

Diplomarbeit

**Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der
Therapie von Morbus Crohn
Ein Überblick zur aktuellen Studienlage**

eingereicht von
Janosch Niknam Saeidi

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler
Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe**

Graz, am 07.09.2022

Eidesstaatliche 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 07.09.2022

Janosch Niknam Saeidi eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Zusammenarbeit und Hilfe bei der Erstellung meiner Diplomarbeit sowie für die äußerst engagierte Supervision danken.

Zudem danke ich meiner Familie, meiner Partnerin und meinen Freunden, die mich im Laufe meiner Arbeit stets unterstützt haben und zur Seite gestanden sind.

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	1
1.1	Grundlegendes zu Funktion und Aufbau des Gastrointestinal-Trakts	2
1.1.1	Die Regulationsmechanismen im Verdauungstrakt – Das enterische Nervensystem	3
1.1.2	Die Motilität des Verdauungstrakts	5
1.1.3	Die Verdauung	5
1.1.4	Der Gastrointestinaltrakt als Abwehrsystem	6
1.1.5	Histologische Grundlagen des Magen-Darm-Traktes	7
1.1.6	Makroskopischer Aufbau und spezifische Histologie der einzelnen Abschnitte des GI-Trakts	9
1.2	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen – Grundlegendes zu Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa	11
1.2.1	Grundlegende epidemiologische Daten zu CEDs.....	12
1.2.2	Ursache und Entstehung der CEDs – Pathophysiologische Mechanismen	13
1.3	Morbus Crohn – Klinik, Diagnostik und Therapie	15
1.3.1	Klinische Symptomatik bei Morbus Crohn	15
1.3.2	Befallsmuster und Verlaufsformen	16
1.3.3	Komplikationen.....	17
1.3.4	Diagnostik bei Morbus Crohn.....	19
1.3.5	Therapie des Morbus Crohn.....	24
1.4	Monoklonale Antikörper – Herstellung, Verwendung in der Medizin und Einsatz in der Therapie von Morbus Crohn	27
1.4.1	Die Hybridomtechnik – Herstellung monoklonaler Antikörper	28
1.4.2	Monoklonale Antikörper in der Therapie von Morbus Crohn.....	28
2	<i>Methoden</i>	30
3	<i>Ergebnisse</i>	31
3.1	Studie 1 – “Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease” – Feagan et al.	31
3.2	Studie 2 – “Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study” – Feagan et al.	32
3.3	Studie 3 – “Early combined immunosuppression for the management of Crohn’s disease (REACT): a cluster randomized controlled trial” – Khanna et al.	34

3.4	Studie 4 – A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients with Moderate-to-Severe Crohn’s Disease – Targan et al.....	35
3.5	Studie 5 – “The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn’s disease” – Castele et al.....	36
3.6	Studie 6 – “Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease: a Phase 2a Study” – Sands et al.....	37
3.7	Studie 7 – “Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease” – Loftus et al.....	38
3.8	Studie 8 – “Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, or Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn’s Disease” – D’Haens et al.....	39
3.9	Studie 9 – “Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn’s disease: A prospective, randomized trial” – Matsumoto et al.....	40
3.10	Studie 10 – “Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naive to or who have failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy” – Sands et al.	41
4	<i>Diskussion</i>	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über den Magen-Darm-Trakt. Dargestellt sind die jeweiligen Abschnitte bzw. Organe des GI-Traktes und eine kurze Zusammenfassung zur jeweiligen Funktion (H Pape, A Kurtz, S Silbernagel. Physiologie. 9 ed: Thieme; 2019. S.478) 3

Abbildung 2: Grundstruktur des histologischen Wandaufbaus des Verdauungstraktes (Schünke M, Eingeweidenervensystem. In: Schünke M et al., Hrsg. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme; 2009.)

4

Abbildung 3: Abwehrmechanismen des Verdauungstraktes (H Pape, A Kurtz, S Silbernagel. Physiologie. 9 ed: Thieme; 2019. S.487) 6

Abbildung 4: Wandschichten des Verdauungstraktes und regionale Unterschiede (R Lüllmann-Rauch, E Asan. 6 ed: Thieme 2019. S. 453) 8

Abbildung 5: Querschnitt des Ösophagus - Histologisches Präparat in H.E.-Färbung (R Lüllmann-Rauch, E Asan. 6 ed: Thieme 2019. S. S457) 10

Abbildung 6: Zotten und Krypten der Schleimhaut im Duodenum - Raster-Elektronenmikroskop-Bild (links) bzw. H.E.-gefärbtes Histologie-Präparat (rechts) (R Lüllmann-Rauch, E Asan. 6 ed: Thieme 2019. S. S468) 11

Abbildung 7: Dünndarmsegmentresektat - eröffnetes Präparat mit segmentalen entzündlichen Läsionen mit längsverlaufenden, fissuralen Schleimhautulzera (F Autschbach. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis: Springer; 2019. S.179) 22

Abbildung 8: Übersicht über die Ileumwand bei MC - Zahlreiche Entzündungszellen in allen Gewebsschichten der Darmwand mit lymphoiden Aggregaten (F Autschbach. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis: Springer; 2019. S.179)

23

Abbildung 9: Epitheloidzellige Granulome in der Darmschleimhaut bei Morbus Crohn (F Autschbach. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis: Springer; 2019. S.180) 23

Abbildung 10: Risikostratifizierung zur Beurteilung der Verlaufsprognose bei Morbus Crohn (J. Hoffmann. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis. 3 ed: Springer; 2019. S. 201) 25

Zusammenfassung

Morbus Crohn, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, wurde erstmals 1932 vom US-amerikanischen Gastroenterologen Burrill B. Crohn und seinen Kollegen beschrieben. Seither sind Forscherinnen und Forscher damit beschäftigt sowohl die Ursache und Entstehung der Erkrankung als auch eine rasche und eindeutige Diagnostik mit einer anschließenden effektiven Therapie zu definieren.

Monoklonale Antikörper nehmen erst seit wenigen Jahren eine zentrale Rolle in der Behandlung von Morbus Crohn ein. Im Zuge dieser Arbeit wurde eine ausführliche Literaturrecherche in der Meta-Datenbank PubMed durchgeführt, um herauszufinden, womit sich aktuelle Arbeiten rund um das Thema „Einsatz monoklonaler Antikörper in der Therapie von Morbus Crohn“ beschäftigen. Hierfür wurde die Recherche auf die „Top-Publikationen“ der letzten fünf Jahre beschränkt und deren Ergebnisse in der Arbeit dargestellt, verglichen und anschließend diskutiert. Zu erkennen war, dass Untersuchungen zur Wirkung und Sicherheit der monoklonalen Antikörper noch im Vordergrund standen. Weiters befassten sich die Untersuchungen der Top-Publikationen auch mit Themen, wie der Erstellung eines Algorithmus zur Behandlung eines Morbus Crohn mit Biologika. Darüber hinaus wurde untersucht welche Hindernisse bei einer Behandlung mit dem Biologikum Infliximab auftreten können, darunter etwa die Bildung von Antikörpern gegen das Biologikum und deren Relevanz. Auch wurden unterschiedliche Strategien zur Dosierung der Medikamente sowie ein Vergleich zwischen einer Antikörper-Monotherapie und einer Kombinationstherapie aus Antikörpern gemeinsam mit weiteren Immunsuppressiva untersucht.

Wenig bis kaum behandelt wurde der ökonomische Aspekt der sehr kostspieligen Medikamente, dies könnte jedoch zu einer Aufgabe der zukünftigen Forschung werden.

Obwohl es außer Frage steht, dass die Medizin einen enormen Fortschritt in der Therapie von Morbus Crohn erzielt hat, gilt es noch Vieles zu verbessern - im Interesse unserer Patientinnen und Patienten.

Abstract

Crohn's disease, a chronic inflammatory bowel disease, was first described in 1932 by the American gastroenterologist Burrill B. Crohn and his colleagues. Since then, researchers have been busy defining the cause and development of the disease as well as a quick and clear diagnosis and subsequent effective therapy.

Monoclonal antibodies have only played a central role in the treatment of Crohn's disease for a few years. In the course of this work, a detailed literature search was carried out in the PubMed meta-database to find out which works on the topic "Use of monoclonal antibodies in the therapy of Crohn's disease" are currently debated the most. For this purpose, the research was limited to the "top publications" of the last five years and their results were depicted in the work and then were compared and discussed. It was evident that investigations regarding the effectiveness and safety of the monoclonal antibodies were still the priority. Furthermore, the investigations of the top publications also dealt with other topics, such as the creation of an algorithm for the treatment of Crohn's disease with biologicals. In addition, it was examined which barriers can occur during treatment with the biologic infliximab, including the formation of antibodies against the biologic and their relevance. Different strategies for drug dosing and the comparison of antibody monotherapy with a combination therapy of antibodies and other immunosuppressants were also examined.

The economic aspect of the very expensive drugs has received little or no attention, but this could become a task for future research.

There is no question that medicine has made enormous progress in the treatment of Crohn's disease, but there is still a lot to improve - in the interest of our patients.

1 Einleitung

Bereits in den vergangenen Jahrhunderten kam es immer wieder zu Berichten über Krankheitsverläufe mit einem Symptombild und einem klinisch-pathologischen Befund, wie wir es nach unserem heutigen Verständnis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kennen [1, 2]. Berichte über pathologische Befunde des Berner Chirurgen und Stadtarztes Wilhelm Fabry aus dem 17. Jahrhundert zeigen, dass es schon damals Patientinnen und Patienten gab, deren makroskopischen Veränderungen des Darmes retrospektiv mit einem Morbus Crohn vereinbar sind [3]. Im 18. Jahrhundert lieferten die Ergebnisse der Untersuchungen des Pathologen Giovanni Battista Morgagni einzelne Fälle von Patientinnen und Patienten, bei denen man entzündlich, ulzerierend und narbig verändertes Gewebe des terminalen Ileums feststellen konnte. [3] Zu beachten gilt jedoch, dass es sich bei diesen Beobachtungen und den damit verbundenen Zuordnungen zu den heute genau definierten Erkrankungen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, aus methodischen Gründen nur um Spekulationen handelt. [4]

Ein wenig später machten Anfang des 19. Jahrhunderts weitere Forscher, unter anderem der Edinburger Arzt John Abercrombie, ähnliche Entdeckungen [3, 5]. Im Jahre 1903 kam es dann erstmals zu näheren Beschreibungen von gutartigen entzündlichen Veränderungen des terminalen Ileums durch den Warschauer Chirurgen Antoni Lesniowski, welche dieser jedoch zum damaligen Zeitpunkt noch keiner bisher bekannten Krankheit zuordnen konnte [6].

Schlussendlich haben 1932 der US-amerikanische Gastroenterologe Burrill Bernard Crohn und seine Kollegen, Leon Ginzburg und Gordon Oppenheimer, die nichttuberkulöse, granulomatöse, transmurale entzündliche Darmerkrankung als eigene Krankheitsentität beschrieben und diese primär als „regional ileitis“ bezeichnet, wobei sich jedoch schon bald der seit Jahrzehnte vorhandene Begriff „Morbus Crohn“ durchgesetzt hat [4, 7].

Diese noch anfangs sehr wagen Zuordnungen einzelner Befunde zu einer der beiden Krankheiten Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa wurden schon ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch exakte Diagnosen mittels endoskopischen Befunden und pathologisch-histologischen Kriterienkatalogen ersetzt. In den meisten Situationen war es nun möglich eine äußerst genaue Differenzierung zwischen diesen beiden „verwandten“ Krankheitsbildern zu erhalten – ein Meilenstein in der Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. [4]

Dennoch lieferten die Studien der letzten Jahrzehnte keine befriedigende Antwort auf die Frage, was nun der Auslöser dieser beiden Krankheiten sei. Die Ursache ist unklar und die Therapie erfolgt in den meisten Fällen auf Basis empirischer Daten [4]. Es steht außer Frage, dass die neuartigen Modelle zur Erklärung der pathophysiologischen Abläufe bei Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa oder etwa die am individuellen Krankheitsverlauf orientierten diagnostischen und therapeutischen Verfahren ein Beweis für die rasche Entwicklung des medizinischen Fortschrittes der letzten 100 Jahre sind [4], jedoch sollten wir uns die Frage stellen, welche weiteren Themen in den letzten Jahren heiß diskutiert wurden. Neben Ursache, Klinik, Diagnostik und allgemeiner Therapie, erhielt ein Thema in den letzten Jahren besonders viel Aufmerksamkeit – monoklonale Antikörper und deren therapeutischer Einsatz bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Nach ausführlichem Recherchieren soll im Rahmen dieser Arbeit folgende Frage beantwortet werden: Womit beschäftigen sich die aktuellen Top-Publikationen rund um das Thema „monoklonale Antikörper und Morbus Crohn“ und welche Ergebnisse liefern sie?

1.1 Grundlegendes zu Funktion und Aufbau des Gastrointestinal-Trakts

Der Magen-Darm-Trakt kann als Schlauchsystem, welches sich aus aneinander gereihten Hohlorganen zusammensetzt, gesehen werden. Es erstreckt sich vom Mund bis zum Anus und wird durch mehrere Schließmuskeln, sogenannte Sphinkter, in seine einzelnen Kompartimente (Mundhöhle, Speiseröhre, Magen, Dünndarm, Dickdarm und Anus) unterteilt. An bestimmten Stellen finden Drüsen ihren Weg hinein und geben Sekrete ab. Eine detaillierte Übersicht hierzu wird in *Abbildung 1* dargestellt. [8]

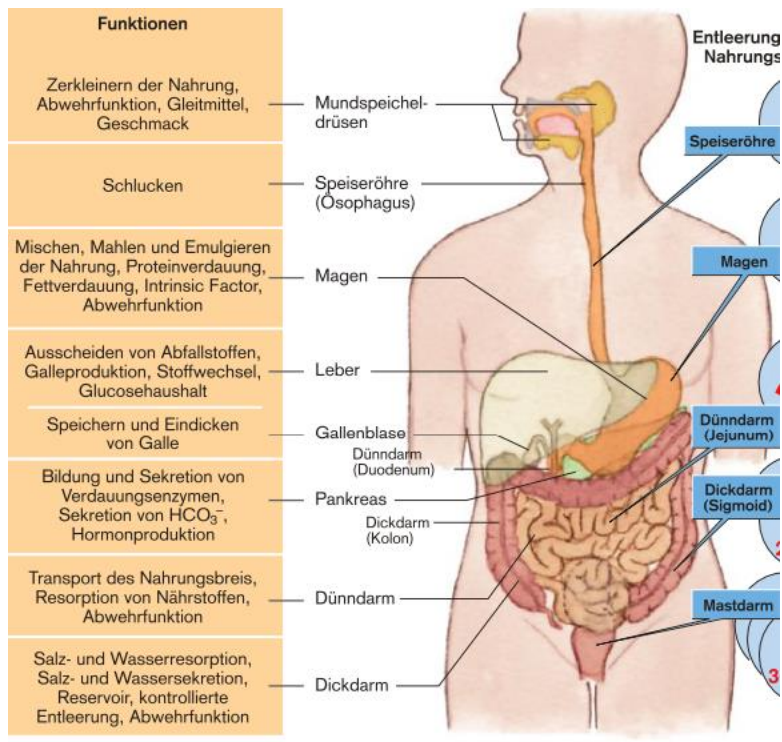


Abbildung 1: Übersicht über den Magen-Darm-Trakt. Dargestellt sind die jeweiligen Abschnitte bzw. Organe des GI-Traktes und eine kurze Zusammenfassung zur jeweiligen Funktion (H Pape, A Kurtz, S Silbernagel. Physiologie. 9 ed: Thieme; 2019. S.478)

Die aufgenommene Nahrung wandert in Form eines Speisebreies von der Mundhöhle entlang des gesamten Schlauches in Richtung Anus und muss nicht nur durch das Kauen mechanisch zerkleinert, sondern auch mit Hilfe von Drüsensekreten enzymatisch verdaut werden. Dieser Prozess ermöglicht es schlussendlich, dass die aufgenommene Nahrung den Darm in einer passenden Form erreicht und eine erfolgreiche Nährstoffaufnahme erfolgen kann. [8]

1.1.1 Die Regulationsmechanismen im Verdauungstrakt – Das enterische Nervensystem

Damit die Verdauung effizient und koordiniert ablaufen kann, wird dieser Vorgang durch Nerven (enterisches, vegetatives und zentrales Nervensystem) und Hormone (endokrin, z.B. Gastrin oder parakrin, z.B. Histamin) reguliert. Bei der Nahrungsaufnahme kommt es über Osmo- und Chemorezeptoren zur Aktivierung von neuronalen und hormonellen Regulationssystemen, welche dann eine Reihe von motorischen und sekretorischen

Vorgängen einleiten, die dazu führen, dass der Speisebrei in die benötigte Form zersetzt wird und zeitgerecht an den richtigen Ort gelangt. [8]

Die Steuerung von glatter Muskulatur, Blutgefäßen und Epithelzellen des gesamten Magen-Darm-Trakts unterliegen dem enterischen Nervensystem. Es handelt sich dabei um Neuronen, die in Form eines Nervengeflechts, eines sogenannten Plexus, angeordnet und zwischen einzelnen Gewebsschichten lokalisiert sind. Dazu zählen der Plexus myentericus, zwischen Längs- und Ringmuskelschicht, und der Plexus submucosus, der sich zwischen der Ringmuskelschicht und der Lamina muscularis mucosae befindet. *Abbildung 2* zeigt die Grundstruktur des histologischen Wandaufbaus des Magen-Darm-Trakts und die beiden Nervenplexus, wobei zu beachten gilt, dass sich die einzelnen Abschnitte des Verdauungstrakts in ihrem Wandaufbau ein wenig unterscheiden, dies wird jedoch weiter unten in der Arbeit näher erläutert. [8]

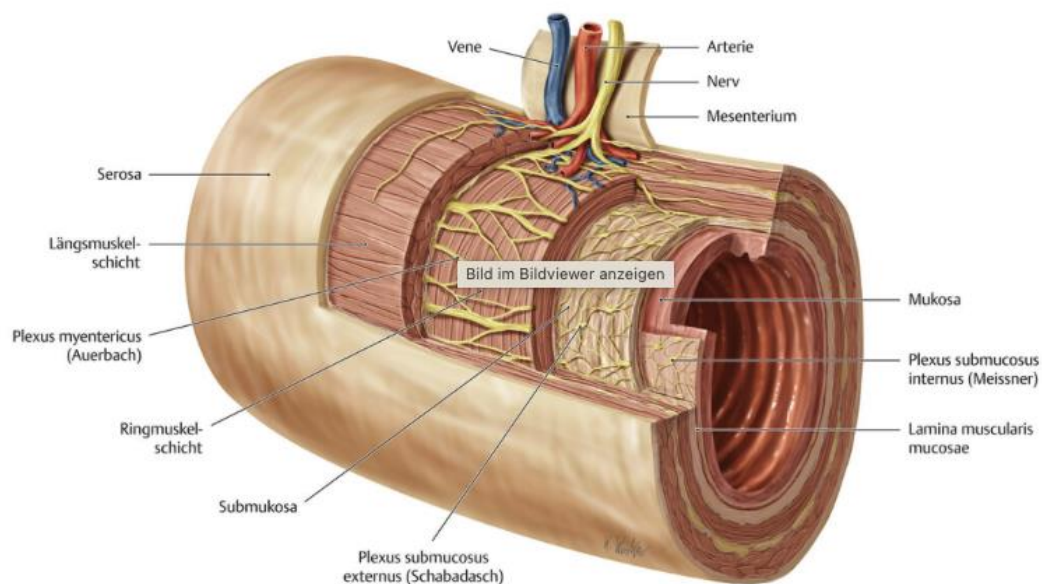


Abbildung 2: Grundstruktur des histologischen Wandaufbaus des Verdauungstrakts (Schünke M, Eingeweidennervensystem. In: Schünke M et al., Hrsg. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme; 2009.)

Grundsätzlich können die Nervenbahnen des enterischen Nervensystems ohne äußere Innervation arbeiten, werden jedoch durch den Parasympathikus und den Sympathikus, Teile des vegetativen Nervensystems, über äußere Reize stark beeinflusst. Beispiele für Aktivitäten, die durch das enterische Nervensystem beeinflusst werden, sind: enterische Motilität, Sekretion in das Darmrohr und lokale Durchblutung des Darmrohres. [8, 9]

1.1.2 Die Motilität des Verdauungstrakts

Damit die aufgenommene Nahrung das Schlauchsystem von Mundhöhle bis Anus durchqueren kann, ist eine Bewegungsfähigkeit des Gastrointestinaltrakts erforderlich. Diese wird durch die glatte Muskulatur ermöglicht, welche sich aus einer Längs- und Ringmuskelschicht sowie eine Lamina muscularis mucosae zusammensetzt. Innerhalb dieser Schichten befinden sich jeweils Schrittmacherzentren, bestehend aus Cajal-Zellen, die für die Steuerung der Muskelzellen verantwortlich sind. Von diesen interstitiellen Zellen von Cajal geht eine spontane, phasisch-rhythmische Kontraktion der glatten Wandmuskulatur aus. Neben einer phasisch-rhythmischen Kontraktion kann man im GI-Trakt auch noch eine anhaltend-tonische Kontraktion der glatten Muskelzellen feststellen, die vor allem für die Speicherfunktion im proximalen Magen oder für die Verschlussfunktion der Sphinktere von Bedeutung ist. [8]

Kommt es nun zur Nahrungsaufnahme, wird der Inhalt des Speisebreis mithilfe von rhythmischer Motorik des Magens und Segmentationsbewegungen des Darmes durchmischt und aufgearbeitet. Durch das Schlauchsystem wandernde Kontraktions-Erschlaffungs-Wellen, auch Peristaltik genannt, sorgen anschließend dafür, dass der Speisebrei in Richtung Darmausgang vorangetrieben wird. [8]

1.1.3 Die Verdauung

Zunächst einmal kommt es in der Mundhöhle durch das Kauen der Nahrung zur mechanischen Zerkleinerung der Speisen. Anschließend sorgen verschiedenste Verdauungssekrete, durch eine Reihe chemischer Reaktionen, für eine enzymatische Zersetzung. Dies erfolgt für die einzelnen Makronährstoffe auf unterschiedlichste Weise. So werden im Mund Kohlenhydrate durch das Verdauungsenzym alpha-Amylase und Fette durch eine saure Lipase zersetzt. Im Magen erfolgt anschließend sowohl die Verdauung von Proteinen mittels Pepsinogen als auch eine weitere Zersetzung der Fette durch die Magenlipase. Weiter aboral kommt es im Dünndarm zur weiteren Spaltung von Kohlenhydraten und Fetten durch die, von der Pankreas sezernierten, Verdauungsenzyme Amylase und Lipase. Des Weiteren gibt die Leber Galle ins Dünndarmlumen ab, welche für eine vollständige Verdauung von Fetten essenziell ist. Sind die einzelnen Bestandteile

nun in die korrekte Form zersetzt worden, kommt es zur Resorption der Nährstoffe über das Dünndarmepithel. [8]

Im Dickdarm erfolgt eine finale Resorption oder Sekretion von Salz und Wasser. Neben seiner Funktion als Reservoir, hat er schlussendlich die Aufgabe eine kontrollierte Entleerung des Darminhaltes zu gewährleisten. [8]

1.1.4 Der Gastrointestinaltrakt als Abwehrsystem

Da der Verdauungstrakt die größte Kontaktfläche mit potenziell schädlichen Substanzen darstellt, kommen hier Schutzmechanismen zur Abwehr von Krankheitserregern zum Einsatz. Es werden sowohl nicht-immunologische als auch immunologische Mechanismen aktiviert. In *Abbildung 3* werden die nun genannten Vorgänge und Mechanismen des Abwehrsystems zusammengefasst. [8]

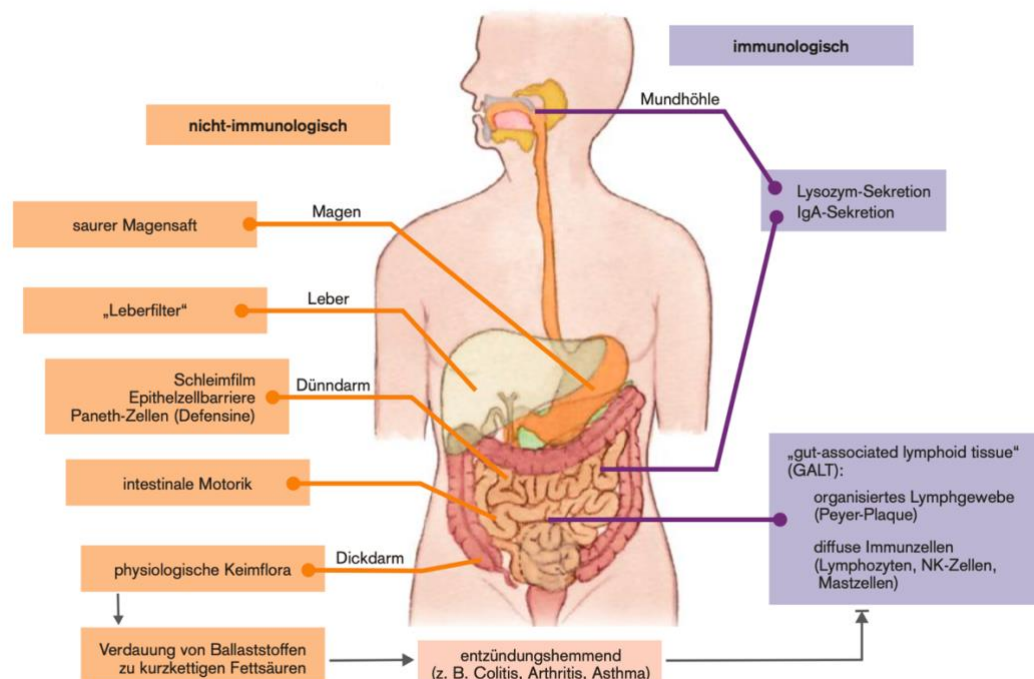


Abbildung 3: Abwehrmechanismen des Verdauungstraktes (H Pape, A Kurtz, S Silbernagel. Physiologie. 9 ed: Thieme; 2019. S.487)

Wird ein Erreger verschluckt, trifft er als erstmals im Magen auf eine chemische Barriere – die Salzsäure, welche durch ihren niedrigen pH-Wert zur Abtötung des Erregers führt. Entzieht sich der Erreger jedoch dieser Abwehr und gelangt in den Dünndarm, verhindern einerseits die Barrierefunktion des Darmepithels und andererseits der intestinale Schleimfilm, durch Immobilisation des Erregers, ein Eindringen in den Organismus. Eine suffiziente Darmmotilität sorgt für einen Abtransport und letztendlich eine Ausscheidung des Erregers über den Stuhl. [8]

Eine Besonderheit in der Abwehr des GI-Traktes stellt sein Mikrobiom dar. Es handelt sich dabei um etwa zehn hoch 14 symbiotisch im Dickdarm lebende Organismen verschiedenster Spezies, die gemeinsam eine physiologische Keimflora bilden. Diese sorgt schlussendlich dafür, dass sich dort keine Fremderreger ansiedeln. [8]

Neben den oben genannten nicht-immunologischen Mechanismen kommen dem Magen-Darm-Trakt auch immunologische Funktionen zuteil. Unter anderem sollen Eiweiße der Mundspeicheldrüsen, wie etwa der Antikörper IgA und das Enzym Lysozym, Erreger unschädlich machen. Im Dün- und Dickdarm kommt das sogenannte „gut-associated lymphoid tissue, kurz „GALT“, zum Einsatz. Es handelt sich hierbei um ein ausgeprägtes und weitgehend eigenständig arbeitendes Immunsystem, bestehend aus organisiertem Lymphgewebe, Peyer-Plaques, und Immunzellen. Bakterien, Viren und Protozoen werden vom GALT erkannt und gegebenenfalls vernichtet. [8, 10, 11]

1.1.5 Histologische Grundlagen des Magen-Darm-Traktes

Wie bereits weiter oben in der Arbeit erwähnt, setzt sich die Wand der einzelnen Hohlorgane grundsätzlich aus denselben Gewebsschichten zusammen. Von innen nach außen besteht sie somit aus einer Mukosa, einer Submukosa, einer Muskularis, einer Serosa mit Subserosa oder einer Adventitia, wenn die Serosa fehlt. *Abbildung 4* zeigt einen Querschnitt durch die Gewebsschichten der einzelnen Hohlorgane und gibt eine Übersicht zu den örtlichen Unterschieden. [12]

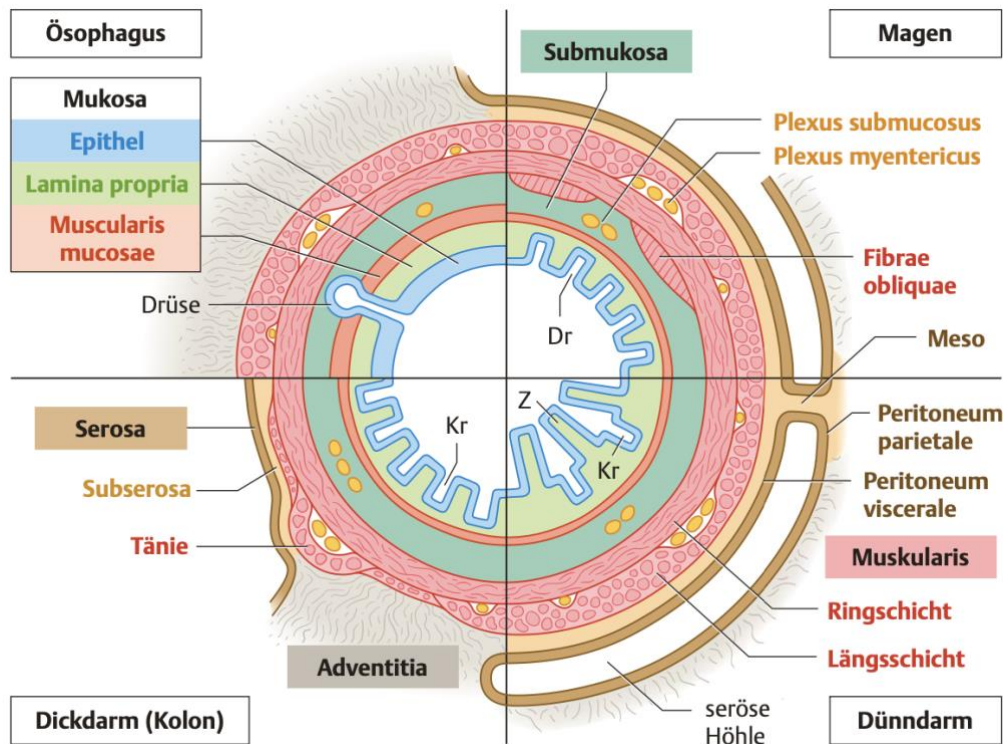


Abbildung 4: Wandschichten des Verdauungstraktes und regionale Unterschiede (R Lüllmann-Rauch, E Asan. 6 ed: Thieme 2019. S. 453)

Die Mukosa gliedert sich in eine Lamina epithelialis, eine Lamina propria und eine Lamina muscularis mucosae. In dieser Epithelschicht finden sich die meisten regionalen Unterschiede. So findet man in allen Abschnitten des Verdauungstraktes, bis auf den Ösophagus und den Analkanal, ein einschichtiges Zylinderepithel. Sie ist von einem Schleimteppich übersät und dient als Diffusionsbarriere. Die Lamina propria setzt sich aus zellreichem Bindegewebe und retikulären Fasern zusammen. Nervenfasern und kleinere Blut- und Lymphgefäße sind in dieser Schicht eingelagert und versorgen über Diffusion die gefäßfreie Epithelschicht. Außerdem finden sich in der Lamina propria eine Vielzahl von freien Zellen der Abwehr. Eine Lamina muscularis mucosae befindet sich grundsätzlich nur in Hohlorganen und besteht aus glatten Muskelzellen, wodurch der Mukosa eine eigene Motilität verliehen wird. [12]

Die Submukosa besteht aus lockerem Bindegewebe und dient vor allem als Verschiebeschicht zwischen Mukosa und Muscularis. Außerdem führt sie die großen Blut-

und Lymphgefäße sowie den bereits erwähnten Plexus submucosus. Im Ösophagus und dem Duodenum, dem ersten Abschnitt des Dünndarms, befinden sich in dieser Schicht auch Schleim-produzierende Drüsen. [12]

Bei der Muscularis handelt es sich um zwei Muskelschichten aus glatter Muskulatur, wobei die innere Schicht ringförmig verlaufende Fasern und die äußere längs angeordnete Fasern aufweist. Zwischen den beiden Schichten befindet sich ein weiteres Nervengeflecht, der Plexus myentericus. Die Muscularis sorgt einerseits durch Pendel- und Segmentierungsbewegungen für die Durchmischung der Nahrung und andererseits für die Peristaltik. [12]

Bei der Serosa handelt es sich um einen Teil des Bauchfells, das Peritoneum viscerale, welches die meisten Abschnitte des Verdauungstraktes überzieht. Sie besteht aus einschichtigem Plattenepithel, dem Mesothel, welches auf einer dünnen Gewebsschicht, einer Lamina propria serosae, aufliegt. Jene Anteile des GI-Trakts, die außerhalb der Bauchhöhle liegen, wie etwa Ösophagus und Duodenum sowie Teile des Kolons und Rektums, werden anstatt einer Serosa von einer Adventitia überzogen. Es handelt sich dabei um lockeres Bindegewebe, das Strukturen in der Umgebung verankern soll. [12]

1.1.6 Makroskopischer Aufbau und spezifische Histologie der einzelnen Abschnitte des GI-Trakts

Die Speiseröhre besteht aus einem oberen Ösophagussphinkter, einem 20-22 Zentimeter langen Ösophaguskörper und einem unteren Sphinkter. Durch ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel, einer kollagenreichen Lamina propria und einer außergewöhnlich breiten Lamina muscularis mucosae, besitzt die Mukosa eine hohe mechanische Belastbarkeit. Längsverlaufende Falten der Mukosa dienen als sogenannte Reservefalten, die gegebenenfalls eine Erweiterung des Lumens ermöglichen. Muköse Drüsen der Submukosa sezernieren einen Gleitschleim für die Epitheloberfläche. In *Abbildung 5* ist ein mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.-Färbung) angefertigtes Histologie-Präparat des Ösophagus mit seinen einzelnen Gewebsschichten zu sehen. [8, 12]

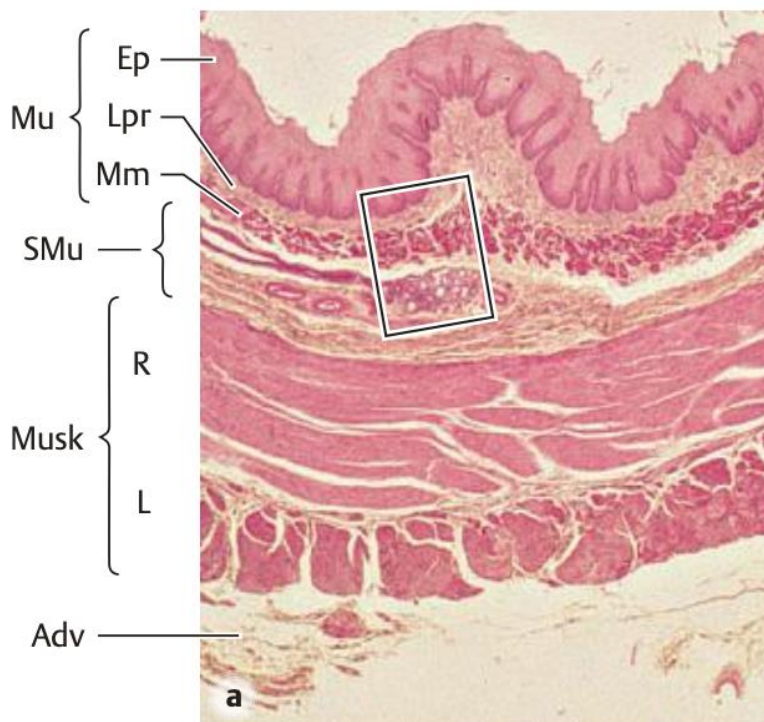


Abbildung 5: Querschnitt des Ösophagus - Histologisches Präparat in H.E.-Färbung (R Lüllmann-Rauch, E Asan. 6 ed: Thieme 2019. S. S457)

Der Magen setzt sich aus einer dem Ösophagus angrenzenden Pars cardiaca, einem Corpus bzw. Fundus und einer Pars pylorica, welche in den Dünndarm übergeht, zusammen. Das gesamte Hohlorgan ist von einem Schleim-bildenden Oberflächenepithel ausgekleidet und besitzt tubulöse Magendrüsen, welche sich histologisch und funktionell in den einzelnen Regionen unterscheiden. Sie sind gemeinsam mit dem Epithel für die Produktion des Magensaftes zuständig, welches sich aus Muzin, Salzsäure und Enzymen zusammensetzt. Auch Hormone und der Intrinsic Factor, ein Glykoprotein, welches die Resorption von Vitamin B12 im Dünndarm ermöglicht, werden von der Schleimhaut gebildet. [12]

Der Dünndarm besitzt eine Länge von etwa drei Metern und lässt sich in ein Duodenum, ein Jejunum und ein Ileum unterteilen. Die Dünndarmschleimhaut besteht aus einem einschichtigen Zylinderepithel mit Bürstensaum, sogenannte Enterozyten, und Becherzellen. Die Oberfläche ist durch Falten, Zotten, und Mikrovilli enorm vergrößert und schafft dadurch eine effiziente Resorptionsfläche. Neben den Dünndarmzotten, welche als blatt- bis fingerförmige Erhebungen des Mukosa hauptsächlich zur Resorption von Nährstoffen dienen, befinden sich im Epithel tubulöse Einsenkungen, sogenannte Krypten, in denen neue Zellen nachgebildet werden. In *Abbildung 6* sind Zotten und Krypten sowohl

in einem Raster-Elektronenmikroskop-Bild als auch in einem H.E.-gefärbten Histologie-Präparat des Duodenums zu sehen. [12]

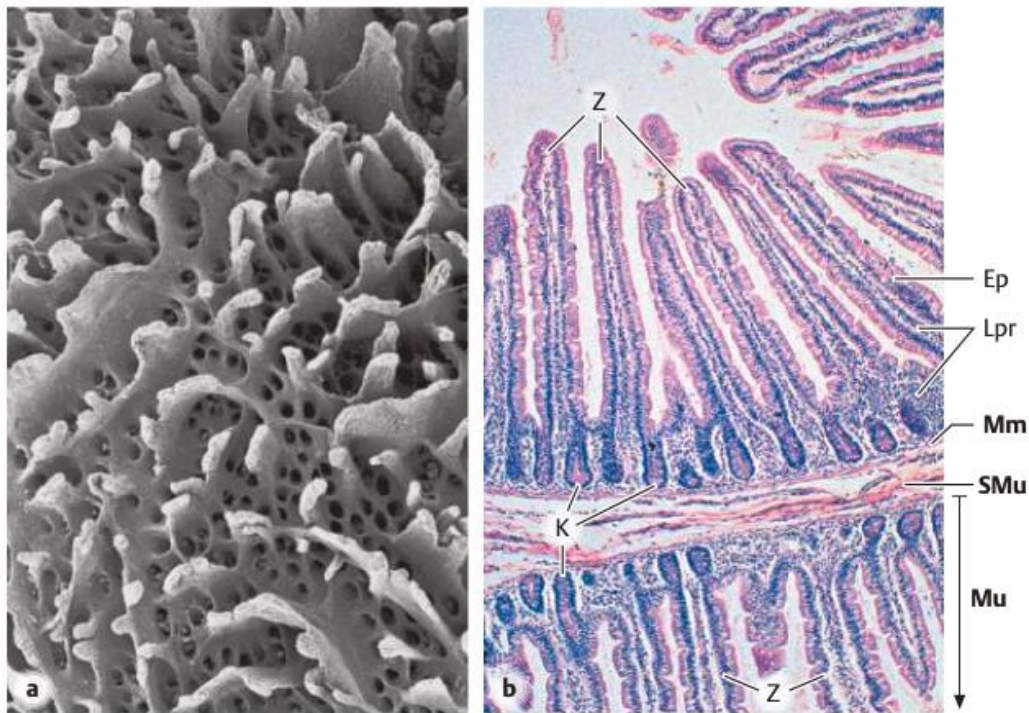


Abbildung 6: Zotten und Krypten der Schleimhaut im Duodenum - Raster-Elektronenmikroskop-Bild (links) bzw. H.E.-gefärbtes Histologie-Präparat (rechts) (R Lüllmann-Rauch, E Asan. 6 ed: Thieme 2019. S. S468)

Mit einer Länge von etwa 1,3 Metern besteht der Dickdarm aus Zäkum mit Wurmfortsatz, Kolon, Rektum und dem Analkanal. Die Schleimhaut besitzt, im Gegensatz zum Dünndarm, nur Krypten und besteht aus einschichtigem Zylinderepithel mit vielen Becherzellen, welche für die Schleimproduktion verantwortlich sind. [12]

1.2 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen – Grundlegendes zu Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Neben verschiedensten Mischformen zählen die beiden Krankheitsbilder Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu den Hauptvertretern der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, kurz „CED“. Es handelt sich hierbei um chronische Entzündungen des Gastrointestinaltraktes, die mit Rückfällen und Remissionen einhergehen. Je nach Krankheitsbild sind unterschiedliche Abschnitte und Gewebeschichten des Magen-Darm-

Traktes betroffen. So kommt es bei Morbus Crohn zu einer transmuralen Entzündung der Darmwand, die meist Teile des Ileums und Kolons befällt. Bei der Colitis ulcerosa findet die Inflammation lediglich in der Mukosa und Submukosa der Darmwand statt und betrifft in erster Linie die Rektumschleimhaut, wo sich dann Ulzerationen bilden können. Im weiteren Verlauf kommt es häufig zu einer oralwärts gerichteten Ausbreitung der Entzündung mit Befall des Kolons. [13]

Über welche Symptome die PatientInnen und Patienten schlussendlich klagen ist sowohl vom Krankheitsbild und dem betroffenen Organ als auch vom Ausmaß der Entzündung abhängig. Da bei Morbus Crohn grundsätzlich jeder Abschnitt des Magen-Darm-Traktes von Mund bis Anus betroffen sein kann, kann es im Rahmen der klinischen Manifestation zu den verschiedensten Symptomen kommen. Im Vordergrund stehen hier jedoch Bauchschmerzen, häufig im rechten Unterbauch aufgrund des typischen Befalls des Ileums, wässrige Durchfälle und Gewichtsverlust. Bei der Colitis Ulcerosa ist die Klinik weniger variabel, da sich die Entzündung hauptsächlich auf den Dickdarm beschränkt. Im Vordergrund der klinischen Beschwerden stehen blutige Durchfälle, welche auf die entzündlichen Schädigungen der Dickdarmschleimhaut zurückzuführen sind. [14]

1.2.1 Grundlegende epidemiologische Daten zu CEDs

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kommen gehäuft in westlichen Ländern vor, vor allem im Bereich von Nord-Europa und Nord-Amerika. Mit dem Grad der Industrialisierung eines Landes steigt auch die Inzidenz der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Bevölkerungsgruppen, welche städtisch angesiedelt sind, haben gegenüber den ländlichen Einwohnern ein erhöhtes Risiko von der Krankheit betroffen zu sein. [15]

Genaue Daten zu Inzidenz, Prävalenz und Alters- und Geschlechterverteilung sind nicht nur abhängig von der Region, sondern variieren auch je nach Literatur und sind somit mit Vorsicht zu genießen. Grundsätzlich lässt sich jedoch erkennen, dass Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eine sehr ähnliche Alters- und Geschlechterverteilung haben. So findet sich der Erkrankungsbeginn bei den meisten Patientinnen und Patienten in etwa im Alter von 15 bis 35 Jahren, wobei Morbus Crohn eher im Alter von 15 bis 25 Jahren und Colitis ulcerosa zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr auftritt. [15, 16]

Historisch lässt sich auch eine Häufung in der weißen Bevölkerung feststellen, insbesondere bei der ethno-religiösen Gruppe der aschkenasischen Juden, welche vor allem aus dem Bereich Mittel-, Nord- und Osteuropa stammen. Über die letzten Jahrzehnte hinweg hat jedoch die Inzidenz in der asiatischen Bevölkerung und der Hispanics zugenommen. [14]

Aktuelle epidemiologische Daten zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen aus Österreich lassen sich kaum finden. Im Jahre 2013 seien etwa 60.000 bis 80.000 ÖsterreicherInnen an einer CED erkrankt. Die mittlere jährliche Inzidenz lag bei sieben pro 100.000 Einwohner für Morbus Crohn und fünf pro 100.000 Einwohner für Colitis ulcerosa. [17] Aktuellere Daten aus den USA zeigen, dass etwa 1,6 Millionen Amerikanerinnen und Amerikaner an einer CED leiden, wobei 785,000 Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn und 910,000 Patientinnen und Patienten mit Colitis ulcerosa diagnostiziert wurden. [18]

1.2.2 Ursache und Entstehung der CEDs – Pathophysiologische Mechanismen

Die Ursache chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt, jedoch beruhen die unterschiedlichen Hypothesen stets auf eine Störung derselben Schlüsselemente. So spielen das Darmmikrobiom, die intestinalen Epithelzellen, die das Darmlumen auskleiden und als Barriere fungieren, und das Immunsystem eine entscheidende Rolle. In gesunden Menschen befinden sich diese drei Kompartimente im gegenseitigen Gleichgewicht und sind somit, bis auf ein gewisses Maß an physiologischer Entzündung, frei von pathologisch relevanten Veränderungen. Nun können jedoch gewissen genetische Faktoren und Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel das Rauchen oder die orale Einnahme von Antibiotika, dieses Gleichgewicht stören, wodurch es zu einer dysregulierten chronischen Inflammation im GI-Trakt kommen kann. [19]

1.2.2.1 Das Darmmikrobiom – Seine Rolle in der Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Wie bereits erwähnt, handelt es sich beim Mikrobiom des GI-Traktes um ein Schlüsselement in der Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Zum Zeitpunkt der Geburt besitzen Menschen noch einen keimfreien Darm und bauen ihr Mikrobiom einerseits durch den initialen Erwerb von der Mutter und andererseits durch diverse Umwelteinflüsse auf. Bis zum dritten Lebensjahr wird somit ein individuell einzigartiges Darmmikrobiom, bestehend aus bis zu 1000 Bakterienspezies, aufgebaut. Nun können bestimmte Mikroorganismen dieser Keimflora einen positiven oder aber auch negativen Einfluss auf die Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen haben. Ob sich nun mehr protektive als schädliche Bakterien in der Mikrobiota angesiedelt haben, hängt unter anderem von Umweltfaktoren, wie etwa von der Ernährung oder der Einnahme von Medikamenten, und genetischen Einflüssen, wie zum Beispiel eine NOD2-Mutation, welche eine unkontrollierte Aktivierung proinflammatorischer Signalwege zur Folge hat, ab. [19]

1.2.2.2 Das intestinale Epithel - Seine Rolle in der Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Vereinfacht zusammengefasst setzt sich das Darmepithel aus Enterozyten, Gobletzellen, Paneth-Zellen und enteroendokrinen Zellen zusammen. Gemeinsam mit dem darüberliegenden Schleimfilm, welcher zum Teil antimikrobielle Proteine enthält, erfüllen sie die Funktion einer mechanischen und chemischen Barriere, indem sie zum einen Nährstoffe, Wasser und Elektrolyte aufnehmen und abgeben, zum anderen zwischen symbiotisch und pathogen wirksamen Keimen des Mikrobioms unterscheiden und somit ein Passieren krankheitsverursachender Erreger verhindern. [20, 21].

Im Rahmen von CEDs kann es nun über Mutationen in den verschiedensten Genen zu Störungen dieser Barriere kommen, woraufhin es zu einer gesteigerten Durchlässigkeit für Erreger und einer daraus resultierenden Entzündungskaskade kommen kann. [22]

1.2.2.3 Das Immunsystem - Seine Rolle in der Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Sowohl dem angeborenen als auch dem erworbenen Immunsystem wird in der Entstehung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa eine wichtige Rolle zugeschrieben. Während die angeborene Immunabwehr gesunder Menschen fremde Antigene eindeutig erkennt und diese rasch eliminiert, scheint dieser Vorgang bei Menschen mit CEDs gestört abzulaufen, wodurch fremde Erreger nicht vollständig erkannt und harmlose Antigene von Immunzellen attackiert werden. Dass chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Schüben, gefolgt von Phasen der Krankheitsremission, verlaufen, gibt erste Hinweise darauf, dass das erworbene Immunsystem und seine Fähigkeit Gedächtniszellen zu bilden, ein weiteres Schlüsselement in der Pathogenese von CEDs darstellt. Des Weiteren befinden sich Zellen des erworbenen Immunsystems, wie zum Beispiel T-Zellen, in der Lamina propria der Darmschleimhaut und tragen über verschiedenste Prozesse zur intestinalen Homöostase bei. [22, 23]

1.3 Morbus Crohn – Klinik, Diagnostik und Therapie

Als chronisch-entzündliche Darmerkrankung, mit potenziellem Befall aller Abschnitte des Magen-Darm-Traktes, ist das klinische Bild eines Morbus Crohn sehr variabel. Dies sorgt nicht nur dafür, dass Patientinnen und Patienten an den unterschiedlichsten Symptomen leiden, sondern erschwert auch eine exakte Diagnosestellung und Therapie. Im folgenden Abschnitt der Arbeit wird sowohl auf die Klinik und mögliche Komplikationen als auch auf die Diagnostik und Therapie eines Morbus Crohn eingegangen.

1.3.1 Klinische Symptomatik bei Morbus Crohn

Wie bereits erwähnt, handelt es sich beim Morbus Crohn, um eine chronisch-entzündlich Darmerkrankung mit transmuralem diskontinuierlichem Befall des GI-Trakts. Da das klinische Bild abhängig vom Befallsmuster und dem Ausmaß der Entzündung ist, sind die jeweiligen Symptome, über die die Patientinnen und Patienten klagen, sehr

unterschiedlich. In den aller meisten Fällen macht sich die Erkrankung jedoch durch Bauchschmerzen, Durchfall, Fieber und Gewichtsverlust bemerkbar. [24]

Zur Abdominalgie kommt es einerseits aufgrund von Dehnung der entzündeten Darmabschnitte, andererseits durch im Krankheitsverlauf entstandene Stenosen und Abszesse. Da häufig das terminale Ileum betroffen ist, wird der Schmerz meist im Bereich des rechten Unterbauchs wahrgenommen. [24]

Vor allem in Phasen der hohen Krankheitsaktivität kommt es bei den meisten Patientinnen und Patienten zu wässrigen, schleimigen Durchfällen. Ist im Rahmen des akuten Schubes auch der Dickdarm befallen, kann es zur Blutbeimengungen im Stuhl kommen. [24]

Nicht selten kommt es zu deutlichem Gewichtsverlust von bis zu 20 Prozent des Körpergewichts. Ursächlich scheint hierfür vor allem ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl mit Appetitmangel zu sein, weniger eine manifeste Malabsorption, welche nur bei einer klinisch signifikanten Entzündung des Dünndarms auftritt. [24]

Fieber tritt vor allem in Phasen der akuten Schübe auf, wobei es meist nur zu subfebrilen Temperaturen kommt. Hohes Fieber ist selten und geht meist mit krankheitsassoziierten Komplikationen einher. [24]

1.3.2 Befallsmuster und Verlaufsformen

Beim Morbus Crohn können entzündliche Schleimhautveränderungen in allen Segmenten des GI-Trakts auftreten. Zu den häufigsten betroffenen Arealen zählen unter anderem das terminale Ileum und der Dickdarm, die oberen Abschnitte des Magen-Darm-Traktes sind deutlich seltener betroffen. Das Befallsmuster kann sich grundsätzlich im Laufe der Erkrankungsjahre verändern, bleibt aber in den meisten Fällen relativ konstant. [24]

Für die Einteilung der Verlaufsformen werden zeitlicher und klinischer Verlauf herangezogen. So wird zum einen zwischen einer akut-rezidivierenden und einer chronisch aktiven Verlaufsform unterschieden, zum anderen erfolgt eine Einteilung in einen penetrierend-fistelnden und einen strikturierenden Verlaufstyp. [24]

Bei der akut-rezidivierenden Form kommt es zu rasch einsetzenden und gut therapierbaren Krankheitsschüben, auf die meist eine lange Phase der Krankheitsfreiheit folgt. Per Definition treten pro Jahr weniger als zwei Schübe auf. Als mögliche Auslöser für

derartige Schübe werden unter anderem gastrointestinale Infekte und Risikofaktoren, wie etwa das Rauchen von Zigaretten, diskutiert.

Beim chronisch-aktiven Verlaufstyp kommt es, trotz adäquater Steroidtherapie, zu anhaltenden und wiederkehrenden Beschwerden, welche per Definition über mehr als sechs Monate bestehen müssen. Hier wird zwischen einem steroidabhängigen Verlauf, bei dem es bei Dosisreduktion zu einer raschen Verschlechterung der Symptome kommt, und einem steroidrefraktären Verlauf, bei dem die Patientinnen und Patienten kaum auf die Steroidtherapie ansprechen, unterschieden. [24]

Im Zuge der Wien-Klassifikation des Morbus Crohn, wird zwischen einer penetrierenden-fistelnden Verlaufsform, welche sich vor allem durch häufige Fisteln und Abszesse auszeichnet, und einem strikturierenden Verlaufstyp, bei dem es im Rahmen der postentzündlichen Heilungsprozesse zur Bildung von fibrotischen Stenosen kommt, unterschieden. [24]

Häufig erfolgt auch eine Einteilung der Klinik nach der Montreal-Klassifikation, um den Verlauf der Krankheit und vor allem die Prognose abzuschätzen. Hierfür werden unter anderem Manifestationsalter, Lokalisation und das biologische Verhalten miteinbezogen. [25]

Weiters werden zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs gelegentlich Aktivitäts-Indizes, wie zum Beispiel der Crohn's Disease Activity Index, „CDAI“, herangezogen. Da die tatsächliche Krankheitsaktivität jedoch von etlichen individuellen Faktoren abhängig ist, sind diese Indizes in erster Linie für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen klinischer Studien bedeutsam. Der CDAI kann zwar in die Therapieentscheidung der Ärztin und des Arztes miteinfließen, sollte jedoch stets im Zusammenhang mit dem klinischen Gesamtbild interpretiert werden. [24]

1.3.3 Komplikationen

Aufgrund der zum Teil langanhaltenden entzündlichen Prozesse beim Morbus Crohn, kann es im Verlauf der Krankheit zu Komplikationen kommen. Derartige pathologische Veränderungen finden sich sowohl im GI-Trakt als auch extraintestinal, sodass auch andere Organe, wie zum Beispiel die Haut oder diverse Gelenke, unter der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung leiden.

1.3.3.1 Intestinale Komplikationen

Wie man bereits anhand der Einteilung der Wien Klassifikation erkennen kann, werden Fisteln, Abszesse, Stenosen und Strikturen zu den häufigsten Komplikationen des Morbus Crohn gezählt.

Da beim Morbus Crohn alle Schichten der Darmwand von der Entzündung betroffen sind, kommt es häufig zur Ausbildung von Fisteln. Diese befinden sich meistens im perianalen Bereich, können sich aber auch an anderen Stellen als Verbindungsgang zwischen entzündetem Darm und angrenzenden Organen manifestieren. Sollte die Fistelbildung zu einer Abflussstörung von Sekreten führen, werden diese Bereiche häufig zum Ursprungsort von Abszessen. Bei etwa 30 bis 40 Prozent der Patientinnen und Patienten sind solche Fisteln und Abszessbildungen zu sehen. [24]

Grundsätzlich entstehen Darmstenosen durch die Narbenbildung im Rahmen der postentzündlichen Heilungsprozesse, jedoch machen sich auch starke Schleimhautschwellungen, verursacht durch die akute Entzündung, als symptomatische Stenosen bemerkbar. Derartige Stenosen und Strikturen treten vor allem im Bereich des terminalen Ileums auf. [24]

Weitere relevante Komplikationen sind unter anderem ein toxisches Megakolon, bei dem es zur akuten Erweiterung des Dickdarms mit fulminantem Entzündungsprozess kommt, und Perforationen der Darmwand, welche vor allem in Phasen des akuten Schubs oder bei einem vorliegenden toxischen Megakolon vorkommen können. [24]

Häufig wird auch von einem erhöhtem Darmkrebsrisiko in Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn gesprochen. Das Risiko, im Verlauf der Krankheit an Dün- oder Dickdarmkrebs zu erkranken, ist gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht, absolute und relative Zahlen sind jedoch abhängig von Dauer und Ausprägung der Erkrankung. [24, 26-28]

1.3.3.2 Extraintestinale Komplikationen

Bei bis zu 30 Prozent der Patientinnen und Patienten lässt sich zumindest eine extraintestinale Manifestation erkennen. Hierbei sind am häufigsten die Haut, die Augen, die Leber, die Gelenke und die Knochen betroffen. [29]

In etwa 15 Prozent der Fälle lässt sich im Rahmen einer Hautmanifestation ein Erythema nodosum erkennen. Dabei handelt es sich um teils schmerzhafte, entzündliche Knoten der Subcutis, die meist an der Vorderseite des Unterschenkels lokalisiert sind. [29]

Okuläre Manifestationen finden sich bei etwa ein bis zehn Prozent der Patientinnen und Patienten, wobei es hierbei meist zu einer Episkleritis oder einer Entzündung der Bindehaut oder der Uvea kommt. Betroffene Patientinnen und Patienten klagen unter anderem über Augenschmerzen, mangelnde Sehschärfe, Photophobie oder Kopfschmerzen. [29]

In nahezu der Hälfte aller an Morbus Crohn erkrankten, findet sich eine Steatosis hepatis, eine Fettleber. Ursächlich dafür scheint sowohl die chronische Erkrankung selbst als auch eine Mangelernährung und die Therapie mit Glukokortikoiden zu sein. [29]

Die häufigste extraintestinale Manifestation, die einen erheblichen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten hat, ist ein entzündlicher Befall der Gelenke. 15 bis 20 Prozent der Erkrankten leiden an einer Arthritis, welche sich wiederum äquivalent zum Aktivitätsgrad der Darmerkrankung verhält. In etwa zehn Prozent der Fälle beobachtet man einen sekundären Morbus Bechterew, eine chronisch-entzündliche Spondyloarthritis, die sich vor allem im Bereich der Lendenwirbelsäule und Iliosakralgelenke manifestiert. [29]

Weiters lässt sich gehäuft eine verminderte Knochendichte bei einigen Patientinnen und Patienten feststellen, welche einerseits durch die Therapie und andererseits durch verschiedenste Entzündungsmediatoren begründet wird. [29] Bei sehr jungen Betroffenen kommt es unter Umständen auch zu Wachstumsstörungen. [25]

1.3.4 Diagnostik bei Morbus Crohn

Neben einer ausführlichen Anamnese und dem Vorhandensein einer entsprechenden klinischen Symptomatik, wird für die Bestätigung der Erstdiagnose eines Morbus Crohn eine Kombination aus endoskopischen und bildgebenden Verfahren benötigt. Eine Labordiagnostik ist zwar nicht primär essenziell zur Diagnosestellung, kann aber ergänzend hilfreich sein. [30]

1.3.4.1 Labordiagnostik

Obwohl es keine spezifischen Laborparameter für die Diagnostik eines Morbus Crohn gibt, finden Laborwerte dennoch Verwendung in der Abklärung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Die Erhebung unspezifischer Laborwerte, wie etwa die Entzündungsparameter C-Reaktives-Protein, Leukozytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit, aber auch die fäkalen Entzündungsmarker Calprotectin und Lactoferrin, finden vor allem in der Beurteilung und Kontrolle des Krankheitsverlaufs Bedeutung. Sie können sowohl Hinweise auf die Aktivität der Erkrankung als auch auf das Vorliegen einer Komplikation geben. Somit bietet die Labordiagnostik die Möglichkeit, bei Patientinnen und Patienten mit bereits diagnostiziertem Morbus Crohn, auf nicht-invasivem Wege Auskunft über eine potenziell vorliegende Entzündung im Magen-Darm-Trakt zu erhalten. [30]

Weiters ermöglichen labordiagnostische Untersuchungen, wie zum Beispiel eine Stuhlkultur, das Ausschließen möglicher Differenzialdiagnosen. [30]

Da es im Rahmen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen häufig zu Mangelerscheinungen kommen kann, bietet die Labordiagnostik auch hier diagnostische Hilfe an. So lassen sich etwa die Spiegel diverser Spurenelemente, Folsäure und Vitamin-B12 direkt im Blutserum bestimmen. Eine Auswertung des Serum-Ferritins und der Transferrinsättigung im Blut, ermöglicht die Abklärung einer Eisenmangelanämie, die bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn häufig vorliegt. [30]

1.3.4.2 Bildgebende Verfahren

Zwar ist die alleinige Verwendung bildgebender Verfahren zur Diagnosesicherung eines Morbus Crohn nicht ausreichend, dennoch haben diese Untersuchungsmodalitäten im Rahmen der Primärdiagnostik des Morbus Crohn eine große Bedeutung, da es mithilfe der endoskopischen Untersuchungsmethoden nicht möglich ist, den gesamten Magen-Darm-Trakt auf pathologische Veränderungen zu untersuchen. [30]

Die Sonographie des Abdomens wird einerseits in der Erstdiagnostik zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen und dem Nachweis von Darmwandverdickungen, in für Morbus Crohn typischen Darmabschnitten, verwendet, andererseits ermöglicht die

Ultraschalluntersuchung, bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Erkrankung, einen akuten Schub oder intestinale Komplikationen aufzuspüren. [30]

Eine CT- und MRT-Untersuchung ist vor allem bei unklarem Ultraschallbefund oder zur Beurteilung vom Ausbreitungsmuster indiziert.[30]

1.3.4.3 Endoskopie in der Diagnostik von Morbus Crohn

Eine endoskopische Untersuchung des gesamten GI-Trakts spielt vor allem in der Erstdiagnose eines Morbus Crohn eine zentrale Rolle. Die morphologische Beurteilung der Schleimhaut, sowohl makroskopisch als auch histologisch, ist für die Diagnosestellung essenziell. Mithilfe einer Kombination aus Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Ileo-Koloskopie und gegebenenfalls Kapselendoskopie oder Ballonenteroskopie, ist es möglich einerseits eine ausführliche makroskopische Beurteilung des gesamten Magen-Darm-Trakts durchzuführen und andererseits histologisches Material zu gewinnen und auszuwerten. Zusammen mit einer passenden klinischen Symptomatik und den typischen makroskopischen und histologischen Befunden, kann man schlussendlich die Diagnose „Morbus Crohn“ stellen.

Ein typischer makroskopischer Befund präsentiert sich als diskontinuierlicher Befall mit segmental akzentuierten Schleimhautläsionen und dazwischenliegenden, unauffälligen Arealen. Bei einem derartigen Befallsmuster, einem Wechsel zwischen krankhaftem und gesundem Gewebe, spricht man von sogenannten „skip lesions“. Weiters kann die Darmwand verdickt imponieren und teilweise Fisteln, Stenosen und gartenschlauchartige Strikturen aufweisen. Diese typischen Veränderungen können grundsätzlich in jedem Abschnitt des GI-Traktes vorliegen, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind diese jedoch am häufigsten im terminalen Ileum aufzufinden. Das in *Abbildung 7* abgebildete Präparat, zeigt einen charakteristischen makroskopischen Befund mit segmentalen entzündlichen Läsionen mit längsverlaufenden, fissuralen Schleimhautulzera. [31]



Abbildung 7: Dünndarmsegmentresektat - eröffnetes Präparat mit segmentalen entzündlichen Läsionen mit längsverlaufenden, fissuralen Schleimhautulzera (F Autschbach. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis: Springer; 2019. S.179)

Typische histologische Veränderungen, die man im gewonnenen Material aus der Darmschleimhaut von Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn vorfindet, sind unter anderem transmural reichende Entzündungsinfiltrate, die häufig von lymphoiden Aggregaten in der Schleimhaut begleitet werden, und epitheloidzellige Granulome. In *Abbildung 8* ist eine Übersicht zur Ileumwand bei Morbus Crohn abgebildet, worin die zahlreichen Entzündungszellen und lymphoiden Aggregate zu sehen sind. Bei den mittels schwarzen Pfeilen markierten Strukturen in *Abbildung 9*, handelt es sich um epitheloidzellige Granulome. [31]

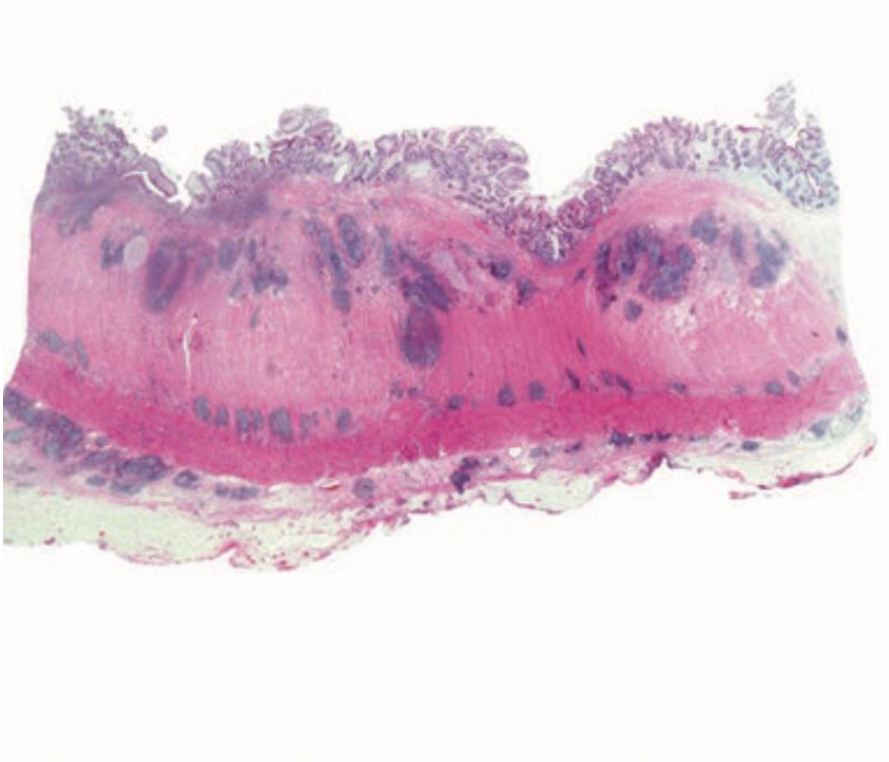


Abbildung 8: Übersicht über die Ileumwand bei MC - Zahlreiche Entzündungszellen in allen Gewebsschichten der Darmwand mit lymphoiden Aggregaten (F Autschbach. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis: Springer; 2019. S.179)

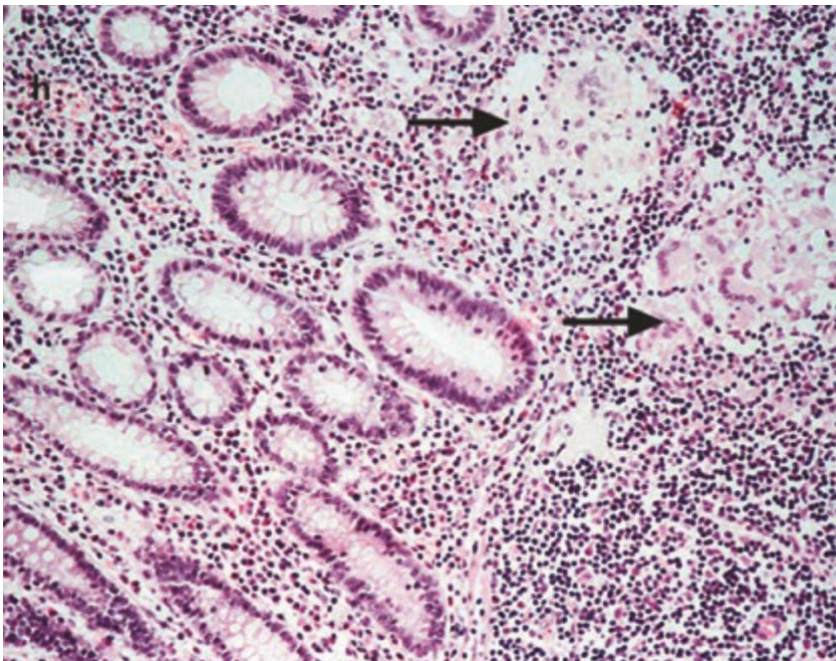


Abbildung 9: Epitheloidzellige Granulome in der Darmschleimhaut bei Morbus Crohn (F Autschbach. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis: Springer; 2019. S.180)

1.3.5 Therapie des Morbus Crohn

Bei der Therapie eines Morbus Crohn handelt es sich grundsätzlich um eine Kombination aus supportiven Maßnahmen, wie zum Beispiel der Verzicht auf Rauchen oder eine Ernährungsumstellung, medikamentöser Schub- und Erhaltungstherapie und interventionellen bzw. chirurgischen Eingriffen, welche vor allem in der Therapie von Komplikationen zum Einsatz kommen. [32]

1.3.5.1 Supportivtherapie in der Behandlung des Morbus Crohn

Eine der wohlmöglich wichtigsten Aspekte der unterstützenden Therapie, stellt der Rauchverzicht dar. Hinsichtlich der Prognose scheint das Rauchen eine wesentliche Rolle einzunehmen, wodurch sich bei einem Rauchverzicht das Rezidivrisiko bereits halbiert. Weiters kommt es in Patientinnen und Patienten mit regelmäßigem Rauchverhalten gehäuft zu Komplikationen. [25]

Ein besonderes Augenmerk soll auf die Ernährung gelegt werden. Im Rahmen einer Ernährungsberatung kann Patientinnen und Patienten die Eliminationsdiät nahegebracht werden, bei der auf Nahrungsmittel, die schlecht vertragen werden, verzichtet wird. Häufig liegt etwa eine Laktoseintoleranz vor, weshalb bei bestätigter Intoleranz ein Umstieg auf laktosefreie Milchprodukte empfohlen wird. In Phasen des akuten Schubes zeigen sich Ballaststoffe als besonders kontraindiziert. Kommt es im Krankheitsverlauf zu einem ausgeprägten Dünndarbefall, kann sich ein Malabsorptionssyndrom manifestieren, woraufhin eine Substitution von Bedarfsstoffen, wie zum Beispiel Eiweiße, Vitamine oder Mineralstoffe, in Erwägung gezogen werden sollte. An eine Substitution von Eisen, zur Behandlung einer Eisenmangelanämie, oder Vitamin D und Kalzium, zur Osteoporoseprophylaxe, sollte auch stets gedacht werden. [25]

Bei bestehenden Schmerzen kann unter Umständen eine adäquate Schmerztherapie eingeleitet werden. Für Patientinnen und Patienten, bei denen ein Leidensdruck vorhanden ist, kann sich eine Psychotherapie oder die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe als nützlich erweisen. [32]

1.3.5.2 Medikamentöse Therapie

Im Zuge der Erstdiagnose wird allen Patientinnen und Patienten zunächst eine supportive Therapie empfohlen. Im weiteren Verlauf ist das oberste Ziel einer bestmöglichen Therapie eine Remission zu induzieren und einen erfolgreichen Remissionserhalt zu gewährleisten. Die Entscheidung welche Präparate dafür verwendet werden, sollte nach einer ausführlichen Risikostratifizierung erfolgen. Hierfür werden diverse Parameter erhoben, mittels Punktevergabe ausgewertet und anschließend in die Kategorien „niedriges Risiko“, „intermediäres Risiko“ und „hohes Risiko“ eingeteilt. *Abbildung 10* zeigt die im Rahmen der Risikostratifizierung erhobenen und auszuwertenden Parameter. [32]

Punkte	1	2	3	4
Alter bei Erstdiagnose	A3	31–40 Jahre (A2b)	16–30 Jahre (A2a)	A1
Befall	L2	L3	L4 oder L1 <40 cm	L1 ≥40 cm
Typ	B1	B2 ≤2 Stenosen	B2 >2 Stenosen, pB3	B3
Endoskopie	Erosion(en)	Oberflächliche Ulzerationen	<5 tiefe Ulzera	≥5 tiefe Ulzera
Initiale Therapie	Keine systemischen Steroide	Systemische Steroide	Steroidrefraktär	Biologikarefraktär
Operation	Keine	Ileozökalresektion	Resektion <40 cm	Resektion ≥40 cm
BMI	19,1–30 kg/m ²	30,1–40 kg/m ² oder 16–19 kg/m ²	>40,1 kg/m ²	<16 kg/m ²
Rauchen	Nein	Ja		
Niedriges Risiko:	8–15			
Intermediäres Risiko:	16–23			
Hohes Risiko:	24–30			

Abbildung 10: Risikostratifizierung zur Beurteilung der Verlaufsprognose bei Morbus Crohn (J. Hoffmann. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis. 3 ed: Springer; 2019. S. 201)

Unter der Berücksichtigung weiterer Kriterien, wie etwa die Aktivität und Lokalisation der Entzündung, die Verlaufsform, das Vorhandensein von intestinalen und extraintestinalen Komplikationen und das Vorliegen von Komorbiditäten, wird schlussendlich entschieden, welche Wirkstoffe für die Therapie verwendet werden. [32]

In Phasen eines akuten Schubes wird zunächst eine Remissionsinduktion angestrebt.

Hilfe bei leichten Schüben bietet unter anderem der Wirkstoff Sulfasalazin. Dabei handelt es sich um ein Prodrug, welches seine Wirkung erst im Dickdarm entfaltet. Somit ist es in erster Linie bei einem Befall des Kolons indiziert. [25]

In den meisten Fällen werden üblicherweise Kortikosteroide eingesetzt. Bei leichten Schüben mit Befall des Ileozökalbereichs wird häufig zum topischen Steroid Budesonid gegriffen. Bei einem stark ausgeprägten Schub mit ausgedehntem Befall des gesamten GI-Traktes, kommt vor allem das systemisch wirksame Steroid Prednisolon für über acht bis zwölf Wochen mit stufenweiser Dosisreduktion zum Einsatz. Generell wird beim Therapieren mit Kortikosteroiden von einer Dauertherapie abgeraten. [25]

Im Zuge der Remissionsinduktion werden Immunsuppressiva, wie zum Beispiel der Wirkstoff Azathioprin, vor allem dann eingesetzt, wenn die Steroidtherapie versagt. In diesem Fall werden Immunsuppressiva zunächst einschleichend zur Steroidtherapie hinzugefügt und die Dosis anschließend gesteigert. Ein Einsatz der Immunsuppressiva in Phasen des akuten Schubes ermöglicht auch meist eine vorteilhafte Reduktion der Steroiddosis. [25]

Bei einem Therapieversagen mit Steroiden und Immunsuppressiva kommen in letzter Instanz Biologika zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um therapeutisch genutzte monoklonale Antikörper. Eine frühzeitige Gabe von Biologika kann bei einem fulminanten Verlauf mit schlechter Prognose in Erwägung gezogen werden. Im Rahmen der Therapie von Morbus Crohn wird häufig von den Wirkstoffen Infliximab, Vedolizumab und Ustekinumab Gebrauch gemacht. [25] Auf die Wirkweise und Verwendung dieser Substanzen wird weiter unten in der Arbeit eingegangen.

Wurde der akute Schub nun medikamentös unter Kontrolle gebracht, ist das nächste Ziel ein Aufrechterhalten der kontrollierten und symptomfreien Situation, der Remissionserhalt. Hierfür hat sich eine Dauertherapie mit dem Immunsuppressivum Azathioprin und eine gegebenenfalls zusätzliche Anwendung von Biologika etabliert. Bei einer Anwendung über mehrere Monate oder Jahre beträgt die Erfolgchance der Remissionserhaltung bis zu 70 Prozent. [25] Besteht nur mehr ein niedriges Risiko für die Entwicklung eines neuerlichen Schubes und befindet sich die Patientin oder der Patient in einer langfristig bestehenden Remission, sollte in Erwägung gezogen werden, die Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika zu beenden [33].

1.3.5.3 Interventionelle Endoskopie und chirurgische Eingriffe in der Therapie von Morbus Crohn

Kommt es in Rahmen der chronisch-entzündlichen Prozesse zu intestinalen Komplikationen, wie etwa Stenosen oder Fisteln, können endoskopische Verfahren Hilfe leisten. Spezielle endoskopische Techniken bieten unter anderem die Möglichkeit einer Ballondilatation zur Erweiterung stenosierter Darmabschnitte oder, mithilfe der Looptechnik, den Verschluss einer Darmfistel. [25]

Eine Indikation zur chirurgischen Intervention besteht vor allem bei akuten Komplikationen, wie etwa eine Perforation der Darmwand oder ein akuter Darmverschluss. Es erfolgen minimalchirurgische und laparoskopische Sanierungen mit dem Ziel möglichst viel Darm zu erhalten, um ein Kurzdarm-Syndrom, bedingt durch den Verlust von großen Mengen an Dünndarm, zu vermeiden. Elektive Maßnahmen kommen in der Behandlung von rezidivierenden Darmfisteln oder eines Subileus zum Einsatz. [25]

1.4 Monoklonale Antikörper – Herstellung, Verwendung in der Medizin und Einsatz in der Therapie von Morbus Crohn

Antikörper, welche von einer einzelnen Zellreihe von B-Lymphozyten gebildet werden und sich gegen ein einziges Epitop eines Antigens richten, werden als monoklonale Antikörper bezeichnet.

Die Herstellung dieser besonderen Form von Antikörpern erfolgt durch die Hybridom-Technik, welche erstmals 1975 von Cesar Milstein und Georges Köhler beschrieben wurde. [34]

Dabei werden Antikörper-produzierende B-Lymphozyten mit bestimmten Krebszellen, sogenannten Myelomzellen, verschmolzen, woraufhin man unsterbliche Hybride erhält, die monoklonale Antikörper in unbegrenzter Menge produzieren können. [35-37]

Diese speziellen Antikörper finden heute breiten Einsatz sowohl in diagnostischen Untersuchungen, wie etwa in den unzähligen Varianten der Immunassay-Verfahren, als auch in der Therapie von autoimmunologischen Erkrankungen und der Krebsbehandlung.

1.4.1 Die Hybridomtechnik – Herstellung monoklonaler Antikörper

Um mithilfe der Hybridomtechnik Antikörper herzustellen, die sich gezielt gegen ein Antigen richten, wird im ersten Schritt der in-vivo-Methode eine Maus mit diesem Antigen infiziert. [35-37]

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass es auch eine in-vitro-Methode gibt, bei der dieser Vorgang im Reagenzglas nachgemacht wird.

Das Immunsystem der Maus reagiert darauf mit einer Bildung von B-Lymphozyten, die wiederum Antikörper gegen dieses Antigen ausschütten. Da es zu einer Anreicherung der B-Lymphozyten in der Milz des Tieres kommt, kann man diese aus dem entnommenen Organ separieren. Aufgrund der deutlich begrenzten Lebenszeit dieser Zellen, verursacht durch den programmierten Zelltod aller tierischen Zellen, ist es notwendig die B-Zellen mit Myelomzellen, welche ein unbegrenztes Wachstum aufweisen, zu fusionieren. Somit entsteht eine Hybridomzelle, die einerseits die Eigenschaft der B-Zellen spezifische Antikörper zu produzieren aufweist und andererseits die Besonderheit der Myelomzelle besitzt, sich der Apoptose zu entziehen und fortlaufend zu teilen [35-37]

Da es sich bei den hergestellten Antikörpern jedoch um murine Antikörper, also Antikörper der Maus, handelt, muss man diese für den therapeutischen Einsatz vorerst noch genetisch modifizieren, damit das menschliche Immunsystem nicht gegen die fremden Antikörper der Maus reagiert.

1.4.2 Monoklonale Antikörper in der Therapie von Morbus Crohn

1999 wurde Infliximab in der Europäischen Union als erstes Biologikum zur Therapie von Morbus Crohn zugelassen. Es handelt sich dabei um einen Antikörper, der mit hoher Affinität an das Zytokin Tumornekrosefaktor-alpha bindet, seine proinflammatorische Wirkung unterdrücken und somit zur gewünschten Immunsuppression führt. Häufige Nebenwirkung sind unter anderem Infektionserkrankungen, Infusionsreaktion sowie Kopf- und Bauchschmerzen. Selten kann es durch die Gabe von Infliximab auch zu schweren Erkrankung wie etwa Malignome oder schwere Infektionen kommen. Bei Patientinnen oder Patienten, die an einer schweren Infektionskrankheit oder an einer moderaten bis

schweren Herzinsuffizienz leiden, ist eine Therapie mit Infliximab kontraindiziert. [33, 38, 39]

Ein weiterer TNF-alpha-Inhibitor, Adalimumab, erhielt 2003 seine Erstzulassung zur Therapie des Morbus Crohn in der EU. Im Gegensatz zum intravenös verabreichten Antikörper Infliximab, wird Adalimumab subkutan appliziert und kann somit, neben den oben erwähnten Nebenwirkungen, vermehrt zu unerwünschten Hautreaktionen führen. Weiters gelten auch für Adalimumab dieselben Kontraindikationen wie für Infliximab. [33, 40, 41]

Der Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab erhielt seine EU-Zulassung für die Therapie von Morbus Crohn im Jahr 2014. Durch die Bindung an das alpha4-beta7-Integrin kommt es zur Verminderten Ausschüttung von T-Gedächtniszellen aus dem Blut ins Darmgewebe. Es kann sowohl intravenös als auch subkutan verabreicht werden. Häufig treten nach der Gabe Kopf-, Gelenks- und Rückenschmerzen, Fieber, Müdigkeit, sowie respiratorische oder gastrointestinale Beschwerden auf. Kontraindikationen sind unter anderem schwere Infektionskrankheiten. Aufgrund eines Mangels an Langzeitstudien hinsichtlich der Langzeitfolgen von Vedolizumab, kann noch keine Aussage getroffen werden, ob auch bei diesem Medikament ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Malignomen und schwerwiegenden Infektionen besteht. [33, 42, 43]

2016 wurde schlussendlich der monoklonale Antikörper Ustekinumab zur Behandlung der Crohn-Krankheit in der EU zugelassen. Es handelt sich hierbei um einen Interleukin-Inhibitor, der die proinflammatorischen Interleukine IL-12 und IL-23 unterdrückt und somit zur Immunsuppression führt. Auch hier kann es vermehrt zu respiratorischen Infekten, Kopf- und Rückenschmerzen, Myalgien und Hautreaktion im Bereich der Einstichstelle kommen. Eine Gabe von Ustekinumab ist in erster Linie bei vorliegendem Infekt oder, wie bei allen Medikamenten, bei Unverträglichkeit kontraindiziert. [33, 44, 45]

2 Methoden

Ziel der Arbeit ist es einerseits einen Überblick über die aktuelle Studienlage hinsichtlich monoklonaler Antikörper und deren Einsatz bei Morbus Crohn zu verschaffen und andererseits die Forschungsfrage „Welche Themen rund um monoklonale Antikörper und ihr Einsatz bei Morbus Crohn werden derzeit heiß diskutiert“ zu beantworten. Hierfür wurde eine ausführliche Literaturrecherche in der Meta-Datenbank PubMed durchgeführt. Für die Literatursuche wurden folgende Suchbegriffe im vorhinein definiert und anschließend verwendet: (“morbus crohn” OR “crohn’s disease” OR crohn’s) AND (“monoclonal antibody” OR antibody OR “antibody treatment” OR “antibody therapy” OR “antibody therapeutics” OR “monoclonal antibody treatment” OR “monoclonal antibody therapy” OR “monoclonal antibody therapeutics”). Anschließend wurde der Suchzeitraum auf 01.01.2015 bis 16.09.2021 beschränkt und alle Ergebnisse außerhalb des definierten Zeitraums exkludiert. Weiters wurde der Filter „Clinical trials“ angewendet, um nur die klinischen Studien in die Recherche zu inkludieren, und alle weiteren „article types“ exkludiert. Basierend auf den bereits erwähnten Suchbegriffen, dem vorgegebenen Zeitraum und dem alleinigen Inkludieren von klinischen Studien, wurden insgesamt 184 passende Arbeiten gefunden. Anschließend wurden diese Arbeiten nach der Anzahl der Zitierungen gereiht und die zehn Arbeiten mit den meisten Zitierungen zur Beantwortung der Forschungsfrage herangezogen und analysiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Inhalt der jeweiligen Arbeit zur Beantwortung der Forschungsfrage relevant ist, weshalb einige Arbeiten exkludiert wurden, die sich nicht mit dem Einsatz monoklonaler Antikörper bei Morbus Crohn beschäftigten.

3 Ergebnisse

Im nachfolgenden Teil werden die Ergebnisse der Literaturrecherche wiedergegeben, indem jeweils die Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der einzelnen Studien zusammengefasst werden. Es wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

3.1 Studie 1 – “Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease” – Feagan et al.

Im Rahmen dieser Arbeit, erschienen im Jahr 2016 im Journal „New England Journal of Medicine“, wurde der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Ustekinumab in der Remissionsinduktion und dem Remissionserhalt bei Patienten mit Morbus Crohn überprüft. [46]

In dieser randomisierten klinischen Doppelblindstudie wurde Patienten entweder eine einmalige intravenöse (i.v.) Dosis Ustekinumab (eine Gruppe mit 130mg Ustekinumab i.v. und eine Gruppe mit etwa 6mg Ustekinumab i.v. pro Kilogramm Körpergewicht) oder ein Placebo-Präparat verabreicht. Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter, die seit mindestens drei Monaten an Morbus Crohn litten und einen CDAI-Score von 220 bis 450 Punkten hatten, wurden in die Induktionsstudien aufgenommen. Zur Überprüfung der Remissionsinduktion wurde die UNITI-1-Studie mit 741 Patienten besetzt, bei denen eine Therapie mit TNF-Inhibitoren erfolglos blieb oder zu viele Nebenwirkungen verursachte, und die UNITI-2-Studie mit 628 Patienten besetzt, bei denen eine Therapie mit Immunsuppressiva oder Glukokortikoiden erfolglos blieb oder zu viele Nebenwirkungen verursachte. Der primäre Endpunkt der UNITI-1 und UNITI-2-Studien war eine klinische Besserung zum Zeitpunkt der sechsten Woche, welche durch eine Abnahme des CDAI-Score von über 100 Punkten oder dem Erreichen eines CDAI-Score unter 150 Punkten definiert wurde. [46]

Patienten der UNITI-1 und UNITI-2-Studie, die nach acht Wochen Anzeichen einer Remission zeigten, wurden anschließend in die IM-UNITI-Studie, zur Überprüfung der Wirksamkeit von Ustekinumab hinsichtlich des Remissionserhalts, eingeschlossen.

Insgesamt wurden hierbei 397 Patienten inkludiert, welche entweder alle acht oder zwölf Wochen eine subkutane Injektion von 90mg Ustekinumab oder ein Placebo-Präparat erhielten. Der primäre Endpunkt dieser Phase war eine Remission zum Zeitpunkt der Woche 44, welche durch einen CDAI-Score unter 150 Punkten definiert wurde. [46]

Die Ansprechraten in Woche sechs bei Patienten, die Ustekinumab intravenös in einer Dosis von entweder 130 mg oder ungefähr 6 mg pro Kilogramm erhielten, waren signifikant höher als die Raten bei Patienten, die Placebo erhielten (in UNITI-1 34,3 %, 33,7 % und 21,5 % mit $P \leq 0,003$ für beide Vergleiche mit Placebo; in UNITI-2 51,7 %, 55,5 % und 28,7 % mit $P < 0,001$ für beide Dosierungen). In den Gruppen, die Ustekinumab-Erhaltungsdosen alle acht oder zwölf Wochen erhielten, waren 53,1 % bzw. 48,8 % in Woche 44 in Remission, verglichen mit 35,9 % derjenigen, die Placebo erhielten ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,04$). Innerhalb jeder Studie waren die Nebenwirkungsraten in den Behandlungsgruppen ähnlich.[46]

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn zeigten diejenigen, die Ustekinumab intravenös erhielten, eine signifikant höhere Ansprechrate als diejenigen, die Placebo erhielten. Subkutanes Ustekinumab hielt die Remission bei Patienten aufrecht, die klinisch auf die Induktionstherapie ansprachen.[46]

3.2 Studie 2 – “Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study” – Feagan et al.

In dieser Arbeit, erschienen im Jahr 2017 im Journal „Lancet“, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Interleukin-23-Inhibitors Risankizumab, ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen die p19-Untereinheit des Interleukins 23 richtet, in der Remissionsinduktion bei Morbus Crohn überprüft. [47]

In dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-2-Studie wurden Patienten an 36 Referenzzentren in Nordamerika, Europa und Südostasien aufgenommen. Geeignete Patienten waren 18–75 Jahre alt, mit einer Diagnose von Morbus Crohn seit mindestens drei Monaten, die beim Screening als mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn bewertet wurde, definiert als ein Morbus Crohn mit einem CDAI-Score von 220–

450 Punkten, mit Schleimhautgeschwüren im Ileum oder Dickdarm oder beidem und ein endoskopischer Schweregrad von Morbus Crohn, erhoben mittels „Crohn's disease index of severity“ (CDEIS), von mindestens 7 (≥ 4 für Patienten mit isolierter Ileitis) bei der Ileokoloskopie, bewertet durch ein maskiertes zentrales Lesegerät. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 unter Verwendung eines Interactive-Response-Systems, einem doppelblinden Prüfprodukt, randomisiert und nach vorheriger Exposition gegenüber TNF-Antagonisten stratifiziert (ja vs. nein). Die Patientinnen erhielten entweder intravenös 200 mg Risankizumab, 600 mg Risankizumab oder ein Placebo-Präparat in den Wochen null, vier und acht. Der primäre Endpunkt der Studie war eine klinische Remission (CDAI-Score < 150 Punkte) in Woche zwölf. Die Sicherheit wurde bei Patienten bewertet, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. [47]

Zwischen März 2014 und September 2015 wurden 213 Patienten gescreent und 121 Patienten randomisiert. Zu Studienbeginn waren 113 Patienten (93 %) zuvor mit mindestens einem Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten behandelt worden (was bei 96 [79 %] versagt hatte). In Woche zwölf hatten 25 (31 %) von 82 Risankizumab-Patienten (41 Patienten erhielten 200-mg- und 41 Patienten in 600-mg Risankizumab) eine klinische Remission gegenüber sechs (15 %) von 39 Placebo-Patienten (15,0 %, 95 % KI 0,1 bis 30,1; $p = 0,0489$). Zehn (24 %) von 41 Patienten, die 200 mg Risankizumab erhielten, hatten eine klinische Remission (9,0 %, $- 8,3$ bis $26,2$; $p = 0,31$) und 15 (37 %) von 41, die 600 mg erhielten Dosis (20,9 %, $2,6$ bis $39,2$; $p = 0,0252$). 95 (79 %) Patienten hatten unerwünschte Ereignisse (32 in der Placebogruppe, 32 randomisiert auf 200 mg Risankizumab, 31 randomisiert auf 600 mg Risankizumab). 18 Patienten hatten schwere unerwünschte Ereignisse (neun in der Placebogruppe, sechs in der 200mg-Gruppe, drei in der 600mg-Gruppe). 24 Patienten hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (zwölf in der Placebogruppe, neun in der 200mg-Gruppe, drei in der 600mg-Gruppe). Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit und die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war eine Verschlechterung des zugrunde liegenden Morbus Crohn. Es traten keine Todesfälle auf. [47]

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Risankizumab bei der Induktion einer klinischen Remission bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn wirksamer als ein Placebo-Präparat war. Daher könnte die selektive Blockade von Interleukin-23 über die Hemmung der p19-Untereinheit ein praktikabler therapeutischer Ansatz bei Morbus Crohn sein.[47]

3.3 Studie 3 – “Early combined immunosuppression for the management of Crohn’s disease (REACT): a cluster randomized controlled trial” – Khanna et al.

Die Arbeit von Khanna et al., erschienen im Jahr 2015 im Journal „Lancet“, vergleicht die Wirksamkeit einer frühzeitigen Kombinationstherapie („early combined immunosuppression“, ECI), aus Glukokortikoiden mit Biologika und Azathioprin oder Methotrexat, deren Gabe nach dem Prinzip eines Algorithmus erfolgt (der Algorithmus ist aus Urheberrechtsgründen in dieser Diplomarbeit nicht einsehbar), mit der Wirksamkeit des herkömmlichen therapeutischen Managements von Morbus Crohn. [48]

In diese randomisierte, kontrollierte Open-Label-Clusterstudie (Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment, REACT) wurden Crohn-Patienten mehrerer gastroenterologischen Gemeinschaftspraxen aus Belgien und Kanada eingeschlossen. Diese Praxen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 entweder der ECI-Gruppe oder der Gruppe mit dem konventionellen Management zugeordnet. Die computergenerierte Randomisierung wurde nach Land und Praxisgröße minimiert. Bis zu 60 konsekutive erwachsene Patienten wurden in Praxen untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die 18 Jahre oder älter waren und nachweislich an Morbus Crohn litten, wobei die Patienten unabhängig von der Krankheitsaktivität oder bestehenden Morbus-Crohn-Behandlungen eingeschlossen wurden. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in Kortikosteroid-freier Remission (Harvey-Bradshaw-Index-Score ≤ 4) nach 12 Monaten. [48]

Die Studie fand zwischen dem 15. März 2010 und dem 1. Oktober 2013 statt. Von den 60 untersuchten Praxen wurden 41 nach dem Zufallsprinzip entweder der ECI (n=22) oder der konventionellen Behandlung (n=19) zugeordnet. Zwei Praxen (eine in jeder Gruppe) wurden wegen unzureichender Ressourcen ausgeschlossen. 921 (85 %) der 1084 Patienten in ECI-Praxen und 806 (90 %) von 898 Patienten in konventionellen Behandlungspraxen beendeten die 12-monatige Nachbeobachtung und wurden in eine Intention-to-treat-Analyse aufgenommen. Die 12-Monats-Remissionsraten auf Praxisebene waren bei ECI und konventionellen Behandlungspraktiken ähnlich (66,0 % und 61,9 %; angepasste Differenz 2,5 %, 95 % KI $-5,2$ % bis $10,2$ %, $p=0,5169$). Die zusammengesetzte 24-Monats-Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf Patientenebene, definiert als Auftreten von Operationen, Krankenhauseinweisungen oder schwerwiegenden

krankheitsbedingten Komplikationen, war in ECI-Praxen niedriger als in konventionellen Behandlungspraxen (27,7 % und 35,1 %, absolute Differenz [AD] 7,3 %, Hazard Ratio [HR]: 0,73, 95 % KI 0,62 bis 0,86, p=0,0003). Es gab keine Unterschiede bei schwerwiegenden arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen. [48]

Obwohl die ECI nicht wirksamer war als die konventionelle Behandlung zur Kontrolle der Symptome von Morbus Crohn, war das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ergebnisse geringer. ECI war nicht mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse oder Mortalität verbunden.[48]

3.4 Studie 4 – A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients with Moderate-to-Severe Crohn’s Disease – Targan et al.

In der folgenden Arbeit, erschienen im Jahr 2016 im Journal „American Journal of Gastroenterology“, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brodalumab, einem humanen monoklonalen Anti-Interleukin-17-Rezeptor-Antikörper, bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn untersucht. [49]

In dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-2-Studie wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn und Anzeichen einer aktiven Entzündung inkludiert. Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1:1:1 randomisiert und erhielten Brodalumab (210mg, 350mg oder 700mg zu Studienbeginn und in Woche vier) oder ein Placebo-Präparat. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche sechs eine Remission, definiert durch einen CDAI-Score \leq 150 Punkten, erreichten. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des CDAI-Scores (Reduktion um \geq 100 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) in Woche sechs und die Veränderung des CDAI-Scores gegenüber dem Ausgangswert in Woche sechs. [49]

Die Studie wurde aufgrund eines Ungleichgewichts bei der Verschlechterung der Erkrankung in den aktiven Behandlungsgruppen vorzeitig abgebrochen. Zum Zeitpunkt der Beendigung waren 130 Patienten randomisiert worden. In Woche sechs betragen die Remissionsraten 3 % (210 mg), 15 % (350 mg), 9 % (700 mg) und 3 % (Placebo) und eine CDAI-Reaktion trat bei 16 % (210 mg), 27 % (350 mg), 15 % (700 mg) und 13 % (Placebo) der Patienten auf. Die mittlere Veränderung des CDAI in Woche sechs betrug -

8,7 (95,3) (210 mg), - 35,4 (105,6) (350 mg), - 0,6 (105,9) (700 mg) und -28,2 (86,0) (Placebo). Abgesehen von der Verschlechterung des Morbus Crohn war die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen in allen Behandlungsgruppen ähnlich.[49]

Die Behandlung mit Brodalumab führte bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn zu einer überproportionalen Anzahl von Fällen einer Verschlechterung des Krankheitszustandes und ergab keinen Hinweis auf eine bedeutsame Wirksamkeit. [49]

3.5 Studie 5 – “The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn’s disease” – Castele et al.

Im Rahmen dieser Studie, erschienen im Jahr 2015 im Journal „Gut“, wurde die klinische Relevanz von Antikörpern gegen Infliximab (ATI) in Patienten mit angemessenen Infliximab-Konzentrationen im Serum untersucht. [50]

Hierfür wurden in einer Beobachtungsstudie 1487 -Serumproben von 483 Patienten mit Morbus Crohn, die an vier klinischen Studien zur Infliximab-Erhaltungstherapie teilnahmen, mit einem Fluid-Phase-Mobility-Shift-Assay analysiert. Die Infliximab- und ATI-Konzentrationen, die für eine Remission sprechen (Remission hier definiert als eine C-reaktive Proteinkonzentration von ≤ 5 mg/l) wurden durch charakteristische Grenzwertoptimierungskurven, sogenannte ROC-Kurven, bestimmt. Ein multivariablen Regressionsmodell bewertete diese Faktoren als unabhängige Prädiktoren für eine Remission. [50]

Basierend auf der Analyse von 1487 Proben hatten 77,1 % der Patienten nachweisbare und 22,9 % nicht nachweisbare Infliximab-Konzentrationen, von denen 9,5 % bzw. 71,8 % positiv für ATI waren. Eine Infliximab-Konzentration von $> 2,79$ $\mu\text{g/ml}$ (Fläche unter der Kurve (AUC) = 0,681; 95 % KI 0,632 bis 0,731) und eine ATI-Konzentration von $< 3,15$ U/ml (AUC = 0,632; 95 % KI 0,589 bis 0,676) waren mit einer Remission assoziiert. Multivariable Analysen zeigten, dass somit sowohl die Infliximab-Konzentration (OR 1,8; 95 % KI 1,3 bis 2,5; $p < 0,001$) als auch die ATI-Konzentration (OR 0,57; 95 % KI 0,39 bis 0,81; $p = 0,002$) unabhängige Prädiktoren für eine Remission waren. [50]

Die Entwicklung von ATI erhöht die Wahrscheinlichkeit einer aktiven Erkrankung, selbst bei niedrigen ATI-Konzentrationen und dem Vorhandensein einer therapeutischen Infliximab-Konzentration. Die Ergebnisse dieser Studie legen somit nahe, dass Strategien zur Verhinderung der ATI-Bildung, einschließlich therapeutischer Arzneimittelüberwachung mit selektiver Infliximab-Dosisintensivierung, erforderlich sind. [50]

3.6 Studie 6 – “Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease: a Phase 2a Study” – Sands et al.

In dieser Arbeit, erschienen im Jahr 2017 im Journal „Gastroenterology“, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des Interleukin-23-Inhibitors MEDI2070 in der Behandlung von Morbus Crohn untersucht. [51]

Im Rahmen dieser doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 119 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Morbus Crohn, bei der die Behandlung mit Antagonisten des Tumornekrosefaktors (TNF) fehlschlug, wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis von 1:1 den Gruppen zugeteilt, denen entweder MEDI2070 (700 mg) oder ein Placebo-Präparat intravenös in den Wochen null und vier verabreicht wurde. Anschließend erhielten die Patienten unverblindet MEDI2070 (210 mg) subkutan alle vier Wochen von Woche zwölf weg bis zur Woche 112. Der Crohns-Disease-Activity-Index (CDAI) wurde verwendet, um die Krankheitsaktivität zu messen. [51]

Der primäre Endpunkt, das klinische Ansprechen (entweder eine Abnahme des CDAI-Scores um 100 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder eine klinische Remission, definiert als CDAI-Score unter 150 Punkten) trat in Woche 8 bei 49,2 % der Patienten auf, die MEDI2070 erhielten (n = 59), verglichen mit 26,7 % in der Placebo-Gruppe (n=60; absoluter Unterschied, 22,5 %; 95 % KI, 5,6 %–39,5 %, p=0,010). Ein klinisches Ansprechen trat in Woche 24 bei 53,8 % der Patienten auf, die weiterhin unverblindet MEDI2070 erhielten, und bei 57,7 % der Patienten, die während der doppelblinden Phase das Placebo-Präparat und danach unverblindet MEDI2070 erhalten hatten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. In Patienten mit höherer Baseline-Serumkonzentration von IL22, einem Zytokin, dessen Expression durch IL23

induziert wird, war die Ansprechrate auf MEDI2070 im Vergleich zum Placebo-Präparat deutlich erhöht. [51]

Diese Phase-2a-Studie zeigte, dass bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, bei denen die Behandlung mit TNF-Antagonisten fehlgeschlagen war, eine 8- und 24-wöchige Behandlung mit MEDI2070 mit einer klinischen Besserung verbunden war. [51]

3.7 Studie 7 – “Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease” – Loftus et al.

Den Ergebnissen der Literaturrecherche zufolge ist die Arbeit „Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn’s Disease“ von Vermeire S. et al, erschienen im Jahr 2017 im Journal „Journal of Crohn’s and Colitis“, jene Arbeit, die am siebenthäufigsten zitiert wurde. Da es sich bei dieser Arbeit jedoch um eine Analyse der, damals noch nicht abgeschlossenen, GEMINI-LongTermSafety(LTS)-Studie handelte, wird nun die Arbeit, welche die Ergebnisse der abgeschlossenen GEMINI-LTS-Studie aus dem Jahr 2020 beschreibt, vorgestellt.

In dieser offenen Phase-3-Studie „GEMINI LTS“, begonnen im Jahr 2009, wurden Patienten mit Colitis ulcerosa (UC) oder Morbus Crohn (CD) aus vergangenen klinischen Studien sowie Vedolizumab-naive Patienten aufgenommen. Ziel war es, die Langzeitsicherheit des monoklonalen Antikörpers Vedolizumab zu bewerten. Zu den explorativen Endpunkten der Studie zählten die Wirksamkeit des Medikaments und patientenberichtete Ergebnisse. [52]

Die Patienten (UC, n = 894; CD, n = 1349) erhielten Vedolizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen. Die mediane kumulative Exposition betrug 42,4 Monate für UC und 31,5 Monate für CD. Über einen Zeitraum von 8 Jahren traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei 93 % (UC) und 96 % (CD) der Patienten auf, wobei Exazerbationen von UC (36 %) und MC (35 %) am häufigsten waren. Schwerwiegende UE wurden bei 31 % (UC) und 41 % (CD) der Patienten berichtet. Ein Absetzen von Vedolizumab aufgrund von UE trat bei 15 % (UC) und 17 % (CD) der Patienten auf. Es gab keine neuen Tendenzen für Infektionen, Malignome, infusionsbedingte Reaktionen oder hepatische Ereignisse und keine Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie. Von den zehn Todesfällen (UC, n = 4;

CD, n = 6) wurden zwei von lokalen Ermittlern als arzneimittelbedingt eingestuft (West-Nil-Virus-Infektions-assoziierte Enzephalitis und hepatozelluläres Karzinom). Kontinuierliches Vedolizumab hielt das klinische Ansprechen langfristig aufrecht, mit 33 % (UC) und 28 % (CD) der Patienten in klinischer Remission nach 400 Behandlungswochen. [52]

Die Ergebnisse der Studie belegen, dass Vedolizumab ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil ohne unerwartete oder neue Sicherheitsbedenken aufweist, und unterstützen die langfristige Anwendung von Vedolizumab in Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. [52]

3.8 Studie 8 – “Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, or Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn’s Disease” – D’Haens et al.

In dieser Arbeit, erschienen im Jahr 2018 im Journal „Gastroenterology“, wurde untersucht, ob die therapeutische Arzneimittelüberwachung (TDM) zur Aufrechterhaltung der Serumspiegel von Infliximab über 3 µg/ml zu höheren klinischen und endoskopischen Remissionsraten führte als eine alleinige Dosisanpassung basierend auf den Symptomen der Patienten. [53]

Im Rahmen dieser doppelblinden, randomisierten Kontroll-Studie, wurden 122 Patienten inkludiert, die von Juli 2012 bis September 2015 an 27 Zentren in Europa eine Induktionsbehandlung mit Infliximab in Kombination mit einem Immunsuppressivum erhielten. Die rekrutierten Patienten waren Erwachsene mit aktiver luminaler CD, die gegenüber Biologika naiv waren und bei denen der Beginn einer Anti-TNF-Therapie indiziert war. In Woche 14 der Behandlung wurden die Patienten im Verhältnis von 1:1:1 randomisiert und den folgenden drei Gruppen zugeteilt: Infliximab-Dosiserhöhungen (maximal 2) in Schritten von 2,5 mg/kg basierend auf klinischen Symptomen und Biomarker-Analyse und/oder Infliximab-Serumkonzentrationen (DIS1-Gruppe); Dosiserhöhung von 5 auf 10 mg/kg basierend auf den gleichen Kriterien (DIS2-Gruppe); Dosiserhöhung auf 10 mg/kg allein aufgrund klinischer Symptome (Kontrollen). Die CDAI-Scores der Patienten, die C-reaktiven Proteinspiegel, die Stuhlspiegel von

Calprotectin und die Serumkonzentrationen von Infliximab wurden zu Studienbeginn und in den Wochen zwei, vier, sechs, zwölf und 14 der Behandlung und wurden danach bis zur 54. Woche alle vier Wochen bestimmt. Der primäre Endpunkt war eine anhaltende Kortikosteroid-freie klinische Remission (CDAI-Score < 150 Punkte) von Woche 22 bis 54 und ein Fehlen von Darmulzerationen zum Zeitpunkt der Woche 54. [53]

Der primäre Endpunkt wurde von 15/45 Patienten (33 %) in der DIS1-Gruppe, 10/37 Patienten (27 %) in der DIS2-Gruppe und 16/40 Patienten (40 %) in der Kontrollgruppe erreicht ($p = 0,50$). [53]

Die Ergebnisse dieser prospektiven, randomisierten Studie zeigten, dass eine Erhöhung der Infliximab-Dosis basierend auf einer Kombination von Symptomen, Biomarkern und Wirkstoffkonzentrationen im Serum, im Vergleich zu einer Erhöhung der Dosis basierend auf den Symptomen allein, zu keinem größeren Anteil an Patienten in Kortikosteroid-freier klinischer Remission führte. [53]

3.9 Studie 9 – “Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn’s disease: A prospective, randomized trial” – Matsumoto et al.

In dieser Arbeit, erschienen im Jahr 2016 im Journal „Journal of Crohn’s and Colitis“, wurde die Wirksamkeit von Adalimumab mit und ohne Azathioprin bei Patienten mit aktivem Morbus Crohn, die gegenüber Biologika und Thiopurinen naiv waren, untersucht. [54]

Die Patienten wurden randomisiert und einer subkutanen Verabreichung von Adalimumab (Monotherapie-Gruppe) oder genau dem gleichen Schema von Adalimumab mit Azathioprin (25–100 mg täglich; Kombinationsgruppe) über 52 Wochen zugeteilt. Der primäre Endpunkt war die klinische Remission in Woche 26. Weiters wurde auch der Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease (SES-CD) vor der Therapie und in den Wochen 26 und 52 erhoben. [54]

Insgesamt 176 Patienten wurden randomisiert und entweder der Monotherapiegruppe (n=85) oder der Kombinationsgruppe (n=91) zugeteilt. Achtzehn Patienten (21,2 %) aus der Monotherapiegruppe und sieben Patienten (7,7 %) aus der Kombinationsgruppe schieden aufgrund einer aktiven Erkrankung aus, während 15 Patienten (16,5 %) aus der

Kombinationsgruppe und ein Patient (1,2 %) aus der Monotherapiegruppe aufgrund Medikament-assoziierten Nebenwirkungen aus der Behandlung ausschieden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Remissionsrate in Woche 26 zwischen der Monotherapiegruppe und der Kombinationsgruppe (71,8 % vs. 68,1 %; OR 0,84, $p = 0,63$). Die Rate der endoskopischen Besserung in Woche 26 war signifikant höher in der Kombinationsgruppe (84,2 %, $n = 57$) als in der Monotherapiegruppe (63,8 %, $n = 58$) ($p = 0,019$). [54]

Die klinische Wirksamkeit einer Kombination aus Adalimumab und Azathioprin in Woche 26 unterschied sich nicht von der einer Adalimumab-Monotherapie bei Patienten mit Morbus Crohn, die zuvor naiv gegenüber beiden Medikamenten waren. [54]

3.10 Studie 10 – “Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naive to or who have failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy” – Sands et al.

Ziel dieser Studie, veröffentlicht im Jahr 2017 im Journal „Inflammatory Bowel Disease“, war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Induktions- und Erhaltungstherapie mit Vedolizumab bei Patienten zu charakterisieren, die für eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten naiv waren (TNF-naiv) oder die die Behandlung mit einem TNF- α -Antagonisten aufgrund von unzureichendem Ansprechen oder Ansprechverlust bzw. Intoleranz (gemeinsam als Population mit TNF-Versagen klassifiziert) abbrechen mussten. [55]

Post-hoc-Analysen der Wirksamkeitsdaten von 516 TNF-naiven und 960 TNF-versagenden Patienten aus den GEMINI 2- und GEMINI 3-Studien wurden in den Wochen sechs, zehn und 52 ausgewertet und bezogen sich auf eine klinische Remission (CDAI-Score < 150 Punkten), verbessertes klinisches Ansprechen (Abnahme des CDAI-Scores um 100 Punkte gegenüber dem Ausgangswert), dauerhafte klinische Remission (Remission bei 80% der Besuche) und Kortikosteroid-freie Remission. [55]

Unter den Patienten, die in Woche sechs auf die Vedolizumab-Induktion ansprachen, waren 48,9 % der TNF-naiven Patienten und 27,7 % der Patienten mit TNF-Versagen in Woche 52 unter Vedolizumab in Remission (gegenüber 26,8 % bzw. 12,8 % mit Placebo-Präparat). [55]

Die Ergebnisse zeigten, dass Vedolizumab eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber dem Placebo-Präparat aufwies, unabhängig von der Vorgeschichte der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten. Insgesamt waren die Ansprech- und Remissionsraten bei Patienten, die Vedolizumab als erstes Biologikum erhielten, numerisch höher als bei Patienten, bei denen ein TNF-Versagen in der Vorgeschichte aufgetreten war. [55]

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde untersucht, womit sich die aktuellen Top-Publikationen rund um das Thema „monoklonale Antikörper und Morbus Crohn“ beschäftigen und welche Ergebnisse diese Arbeiten liefern. Hierbei wurde der Fokus auf die klinischen Studien der letzten fünf Jahre gelegt. Weitere Details zum Ablauf der Literaturrecherche ist dem Kapitel „Methoden“ zu entnehmen.

Im Vordergrund der derzeitigen Forschung liegen vor allem Untersuchungen der aktuell zum Einsatz kommenden monoklonalen Antikörper hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit. [46, 47, 49, 51, 52, 55] Eine Gemeinsamkeit dieser Arbeiten waren unter anderem die Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv, wie etwa eine bestimmte Altersgruppe, eine Mindestdauer für das Bestehen der Diagnose „Morbus Crohn“ und ein vordefinierter CDAI-Punktwert. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen Arbeiten bestand im Zeitpunkt der Beurteilung der Remission. So wurde bei der Untersuchung des monoklonalen Antikörpers Ustekinumab in der UNITI-1- und UNITI-2-Studie [46] die klinische Remission nach sechs Wochen beurteilt und bei Untersuchung des Wirkstoffes Risankizumab [47] fand die Beurteilung der Remission erst nach zwölf Wochen statt. Hier ist durchaus zu berücksichtigen, dass sich der zu erwartende Remissionseintritt auch nach der Art des Wirkstoffes richtet und nicht zwangsläufig vom Studiendesign abhängen muss. Weiters wurde in den meisten Arbeiten eine klinische Remission durch einen bestimmten CDAI-Punktwert vordefiniert. In der Arbeit von Khanna et al. [48] wurde der Harvey-Bradshaw-Index-Score zur Beurteilung der klinischen Remission herangezogen. Diese Tatsache erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der unterschiedlichen Arbeiten.

Hinsichtlich der Studiendauer konnte man innerhalb der untersuchten Arbeiten eine große Diskrepanz feststellen. So wurde etwa die klinische Studie zur Untersuchung des monoklonalen Antikörpers Brodalumab [49] nach bereits elf Monaten vorzeitig abgebrochen, wohingegen die klinische Langzeitstudie zu Vedolizumab [52] sich über mehr als acht Jahre erstreckte. Auch variierte die Anzahl der Studienteilnehmer zwischen einem Wert von $n=119$ [51] bis zu einem Höchstwert von $n=2243$ [52].

Weiters befassten sich die Untersuchungen der Top-Publikationen auch mit anderen Themen, wie etwa mit der Erstellung eines Algorithmus zur Behandlung eines Morbus Crohn mit Biologika [48]. Darüber hinaus wurde untersucht welche Hindernisse bei einer Behandlung mit dem Biologikum Infliximab auftreten können, darunter etwa die Bildung

von Antikörpern gegen das Biologikum und deren Relevanz [50]. Auch wurden unterschiedliche Strategien zur Dosierung der Medikamente [53] sowie der Vergleich einer Antikörper-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie aus Antikörper und weiteren Immunsuppressiva [54] untersucht.

Die Ergebnisse dieser Literaturrecherche sind mit Vorsicht zu genießen, da die Zuordnung einer Arbeit zur Kategorie „Top-Publikationen“ rein nach der Anzahl der Zitierungen erfolgte und hierbei nicht darauf geachtet wurde, wie lange eine Arbeit bereits veröffentlicht war. Einige Publikationen, die erst kürzlich erschienen sind, noch nicht häufig zitiert und somit exkludiert wurden, befassten sich mit durchaus relevanten Themen, wie etwa dem Einfluss einer Antikörpertherapie auf die Lebensqualität von Patienten mit Morbus Crohn [56] oder einem Vergleich zwischen einer Kombination aus chirurgischer Intervention zusammen mit der Gabe von monoklonalen Antikörpern und dem alleinigen Einsatz von monoklonalen Antikörpern [57].

Da die Kosten einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern erhebliche Ausmaße im vier- bis fünfstelligen Bereich annehmen können und die untersuchten Arbeiten sich damit nicht auseinandergesetzt haben, könnte der ökonomische Aspekt unter Umständen etwas weiter in den Vordergrund der Forschung der nächsten Jahre rücken.

Literaturverzeichnis

1. JE Bornstein, RM Steinhagen. „History of Crohn’s disease“. Crohn’s disease, basic principles Springer; 2015. S. 1-13.
2. DJ Mulder, AJ Noble, CJ Justinich, JM Duffin. „A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease“. J Crohns Colitis; 8; 2014. S. 341-348.
3. JB Kirsner. „Origins and directions of inflammatory bowel disease. Early studies of the „nonspecific“ inflammatory bowel disease.“. Kluwer Academic Publishers; 2001. S. 13-101.
4. Jensch H. Geschichte der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. „Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis“. 3 ed: Springer; 2019. S. 4-12.
5. HI Goldstein. „The history of regional enteritis (Saunders-Abercrombie-Crohn’s) ileitis“. Victor Robinson memorial volume, essays on history of medicine: Froben Press; 1948. S. 99-104.
6. AM Lichtarowicz, JF Mayberry. „Antoni Leśniowski and his contribution to regional enteritis (Crohn’s disease)“. J R Soc Med; 81;1988. S. 468-470.
7. BB Crohn, L Ginzburg, GD Oppenheimer. „Regional ileitis; pathological and clinical entity“. J Am Med Assoc 1932. S. 1323-1329.
8. H Pape, A Kurtz, S Silbernagel. Physiologie. 9 ed: Thieme; 2019. S. 477 - 567.
9. M Schünke, E Schulte, U Schumacher, M Voll, K Wesker. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 2 ed: Thieme; 2009.
10. W Huppelsberg. Kurzlehrbuch Physiologie. 1 ed: Thieme; 2003.
11. Behrends, et al. Duale Reihe Physiologie 1ed: Thieme 2009.
12. R Lüllmann-Rauch, E Asan. Taschenlehrbuch - Histologie. 6 ed: Thieme 2019. S. 452-481.
13. S Silbernagl, F Lang. Taschenatlas Pathophysiologie. 6 ed: Thieme; 2020. S. 182-183.
14. S Flynn, S Eisenstein. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. Surgical Clinics of North America; 99; 2019. S. 1051-1062.
15. NA Molodecky, IS Soon, DM Rabi, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.: Gastroenterology;142; 2012. S. 46-54.

16. MH Vatn, AK Sandvik. Inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*; 50:2015. S. 748-762.
17. Petritsch, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study.: *J Crohns Colitis*; 7; 2013. S. 58-69.
18. GP Ramos, KA Papadakis. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clinic Proc*; 94; 2019. S. 155-165.
19. S. Friedman, R. Blumberg. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen *Harrisons - Innere Medizin*. 19 ed: Thieme. S. 2392-2394.
20. L Antoni, S Nuding, J Wehkamp, et al. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*; 20(5); 2014. S. 1165-1179.
21. SC Bischoff, G Barbara, W Buurman, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*;14; 2014. S. 189.
22. B. Siegmund. Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis*. 3 ed: Springer; 2019. S. 52-63.
23. AN Hegazy, NR West, MJT Stubbington, et al. Circulating and tissue-resident CD4(+) T cells with reactivity to intestinal microbiota are abundant in healthy individuals and function is altered during inflammation.: *Gastroenterology*;153; 2017. S. 1320-1337.
24. M Reinhagen. Klinik des Morbus Crohn *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis*. 3 ed: Springer; 2019. S. 73-83.
25. G Herold, et al. *Innere Medizin*. Gerd Herold; 2020. S. 477-480.
26. A Ekbom, et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*; 336; 1990. S. 357-359.
27. A Ekbom, et al. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*; 67; 1991. S. 2015-2019.
28. T Jess, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*; 130; 2006. S. 1039-1046.
29. Friedman S., Blumberg R. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen *Harrisons - Innere Medizin*. 19 ed: Thieme. S. 2402-2403.
30. K Herrlinger. Labordiagnostik bei CED. *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis*. 3 ed: Springer; 2019. S. 139-143.
31. F Autschbach. Pathologie der CED. *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis*. 3 ed: Springer; 2019. S. 173-180.

32. J. Hoffmann. Grundprinzipien der CED-Behandlung. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis. 3 ed: Springer; 2019. S. 200-205.
33. J Hoffmann. Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in Klinik und Praxis. 3: Springer; 2019. S. 231-246.
34. G Köhler, C Milstein. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. . 256 ed: Nature; 1975. S. 495-497.
35. S Shirahata, et al. Cell hybridization, hybridomas, and human hybridomas. 57 ed: Methods in cell biology; 1998. S. 111-145.
36. S Cole, et al. Human monoclonal antibodies. 62 ed: Molecular and cellular biochemistry; 1984. S. 109-120.
37. M Clark, et al. Monoclonal antibodies derived from hybrid myelomas. 11(3) ed: La Ricerca in clinica e in laboratoria; 1981. S. 195-203.
38. Remicade: EPAR - Product information: European Medicines Agency 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf.
39. Infliximab: PharmaWiki; 2022 [Available from: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=infliximab>.
40. Humira: EPAR - Product information: European Medicines Agency; 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf.
41. Adalimumab: PharmaWiki; 2022 [Available from: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Adalimumab>.
42. Entyvio: EPAR - Product information: European Medicines Agency 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf.
43. Vedolizumab: PharmaWiki; 2022 [Available from: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Vedolizumab>.
44. Stelara: EPAR - Product information: European Medicines Agency; 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf.
45. Ustekinumab: PharmaWiki; 2022 [Available from: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ustekinumab>.
46. B Feagan, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med; 375; 2016. S. 1946-1960.

47. B Feagan, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*; 389; 2017. S. 1699-1709.
48. R Khanna, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*; 386; 2015. S. 1825-1834.
49. S Targan, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *American Journal of Gastroenterology*; 111; 2016. S. 1599-1607.
50. Castele, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*; 64; 2015. S. 1539-1545.
51. BE Sands, et al. Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: a Phase 2a Study. *Gastroenterology*; 153; 2017. S. 77-86.
52. Jr Loftus EV., et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 52; 2020. S. 1353-1365.
53. G D'Haens, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, or Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*; 154; 2018. S. 1343-1351.
54. T Matsumoto, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: A prospective, randomized trial. *Journal of Crohn's and Colitis*; 10; 2016. S. 1259-1266.
55. BE Sands, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naive to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflammatory Bowel Disease*; 23; 2017. S. 97-106.
56. C Taxonera, et al. Quality of life during one year of postoperative prophylactic drug therapy after intestinal resection in Crohn's patients: Results of the APPRECIA trial. *Digestive and Liver Disease*; 51; 2019. S. 529-535.
57. X Hao, et al. Laparoscopic bowel resection combined with infliximab treatment (LaRIC) versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised, controlled, open-label trial. *BMJ Open*; 16; 2020.