nature Publishing Group;* 2014;11(4):243–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24393836>
82. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The New England journal of medicine.* 2003.
83. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol [Internet].* 2013;108(January):962–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419382>
84. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med [Internet].* 2005;353(23):2462–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707988>
85. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541–9.

86. Afif W, Loftus E V., Faubion WA, Kane S V, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human antichimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease: Commentary [Internet]. *American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group; 2010. p. 1133–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.9>
87. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: A large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1315–24.
88. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR, et al. Trough serum infliximab: A predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis: Commentary. *Gut*. 2010;59(4):49–54.
89. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3782–9.
90. Nencini F, Pratesi S, Petroni G, Matucci A, Maggi E, Vultaggio A. Assays and Strategies for Immunogenicity Assessment of Biological Agents. *Drug Dev Res* [Internet]. 2014;75:S4–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ddr.21184>
91. Bendtzen K. Immunogenicity of Anti-TNF- α Biotherapies: II. Clinical Relevance of Methods Used for Anti-Drug Antibody Detection. *Front Immunol* [Internet]. 2015;6(April):1–5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00109/abstract>
92. Immundiagnostik AG. Arbeitsanleitung: TNF α -Blocker-ADA, Antikörper gegen Infliximab (z.B. REMICADE®). 2013;0–19.
93. Remicade B. Infliximab (z . B . REMICADE ®) TNF α blocker ADA , total antibodies against Infliximab (e . g . REMICADE ®). 2013;

94. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52–65.
95. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232–9.
96. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323–32.
97. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;106(4):674–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.60>
98. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780–7.
99. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;142(2):257–65.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.032>
100. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial [Internet]. *Gastroenterology*. Elsevier Inc.; 2012. p. 1102–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.035>

101. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of Trough Serum Levels and Immunogenicity on Long-term Outcome of Adalimumab Therapy in Crohn's Disease. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;137(5):1628–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.062>
102. Ainsworth M a., Bendtzen K, Brynskov J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):944–8.
103. Huang X, Lv B, Jin H, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor- α blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(54):759–66.
104. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(September 2010):310–8.
105. Colombel J-F, Feagan BG, Sandborn WJ, Van Assche G, Robinson AM. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2012;18(2):349–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22021134>
106. Khanna R, Sattin BD, Afif W, Benchimol EI, Bernard EJ, Bitton A, et al. Review article: A clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):447–59.
107. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OO, Ainsworth M a. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2209–17.

108. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305(14):1460–8.
109. Levels AA. The Next Generation of Monitoring Biologic Drug and. 2012;
110. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D’Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn’s disease. *Gut*. 2007;56:1226–31.

Anhang: Projektplan

29.10.2013: Erstmalige Kontaktaufnahme mit OA Dr. Jahnel

31.10.2013: Erstes Treffen mit OA Dr. Jahnel und Besprechung der möglichen Diplomarbeitsthemen

4.11.2013: Zweites Treffen mit OA Dr. Jahnel, Themenwahl und Beginn der Erstellung eines Konzeptformulars

10.11.2013: Übermittlung der bisherigen Daten der Studie von Fr. Dr. Anna Ederer

12.2013: Einarbeitung in die Thematik, Beginn Literaturrecherche, Beginn der Datenerhebung und Einarbeitung ins Medocs, Anlegen eines PatientInnenregisters, Einteilung der PatientInnen in die verschiedenen Studiengruppen, Beginn der statistischen Auswertung, Erstellen von Tabellen, Grafiken

Jänner-Juni 2014: Wöchentliches Treffen mit OA Dr. Jahnel und den anderen DiplomandInnen

17.3.2014: Erstes Treffen mit Primar Dr. Gerhard Reicht vom Krankenhaus der Barmherzigen Brüdern Eggenberg zur Erhebung der Daten, Hinzufügen dieser Daten zu den Bisherigen, Miteinbeziehung in die statistische Auswertung

14.5.2014: Einreichung und Annahme des Konzeptformulars durch die Medizinische Universität Graz

5.6.2014: Präsentation der Diplomarbeit im Rahmen der „Mariatroster Forschungsklausurtagung“

16.6.2014: Beginn der schriftlichen Verfassung der Diplomarbeit

13.8.2015: Fertigstellung der Diplomarbeit

September.2015: Korrekturen und Einarbeitung der Korrekturen