

Aus der Klinik für
Gastroenterologie und Endokrinologie
(komm. Direktor Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Elf Jahre klinische Erfahrung mit Infliximab bei chro-
nisch entzündlichen Darmerkrankungen
in Göttingen -
Eine retrospektive Studie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

Vorgelegt von
Vera Warnecke
aus Hannover

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Raddatz
II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann
III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. dent. R. Mausberg
Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2014

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung	6
1.1 Epidemiologie	6
1.2 Ätiologie	6
1.2.1 Umweltfaktoren	7
1.2.2 Genetik	8
1.3 Pathogenese	8
1.4 Pathologie und Befallsmuster	11
1.4.1 Morbus Crohn	11
1.4.2 Colitis ulcerosa	11
1.5 Klinik und Verlauf	12
1.5.1 Morbus Crohn	12
1.5.2 Colitis ulcerosa	13
1.6 Diagnostik	15
1.6.1 Labor	15
1.6.2 Bildgebende Verfahren	15
1.7 Therapie	17
1.8 Infliximab	19
1.8.1 Probleme der Infliximabtherapie	22
2 Fragestellung	25
3 Patienten und Methoden	27
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	27
3.2 Verabreichungsschema	27
3.3 Definitionen	28
3.4 Datenerfassung/statistische Analyse	31

4	Ergebnisteil	32
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	32
4.1.1	Geschlechterverteilung	32
4.1.2	Diagnose, Lokalisation der Erkrankung	32
4.1.3	Altersverteilung	34
4.1.4	Erkrankungsdauer bei der ersten Infliximabinfusion	34
4.1.5	Rauchverhalten	35
4.1.6	CRP-Level	36
4.2	Infliximabtherapie im Gesamtkollektiv	37
4.3	Nutzen der Therapie	38
4.4	Endoskopisches Ansprechen	39
4.5	Endoskopische Remission	40
4.5.1	Prädiktoren für die endoskopische Remission	41
4.5.1.1	Endoskopiebefund zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion	41
4.5.1.2	Geschlecht	42
4.5.1.3	Alter bei Erstdiagnose	43
4.5.1.4	Rauchverhalten	43
4.5.1.5	CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion	44
4.5.1.6	Nebenmedikationen zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion	45
4.5.1.7	Nebenmedikationen zum Zeitpunkt der Verlaufsendoskopie	46
4.6	Nebenmedikationen	47
4.7	Operationen unter Infliximabtherapie	49
4.8	Beendigung der Therapie	50
4.9	Sicherheit der Therapie	52

4.10	Prädiktoren für die primäre Resistenz	54
4.10.1	Diagnose	55
4.10.2	Geschlecht	55
4.10.3	Rauchverhalten	56
4.10.4	Alter bei Erstdiagnose	57
4.10.5	Erkrankungsdauer bei der ersten Infliximabinfusion	57
4.10.6	Befallsmuster	58
4.10.7	CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion	59
4.10.8	Nebenmedikation zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion	60
5	Diskussion	62
5.1	Bewertung der Zusammensetzung des Gesamtkollektivs	62
5.2	Nutzen der Therapie	65
5.3	Endoskopiebefunde	65
5.4	Endoskopische Remission	67
5.5	Bewertung der Nebenmedikation im Verlauf der Therapie	72
5.6	Operationen	73
5.7	Beendigung der Therapie	74
5.8	Sicherheit der Therapie	75
5.9	Prädiktoren für die primäre Resistenz	77
6	Zusammenfassung	81
7	Literaturverzeichnis	83

1 Einleitung

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zeichnen sich durch schubartig verlaufende Entzündungsreaktionen der Darmschleimhaut aus, die sich gewöhnlich an mehreren Stellen des Gastrointestinaltraktes manifestieren. Ihre wichtigsten Vertreter sind der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU).

1.1 Epidemiologie

Es bestehen regionale Unterschiede in der Häufigkeit chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten wurden in Nordeuropa, Großbritannien und Nordamerika beschrieben (Loftus 2004). In Mitteleuropa lässt sich eine Inzidenz von 6,3 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100.000 Einwohner für den MC und 11,4 pro 100.000 für die CU feststellen. Korrespondierend dazu überwiegt auch in Mitteleuropa die CU hinsichtlich der Inzidenz. 160–250 Krankheitsfälle stehen hier 120–200 an MC erkrankten Personen pro 100.000 Einwohner gegenüber. Die Tendenz ist stetig steigend. Beide Erkrankungen manifestieren sich vorwiegend bei jüngeren Patienten zwischen dem 15. und 34. Lebensjahr, wobei die höchste altersspezifische Inzidenz der CU um 5-10 Jahre später liegt als die des MC. Frauen sind geringfügig häufiger an MC erkrankt als Männer, während bei der CU ein umgekehrtes Verhältnis zu beobachten ist (Shivananda et al. 1996, Dignass et al. 2011, Hoffmann et al. 2008).

1.2 Ätiologie

Nach wie vor besteht Uneinigkeit hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese der CED. Es wird diskutiert, ob genetische Prädisposition, Umweltfaktoren und immunologische Dysregulation zu einer fehlerhaften Immunantwort des Darms und damit zum Krankheitsbild der CED führen.

1.2.1 Umweltfaktoren

Für eine pathogenetische Relevanz von Umweltfaktoren sprechen zum einen eine höhere Prävalenz in den westlichen Industrienationen, zum anderen eine erhöhte Prävalenz der Stadtbevölkerung relativ zur Landbevölkerung. Es wird angenommen, dass mit der urbanen Lebensweise assoziierte Faktoren wie Rauchen, Ernährung, Wohndichte, Chemikalienexposition sowie das Aufwachsen unter hygienischen Bedingungen eine höhere Prävalenz begünstigen (Hannauer 2006, Soon et al. 2012).

Der Zusammenhang zwischen Rauchen und CED gilt als bewiesen. Corrao et al. bestätigten 1998 ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für Raucher, an einem MC zu erkranken. Für ehemalige Raucher war das Risiko sogar noch 5 Jahre nach der Entwöhnung in Bezug auf Nichtraucher verdoppelt. Paradoxaerweise stellt sich der Zusammenhang zwischen Tabakexposition und der Entstehung einer CU kontrovers dar. Regelmäßiges Rauchen verringert das Risiko einer Erkrankung um die Hälfte. Ehemalige Raucher, die mehr als 11 Zigaretten pro Tag geraucht haben, erhöhen wiederum ihr Risiko, an einer CU zu erkranken auf das Vierfache (Lindberg et al. 1988, Bastida und Beltrán 2011).

Koutroubakis und Vlachonikolis bestätigten im Jahr 2000 ein zu 69 % geringeres Risiko, an einer CU zu erkranken für Patienten, die sich im Kindes- oder Jugendalter einer Appendektomie unterziehen mussten. Die gegenteilige Annahme für den MC gilt aufgrund konträrer Studienergebnisse als hypothetisch (Moleddecky und Kaplan 2010).

Eine Metaanalyse von Cornish et al. aus dem Jahr 2008 konnte aufführen, dass die regelmäßige Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen mit einem erhöhten Risiko, an einer CED zu erkranken, korreliert. Das erhöhte relative Risiko lag in etwa bei 1,5 sowohl für den MC als auch für die CU.

Obwohl eine direkte Kausalität zwischen CED und bestimmten Ernährungsgewohnheiten wie z.B. der gewohnheitsmäßige Verzehr von zucker- und fetthaltigen Nahrungsmitteln häufig untersucht wurde, gilt dieser Zusammenhang als nicht gesichert. Kindheitsfaktoren, die zur Prägung der Immunabwehr beitragen, wie das Aufwachsen unter unhygienischen Bedingungen oder das späte Abstillen scheinen das Risiko, an einer CED zu erkranken, zu vermindern (Moleddecky und Kaplan 2010, Klement et al. 2004).

Des Weiteren wird vermutet, dass die Infektion mit spezifischen Keimen wie z.B. *Mycobacterium paratuberculosis* oder anderen Mikroorganismen wie Salmonellen oder Campylobacter in der Entstehung der CED eine Rolle spielen könnte. Eindeutige Ergebnisse konnten jedoch in diversen Studien nicht erzielt werden (Moleddecky und Kaplan 2010).

1.2.2 Genetik

Eine erhöhte Inzidenz bei monozygoten Zwillingen und Verwandten 1. Grades deutet auf eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer CED hin (Halme et al. 2006). Der genetische Aspekt scheint jedoch bei dem MC eine größere Rolle zu spielen als bei der CU. In einer Zwillingsstudie von Spehlmann et al. aus dem Jahr 2008 lag die Konkordanzrate für monozygote Zwillinge bei 16 % für die CU und bei 35 % für den MC.

Ein Durchbruch war die Identifikation des CARD15-/NOD2-Gens auf Chromosom 16 im Jahr 1996. Variationen dieses Gens waren bei 43 % aller MC-Patienten nachweisbar. Die Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer der drei CARD15-Mutationen und einem frühen Erkrankungsbeginn, einem stenosierenden Verlauf und einem Befall des terminalen Ileums belegen einen Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp (Russel et al. 2004).

In genomweiten Kopplungsstudien wurden bereits 99 Suszeptibilitätsloci für die CED identifiziert. Einige waren mehr mit dem MC, andere mehr mit der CU sowie einige mit beiden Krankheitsentitäten assoziiert. Dies zeigt die polygenetische Natur beider Erkrankungen, deren Pathogenese aufgrund der überlappenden Suszeptibilitätsloci in einigen Teilen übereinstimmen könnte (Khor et al. 2011, Franke et al. 2010, Anderson et al. 2011).

1.3 Pathogenese

Bereits unter physiologischen Bedingungen ist das Immunsystem des Intestinaltraktes einer Vielzahl von Antigenen ausgesetzt. Es wird vermutet, dass bei Patienten mit CED ein Toleranzverlust gegenüber harmlosen Antigenen besteht. Das Zusammenspiel von genetischer Suszeptibilität und bestimmten Umwelteinflüssen scheint hier auslösender Faktor zu sein. Durch eine

Disbalance zwischen Immuntoleranz und Immunantwort und damit durch ein Überwiegen der proinflammatorischen Faktoren gegenüber den antiinflammatorischen Faktoren kommt es zu einer chronischen Aktivierung des mukosalen Immunsystems. Obwohl schon viele Regulationsstörungen des Immunsystems nachgewiesen wurden, bleibt die genaue Ursache noch Objekt der Forschung. Viele mögliche auslösende Faktoren wie die Infektion mit einem pathogenen Organismus, eine defekte epitheliale Barriere oder eine autoimmune Reaktion auf ein luminales oder mukosales Antigen werden diskutiert (Hendrickson et al. 2002).

Man nimmt an, dass der MC Folge einer starken TH-1-Zell-Aktivierung ist, die sich in einer gesteigerten Zytokinproduktion manifestiert. Viele immunohistologische Studien zeigen eine erhöhte Produktion von IL-12 durch intestinale Makrophagen (Bouma und Strober 2003). Wie auch IL-18, das von intestinalen Epithelzellen produziert wird und ebenso bei dem MC in erhöhter Konzentration vorliegt, ist IL-12 wesentlich an der TH-1-Entwicklung beteiligt (Mitsuyama 2006). Eine erhöhte TH-1-Lymphozyten-Konzentration mitsamt ihren proinflammatorischen Zytokinen wie IFN γ , TNF α und IL-2 in der intestinalen Mukosa sind die Folge. Zusätzlich ist die erhöhte Zytokinproduktion von TH-1-Zellen assoziiert mit T-bet, einem Transkriptionsfaktor aus der T-box-Familie, der die Produktion von IFN γ hochreguliert und gleichzeitig die Produktion von IL-5 und IL-4 (TH-2-Zytokine) unterdrückt (Hibi und Ogata 2006, Bouma und Strober 2003). Die erhöhte Konzentration der proinflammatorischen Zytokine hat unter anderem eine Proliferation von T-Zellen, eine Förderung der Leukozyteninfiltration und eine Hochregulation von Makrophagen zur Folge, die wiederum vermehrt Antigene präsentieren, phagozytieren, die lokale Synthese von Proteasen, Sauerstoffradikalen, Stickoxiden, Leukotrienen und Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF α) steigern und so unter anderem zu einer Gewebsschädigung führen. Ein unkontrollierbarer Entzündungskreislauf entsteht (Schreiber und Stange 1997).

Im Gegensatz zum MC sind die Pathogenese und die Bedeutung von Zytokinen bei der CU weniger gut verstanden. Es wird diskutiert, dass die Immunantwort TH-2 vermittelt sein könnte, da vor allem die TH-2-Zytokine IL-5 und IL-13 bei CU-Patienten stark erhöht sind. Dagegen spricht jedoch eine nicht erhöhte IL-4-Produktion, die bei einer TH-2-Zell-vermittelten Antwort zu erwarten wäre. Die CU ist assoziiert mit einer erhöhten Produktion von Autoantikörpern wie

pANCA und Antitropomyosin. Da TH-2-Lymphozyten relativ zu TH-1-Lymphozyten effektiver B-Zellen aktivieren, spricht dieser Aspekt für eine TH-2-vermittelte Antwort. Auch hier ist die Aktivität der Makrophagen gesteigert und trägt somit unter anderem zu einem entzündlichen Kreislauf bei (Bouma und Strober 2003).

TNF α scheint eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CED und vor allem des MC einzunehmen. TNF α stimuliert seine eigene Produktion durch Stimulation von TH-1 durch einen positiven Rückkopplungsmechanismus. Des Weiteren aktiviert TNF α endogene Matrix-Metalloproteinasen, die das Darmepithel schädigen, und führt zu einer Hochregulation von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1, VCAM-1 und E-Selectin mit der Folge einer gesteigerten entzündlichen Infiltration. TNF α vermittelt seine Wirkung auf zellulärer Ebene durch Bindung an die spezifischen Membranrezeptoren TNF-R1 und TNF-R2. Bindet TNF α an einen Rezeptor, kommt es zu einer Aktivierung von Kinasen und von NF κ B, der seinerseits die Transkription von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF α , IL-1, IL-6 und IL-12 hochreguliert und die Apoptose von T-Zellen hemmt (Seiderer et al. 2005).

Als weiterer ätiologischer Faktor wird eine Permeabilitätssteigerung der epithelialen Barriere diskutiert. Unmittelbar vor und während eines Entzündungsschubes weist die Epithelbarriere Defekte auf, wodurch sich eine Permeabilitätssteigerung für luminale Antigene ergibt. Vermutlich ist dieses Phänomen Folge einer Epithelzellschädigung durch Entzündungsmediatoren wie z.B. TNF- α oder Sauerstoffradikale (Schreiber und Stange 1997).

Des Weiteren wurde ein verändertes Rezeptormuster der intestinalen Epithelzellen beobachtet. So sind die Rezeptoren TLR-2 und TLR-4 vermehrt exprimiert. Sie identifizieren und binden Bestandteile von Bakterienmembranen und setzen somit eine Entzündungsreaktion in Gang. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass sich das auslösende Agens im Stuhl befinden muss, denn eine experimentelle Kolitis konnte unter keimfreien Bedingungen nicht ausgelöst werden. Es ist also wahrscheinlich, dass die normale mukosale Mikroflora für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Entzündung vonnöten ist (Hanauer 2006).

1.4 Pathologie und Befallsmuster

1.4.1 Morbus Crohn

Der MC kann den gesamten Intestinaltrakt von der Mundhöhle bis zum Anus befallen. In absteigender Häufigkeit sind Ileum und Kolon (40-55 %), terminales Ileum (25-40 %), Kolon (15-35 %), Rektum (15-25 %), proximaler Dünndarm (5-10 %), Duodenum (2-3 %), Magen (2-3 %) und Ösophagus (0-1 %) befallen. In 85 % der Fälle liegt ein diskontinuierlicher Befall vor. Perianale Krankheitsmanifestationen in Form von chronischen Fissuren und perianalen Fisteln sind mit 25 % häufig. Die chronisch-ulzerierende Entzündung umfasst in der Regel alle Wandschichten der betroffenen Region sowie die Serosa und das mesenteriale oder perikolische Fettgewebe. Das Nebeneinander von gesunden und erkrankten Abschnitten ist charakteristisch. Neben der Ausbildung von aphtösen Läsionen, Stenosen und gartenschlauchartigen Strikturen kommt es im weiteren Verlauf oft zur Ausprägung des so genannten Pflastersteinreliefs. Dies sind tiefer greifende, schlitzförmig-fissurale Ulzerationen mit gleichzeitigen Ödemen der dazwischen liegenden Schleimhaut. Die Ulzerationen, die auch flächenhaft entwickelt sein können, begünstigen innere (z.B. ileokolische, ileovaginale, ileovesikale) und äußere Fistel- und Abszessbildung. Histopathologisch charakteristisch ist die diskontinuierliche chronische Entzündung (Lymphozyten und Plasmazellen) in Kombination mit einer fokalen Störung der Krypten- und Villusarchitektur und das Auftreten von epitheloidzelligen Granulomen in der Darmwand sowie in regionalen Lymphknoten (Hoffmann et al. 2008, Hendrickson et al. 2002, Siegmund und Zeitz 2007).

1.4.2 Colitis ulcerosa

Bei 95 % aller Patienten ist das Rektum befallen, bei 20-55 % ist die Erkrankung aufs Rektum beschränkt (*Proctitis ulcerosa*). Von dort aus kann sich die Entzündung kontinuierlich nach proximal ausdehnen und befällt in 10-20 % das gesamte Kolon. Man spricht je nach Ausdehnung des intestinalen Befalls von einer Proktitis, wenn die Entzündung nur im Rektum lokalisiert ist, von einer Linksseitenkolitis bei Befall bis zur linken Flexur oder von einer Pankolitis, wenn der gesamte Kolon befallen ist. In 10-15 % der Fälle ist auch die Mukosa des

terminalen Ileums (*backwash-ileitis*) betroffen, in 50 % aller Fälle der Appendix (Hendrickson et al. 2002, Siegmund und Zeitz 2007).

Die chronische Entzündung breitet sich in der Regel kontinuierlich entlang der Oberfläche, weitestgehend auf die Mukosa beschränkt, aus. Mit der Entzündung verstreicht das Schleimhautrelief, es zeigen sich Schleimhautödeme, Hämmorrhagien sowie eine erhöhte mukosale Blutungsneigung. Eine gestörte Kryptenarchitektur kann Kryptenabszesse zur Folge haben. Im Zuge entwickeln sich erosiv-ulzerierende flächenhafte Läsionen, zwischen denen residuelle Schleimhautinseln, so genannte Pseudopolypen verbleiben. Indikation für eine chronische Entzündung ist das Vorhandensein von entzündlichen Polypen, die oft neben einem verstrichenen Faltenrelief, blasser Schleimhaut und einem Verlust der Haustrierung nach entzündlichen Schüben verbleiben. Histopathologische Charakteristika sind die Störung der Kryptenarchitektur bzw. Kryptenatrophie, kontinuierliche und diffuse Infiltration der Mukosa durch Lymphozyten und Plasmazellen sowie die kontinuierliche Verteilung der Schleimreduktion (Hendrickson et al. 2002, Dignass et al. 2011).

1.5 Klinik und Verlauf

1.5.1 Morbus Crohn

Beim MC kommt es zu einer diskontinuierlich in Schüben verlaufenden Entzündung mit Einbeziehung tiefer gelegener Wandschichten. Die klinische Symptomatik kann je nach Befallsmuster und Aktivität der Krankheit individuell variieren. Am häufigsten ist der chronische Durchfall, definiert als Durchfall über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen. Als weitere Leitsymptome kommen Bauchschmerzen, subfebrile Temperaturen in akuten Schüben und ein Gewichtsverlust von bis zu 10-20 % vor (Hoffmann et al. 2008, Hendrickson et al. 2002, Siegmund und Zeitz 2007). Im Krankheitsverlauf können eine Reihe von Komplikationen auftreten wie innere und äußere Fisteln, Abszessbildungen, Darmstenosen und –strikturen bis hin zu Wachstumsstörungen im Kindesalter (Hendrickson et al. 2002, Nolde et al. 2004). Das Risiko eines MC-Patienten, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, bleibt in der Literatur - im Gegensatz zu dem erhöhten Risiko von CU Patienten - unklar. Trotz des seltenen Auftretens besteht ein 2,6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko relativ zur Normalbevölkerung.

Das Risiko, an einem Dünndarmkarzinom zu erkranken, ist in diesem Zusammenhang um das 17,4-fache gesteigert (Nolde et al. 2004, Bernstein et al. 2001). Eine Meta-Analyse von Jess et al. aus dem Jahr 2005 bestätigte ähnliche Werte, wobei das Risiko vom Befallsmuster abhängig zu sein scheint.

Der MC ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung, bei der sowohl akute Schübe mit langen Phasen der klinischen Remission als auch Phasen mit chronisch rezidivierender Aktivität auftreten können. Je nach Ansprechen auf die Therapie werden ein akut rezidivierender, ein steroidabhängiger und ein steroidrefraktärer Verlauf unterschieden. Bei der akut rezidivierenden Verlaufsform treten definitionsgemäß weniger als 2 Schübe pro Jahr auf, die durch Steroidgabe gut kontrolliert werden können. Durch die Steroidtherapie wird eine länger anhaltende Remission erreicht. Der steroidabhängige Verlauf ist durch ein schnelles Rezidiv unter Dosisreduktion der Steroide gekennzeichnet. Beim steroidrefraktären Verlauf wird trotz anhaltend hoher Steroiddosis keine oder nur ungenügende klinische Besserung erreicht (Hoffmann et al. 2008, Siegmund und Zeitz 2007).

Die *Vienna-Classification* stellt eine aktuelle Einteilung des MC nach Phänotypen in 24 Subtypen dar, strukturiert durch die nochmals unterteilten Kategorien Alter bei Diagnosestellung, Lokalisation und Verhalten der Entzündung. Studien kamen zu dem Schluss, dass vor allem die Einteilung anhand der Entzündungslokalisation ein sinnvoller Prädiktor für den Krankheitsverlauf und die Prognose des Patienten ist (Gasche 2002, Gasche et al. 2000).

1.5.2 Colitis ulcerosa

Bei der CU kommt es meist zu einer auf die Mukosa beschränkten, in Schüben verlaufenden Entzündung, die meist das Rektum befällt und sich kontinuierlich nach proximal ausdehnen kann. Als Leitsymptom gelten blutig-schleimige Durchfälle. Weitere häufige Symptome sind Abdominalschmerzen mit einem *punctum maximum* in Abhängigkeit von der Entzündungslokalisation. Die Patienten haben oft Tenesmen, sind leistungsgemindert und durch Verlust des Appetits mangelernährt (Hendrickson et al. 2002). Wie auch beim MC können während des Verlaufes krankheitsbedingte Komplikationen auftreten. Neben dem toxischen Megakolon und einer möglicherweise darauf folgenden Darm-

perforation gilt das erhöhte Risiko eines CU-Patienten, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, als gesichert. Es steigt mit Dauer und Ausbreitung der Erkrankung und liegt 30 Jahre nach Diagnosestellung bei 18 %. Es ist sinnvoll, langjährige CU-Patienten in endoskopische Früherkennungsprogramme aufzunehmen. Die CU ist im Gegensatz zum MC potentiell durch eine Proktokolektomie mit Anlegen eines ileoanalen Pouches heilbar (Bernstein et al. 2001, Eaden et al. 2001, Pohl et al. 2000).

Die Erkrankung verläuft in unvorhersehbaren Schüben, die Wochen bis Monate andauern können, denen teilweise eine jahrelange Remission folgt. Beim chronisch aktiven Verlauf wird durch adäquate medikamentöse Therapie keine vollständige Remission erreicht. Auch hier wird, je nach Ansprechen auf die Therapie, von steroidrefraktär bzw. steroidabhängig gesprochen (Dignass et al. 2011).

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit einer CED weisen extraintestinale Manifestationen auf. Sie stehen in direktem Zusammenhang mit der Entzündung, sind normalerweise abhängig von der Aktivität der intestinalen Entzündung und können dieser vorausgehen oder sich gleichzeitig entwickeln. Bei 30 % aller Patienten mit einer CED treten Gelenkmanifestationen wie Arthralgien, Arthritiden/Synovialithiden und Spondylarthropathien auf. Sie sind somit die am häufigsten vorkommenden extraintestinalen Manifestationen. Typische Hautmanifestationen sind das Erythema nodosum bei 2-4 % sowie das Pyoderma gangraenosum bei 0,5-20 % aller Patienten mit CED. Häufig sind mit Manifestationen der Haut und der Gelenke entzündliche Veränderungen in allen Abschnitten des Auges wie Uveitis, Episkleritis und Konjunktivitis assoziiert. Als weitere Manifestationen sind die Fettleber, die primär sklerosierende Cholangitis, Gallensteine und die Pankreatitis zu nennen (Hoffmann et al. 2008, Dignass et al. 2011, Hendrickson et al. 2002, Seiderer et al. 2005).

Trotz des hohen Leidensdruckes, den viele Patienten mit einer CED komplikationsbedingt und vor allem aufgrund seelischer Belastungen verspüren, ist die Lebenserwartung von Patienten mit einer CED Studien zufolge nicht signifikant eingeschränkt, bei der CU scheint sie sogar minimal erhöht zu sein (Jess et al. 2006, Wetermann et al. 1990).

1.6 Diagnostik

Nach differentialdiagnostischem Ausschluss infektiöser Erkrankungen ergibt sich in der Regel eine relativ sichere Diagnose unter Einbeziehung von Anamnese, klinischem Untersuchungsbefund und Ergebnissen von Endoskopie und Histopathologie (Herrlinger 2008, Hoffmann 2008).

1.6.1 Labor

Laborparameter erweisen sich bei der initialen Diagnostik, der Einschätzung des Entzündungsprozesses, zum Ausschluss von Komplikationen und bei der Verlaufskontrolle als hilfreich. Besonders von Bedeutung ist das C-reaktive Protein (CRP), eines der wichtigsten akute-Phase-Proteine des menschlichen Organismus. Der CRP-Level ist derzeit der beste Marker zur Objektivierung der systemischen Entzündungsaktivität, obgleich eine größere Korrelation bei dem MC - verglichen mit der CU - beobachtet wurde. Des Weiteren können Aussagen über ein Therapieansprechen, besonders bei der Therapie mit Biologika, gemacht werden.

Fäkales Calprotectin ist bei hoher Sensitivität und niedriger Invasivität ein probater Stuhlmarker zur Bestimmung der intestinalen Entzündung (Vermeire et al. 2006).

Bei der Erstdiagnostik einer CED sowie bei akuten Schüben ist eine mikrobiologische Diagnostik in Stuhlkulturen auf Yersinien, Campylobacter, pathogene Escherichia coli, Salmonellen, Shigellen, Clostridium-difficile-Toxin und Parasiten als vorherrschende Pathogene von akut auftretenden Durchfallerkrankungen indiziert. Gastrointestinale Infektionen und Superinfektionen lassen sich hierdurch ausschließen (Hoffmann et al. 2008, Dignass et al. 2011).

1.6.2 Bildgebende Verfahren

Neben dem Ultraschall, der besonders in der Akutdiagnostik eingesetzt wird, und der radiologischen Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) zur Lokalisation von Stenosen, Fisteln, Abszessen oder Konglomerattumoren stellt die Endoskopie eine der wichtigs-

ten Untersuchungsmethoden in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der CED dar (Siegmond und Zeitz 2007). Aufgrund der Möglichkeiten einer direkten visuellen makroskopischen und einer indirekten histopathologischen Analyse gibt sie Aufschluss über Befallsmuster, Lokalisation und Schweregrad der Entzündung und führt zu begründeten Therapieentscheidungen. Daher sollte einer Umstellung der Medikation oder einer geplanten Operation eine Endoskopie vorausgehen (Hamilton 2012). Das etablierteste endoskopische Verfahren ist die Koloskopie. Bei dem MC kommt sowohl bei der initialen Diagnostik als auch bei auftretender Symptomatik im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie hinzu (Hoffmann et al. 2008).

Die Koloskopie ist obligat bei Vorsorgeuntersuchen in Bezug auf kolorektale Karzinome (Hamilton 2012). Nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gilt daher die Empfehlung, bei CU-Patienten mit einer Pankolitis nach 8 Jahren Krankheitsdauer und bei einer Linksseitenkolitis nach 15 Jahren Erkrankungsdauer eine Koloskopie mit Entnahme von 4 Biopsien im Abstand von 10 cm zur Dysplasiediagnostik in jährlichen Abständen durchzuführen (Dignass et al. 2011). Für MC-Patienten mit ausgeprägtem Kolonbefall gelten vergleichbare Empfehlungen (Hoffmann et al. 2008).

Der in diversen Studien belegte schwache Zusammenhang zwischen klinischen Aktivitätsindizes und endoskopischen Befunden lässt die Endoskopie als diagnostisches Werkzeug in der Bewertung der Entzündungsaktivität der CED als immer wichtiger erscheinen (Regueiro et al. 2011, Cellier et al. 1994). Die endoskopische Remission, definiert als das Fehlen von makroskopischen und mikroskopischen Entzündungszeichen (*mucosal healing*), wird zunehmend als therapeutisches Ziel der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen definiert (Dave und Loftus 2012). Sie ist assoziiert mit einem niedrigen Schubrisiko, einem niedrigen Operationsrisiko und einem niedrigen Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken und ist daher prädiktiv für einen positiven Krankheitsverlauf (Lichtenstein und Rutgeers 2010).

1.7 Therapie

Ziele einer Therapie sind die Remissionsinduktion und –erhaltung. Verlaufsrelevante Aspekte wie das Befallsmuster, Symptomatik, die Krankheitsaktivität und Besonderheiten wie extraintestinale Manifestationen oder Komplikationen müssen mit in die Therapieplanung einfließen.

Vor supportiven Maßnahmen wie einer Ernährungstherapie oder radikalen Maßnahmen wie einer Operation steht die medikamentöse Stufentherapie in der Behandlung der CED an erster Stelle. Die Behandlung beruht in der Regel auf einer unspezifischen Hemmung der Entzündungsreaktion der Mukosa. Behandelt wird vor allem mit systemisch oder lokal wirksamen Kortikosteroiden (z.B. Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon, Budesonid), mit Aminosalicylaten (z.B. Sulfasalazin, Mesalazin) und mit Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) (Hoffmann et al. 2008, Dignass et al. 2011). Aufgrund fortschreitender Erkenntnisse bezüglich der Pathophysiologie der CED konnten einige Biologika entwickelt werden, die spezifisch proinflammatorische Moleküle hemmen. In der klinischen Routine haben sich insbesondere Infliximab und Adalimumab etabliert. Es handelt sich bei Infliximab um einen chimären, bei Adalimumab um einen humanen TNF α -Antikörper. Beide werden in der Regel bei Patienten eingesetzt, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen, wie z.B. bei steroidabhängigen oder –refraktären Verläufen (Nakamura et al. 2006). Eine genaue Indikationsstellung für die Infliximabtherapie ist auf der Seite 21 der vorliegenden Arbeit aufgeführt.

Bei der Schubtherapie des leichten bis mäßig aktiven MC steht vor allem die systemische Kortikosteroidtherapie im Vordergrund. Bei einem stark aktiven MC sollten zusätzlich Immunsuppressiva wie Azathioprin oder sein Metabolit 6-Mercaptopurin eingesetzt werden. Bei Unverträglichkeiten besteht die Möglichkeit, auf Methotrexat oder Infliximab zurückzugreifen. Besonders bei einem ausgeprägten Dünndarmbefall sollte aufgrund von Komplikationen wie der Malabsorption oder des Kurzdarmsyndroms auf eine frühzeitig einsetzende intensiviertere medikamentöse Therapie geachtet werden. Patienten, die an einem fistulierenden MC leiden, sollten vor allem mit Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Infliximab behandelt werden (Hoffmann et al. 2008). Schwieriger als die effektive Schubtherapie stellt sich in der Praxis die

Remissionserhaltung dar. So treten im ersten Jahr nach medikamentöser Schubtherapie bei 30-60 % aller MC-Patienten und im zweiten Jahr bei 40-70 % aller MC-Patienten ein oder mehrere Rezidive auf. Etliche populationsbasierte Studien belegen das Versagen von Kortikosteroiden bezüglich der Remissionserhaltung trotz guter kurzzeitiger Therapieerfolge (Faubion et al. 2001). In einer Studie, die 1994 von Munkholm et al. durchgeführt wurde, zeigten 44 % aller MC-Patienten, die in einem Zeitraum von 3-4 Jahren mit Kortikosteroiden behandelt wurden, eine längerfristige Antwort. 36 % des Kollektivs waren jedoch steroidabhängig und 20 % waren steroidresistent. Bei MC-Patienten mit chronisch aktivem, steroidrefraktärem oder steroidabhängigem Verlauf wird die langfristige Therapie mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder seinem Metaboliten 6-Mercaptopurin empfohlen. Die langfristige Wirksamkeit wurde mehrfach bestätigt (Bouhnik et al. 1996, Candy et al. 1995). Als remissionserhaltende Therapie bei Azathioprin- oder 6-Mercaptopurinversagen bleibt noch die Therapie mit Methotrexat oder Infliximab. Bei sekundärem Therapieversagen unter Infliximab bleibt nur noch die Umstellung auf Adalimumab. Die Prognose dieses kleinen Patientenkreises ist schlecht (Hoffmann et al. 2008).

Anders als bei dem MC wird der akute Schub einer leichten bis mittelschweren CU vor allem mit Aminosalizylaten behandelt. Befindet sich die Entzündung im Rektum, kann sie oft mit Hilfe von Suppositorien unter Kontrolle gebracht werden. Bei einem linksseitigen Befallsmuster kann zusätzlich zu Einläufen oder oralen Präparaten gegriffen werden. Bei ausgedehnten Befallsmustern werden oral verabreichte Präparate bevorzugt. Bei Versagen der Aminosalizylattherapie wird bei der Proktitis auf rektal verabreichte Steroide zurückgegriffen. Bei der Linksseitenkolitis und ausgedehnteren Befallsmustern wird eine systemische Steroidtherapie bevorzugt. Der akute Schub einer schweren CU bedarf einer stationären Therapie. Behandelt wird mit intravenös verabreichten Steroiden. Falls aufgrund von Kontraindikationen keine intravenöse Steroidtherapie erfolgen kann, sollte auf Ciclosporin, Infliximab oder Tacrolimus zurückgegriffen werden. Für die remissionserhaltende Therapie sollten oral bzw. rektal verabreichte Aminosalizylate verwendet werden. Treten während der Therapie häufige oder schwerwiegende Schübe auf, sollte im Zuge des Remissionserhalts auf höher potente Medikamente wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Infliximab zurückgegriffen werden. Von einer langfristigen Kortikosteroidtherapie sollte wie auch beim MC Abstand genommen werden. Im Gegensatz zum MC, bei

dem sowohl die Indikation zur Operation als auch das Operationsverfahren sparsam erfolgen sollte, ist bei schweren Verläufen einer CU immer die chirurgische Alternative der restaurativen Proktokolektomie eine Option. Weitere Indikationen zur Operation bestehen bei freien oder gedeckten Perforationen, bei therapierefraktären Blutungen und bei intraepithelialen Neoplasien oder Karzinomen (Dignass et al. 2011).

1.8 Infliximab

In den letzten Jahren wurden zunehmend spezifische Therapeutika entwickelt. Zu diesen auch als Biologika bezeichneten Substanzen zählen Zytokin-inhibitoren wie z.B. der in Remicade® enthaltene Wirkstoff Infliximab. Dies ist ein monoklonaler, chimärer IgG1-Antikörper, der sowohl gelösten als auch membrangebundenen TNF α mit hoher Spezifität bindet und neutralisiert. Der Antikörper ist aus Bestandteilen zweier verschiedener Spezies hergestellt, in diesem Fall zu 75 % aus humanen und zu 25 % aus murinen Sequenzen. Das Molekulargewicht beträgt 165,000 Dalton bei einer Halbwertszeit von 10 Tagen (Kohno et al. 2007).

Wie in Abschnitt 1.3 der vorliegenden Arbeit erwähnt, scheint das von Monozyten, Makrophagen und T-Zellen produzierte Zytokin TNF α eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CED, vor allem in der des MC zu spielen. Erhöhte TNF α -Konzentrationen in entzündlich veränderter Darmmukosa, im Serum und im Stuhl konnten sowohl bei MC- als auch bei CU-Patienten nachgewiesen werden. Viele biologische Wirkungen des TNF α wie die Stimulation proinflammatorischer Zytokine, die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen, die Hochregulation von Adhäsionsmolekülen sowie die Hemmung der T-Zell-Apoptose sind relevant für die Aufrechterhaltung der mukosalen Entzündung. Durch die Neutralisation des proinflammatorisch wirkenden TNF α und vor allem durch die Fähigkeit, eine Apoptose von Monozyten und aktivierten T-Zellen zu induzieren, trägt Infliximab zur Verringerung der Entzündung und zur Linderung der Symptome bei. Durch die rasch eintretende Apoptose kann der oft schnelle Wirkungseintritt von Infliximab bei klinischer Anwendung erklärt werden (van Deventer 1999, Lügering et al. 2000, Ten Hove et al. 2002).

In der ersten placebokontrollierten, randomisierten Studie von Targan et al. aus dem Jahr 1997 zeigte sich Infliximab als eine effektive kurzzeitige Behandlungsmethode zur Remissionsinduktion bei MC. Es wurden 108 therapierefraktäre MC-Patienten rekrutiert. Verabreicht wurde eine singuläre Infliximab-Infusion in einer Dosis von 5 mg/kg, 10 mg/kg oder 20 mg/kg Körpergewicht. Nach vier Wochen zeigten 81 %, 50 % und 64 % der Patienten unter Infliximabtherapie eine klinische Besserung. In der Placebogruppe hingegen trat nur bei 17 % eine klinische Besserung ein. Eine klinische Remission konnte bei einem Drittel aller mit Infliximab behandelten Patienten und nur bei 4 % der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt werden.

Die Effektivität einer langfristigen Infliximabgabe hinsichtlich des Remissionserhalts konnten Hanauer et al. in der großen Placebokontrollierten randomisierten Studie ACCENT I (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment Regimen) von 2002 belegen. Die zusätzliche Gabe von Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin schien den Remissionserhalt positiv zu beeinflussen.

Neben einer Studie von Present et al. aus dem Jahr 1999, in der die Wirkung einer kurzfristigen Infliximabgabe bei Patienten mit einem fistulierenden Verlauf überprüft wurde (5 mg/kg Körpergewicht in Woche 0, 2 und 6 führte bei 55 % der Patienten zu einem Verschluss Sekret-fördernder Fisteln versus 13 % bei Placebogabe), existiert die so genannte ACCENT II Studie, in der der Effekt einer wiederholten Infliximabgabe auf den Langzeitverlauf bei Fisteln untersucht wurde. Nach 54 Wochen waren bei 36 % aller Patienten unter Infliximabtherapie die Fisteln verschlossen, dagegen nur bei 19 % der Placebogruppe (Sands et al. 2004). Somit war Infliximab die erste Substanz mit der sowohl eine Abheilung perianaler Fisteln als auch ein Remissionserhalt über ein Jahr erzielt werden konnte (Hoffmann et al. 2008).

Die im Jahr 2005 von Rutgeers et al. publizierten ACT-1- und ACT-2-Studien (active ulcerative colitis trials) belegen die Wirksamkeit der Induktions- und Erhaltungstherapie mit Infliximab bei therapierefraktärer CU. In beiden Studien konnte übereinstimmend ein klinisches Ansprechen in Woche 8 bei durchschnittlich 67 % der Patienten, die Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht bekamen, beobachtet werden. Ein Verdoppeln der Infliximabdosis bewirkte keine signifikanten Veränderungen. Nur 37 % bzw.

29 % der Placebogruppe zeigten eine klinische Besserung. Mit fortschreitender Studiendauer sanken die Erfolgsraten in allen drei Patientengruppen, jedoch blieb Infliximab dem Placebo ständig überlegen.

Seit August 1999 ist Remicade® in Deutschland zur Therapie des aktiven und fistulierenden MC sowie seit März 2003 zur Erhaltungstherapie des schwergradig aktiven und fistulierenden MC zugelassen. Anfang 2006 wurde die Indikation für Remicade® auch für die mittelschwere bis schwere aktive CU erweitert. Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt Infliximab als Medikament der Reserve bei therapierefraktärem Verlauf mit Unverträglichkeiten oder Wirkungslosigkeit von Kortikosteroiden, Azathioprin/6-Mercaptopurin und/oder Methotrexat zur Remissionsinduktion bei chronisch aktivem MC. Bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf, chronisch aktivem Verlauf, therapierefraktärem Verlauf trotz suffizienter Medikation mit systemischen Steroiden und Azathioprin/6-Mercaptopurin und/oder Methotrexat und bei Unverträglichkeiten der klassischen immunsupprimierenden Medikamente wird die Gabe von Infliximab zur Remissionserhaltung empfohlen. Besonders beim aktiven MC mit Fistelbildung ist Infliximab eine gute Therapieoption zu konventionellen Immunsuppressiva. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg/kg Körpergewicht. Infliximab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden verabreicht. Zur Induktionstherapie empfiehlt sich die Gabe in Woche 0, 2 und 6, zur Erhaltungstherapie danach die 8-wöchentliche Gabe (Hoffmann et al. 2008, Dignass et al. 2011).

Der Zusammenhang zwischen Infliximab und endoskopischer Remission ist in der aktuellen Literatur von großem Interesse (Iacucci und Ghosh 2011). In der Vergangenheit konnte ein Kontext zwischen der Infliximabbehandlung und dem Erreichen und der lang anhaltenden endoskopischen Remission gezeigt werden (D'Haens et al. 1999). Gleiches konnte für die Therapie mit Steroiden nicht nachgewiesen werden (Olaison et al. 1990). Auch die Monotherapie mit Azathioprin scheint in Bezug auf die mukosale Entzündungsfreiheit der Infliximabtherapie unterlegen zu sein (Colombel et al. 2010). In den letzten Jahren wurden zunehmend Daten publiziert, die im Gegensatz zu der weit verbreiteten *step up*-Strategie eine so genannte *top down*-Strategie in der medikamentösen Behandlung favorisieren. Diese Strategie verfolgt den frühen Einsatz von Infliximab in Kombination mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder

6-Mercaptopurin nach der Erstdiagnose sowohl bei Erwachsenen und pädiatrischen MC-Patienten als auch bei CU-Patienten mit einem schweren und ausgeprägten Befallsmuster. In verschiedenen Studien konnten vermehrte endoskopische Remissionen, sowohl ein früheres Erreichen als auch eine länger anhaltende klinische Remission, ein steroideinsparender Effekt und schneller sinkende CRP-Werte belegt werden (Cottone und Criscouli 2011, Xiao et al. 2012, Cui 2009, Kim und Choe 2010).

1.8.1 Probleme der Infliximabtherapie

Trotz der sehr guten Therapieoptionen, die die Einführung von Infliximab mit sich brachte, ist auch der Nutzen von Infliximab limitiert. Insbesondere das Vorhandensein primärer und sekundärer Resistenzen beschränkt den Einsatz des Medikaments. Primäre Resistenzen, definiert als eine fehlende klinische Verbesserung der Krankheitssymptomatik während der Induktionstherapie, treten in 20-30 % bei MC-Patienten und in etwa 40 % bei CU-Patienten auf. Ursächlich wird neben individuellen Unterschieden im Metabolismus von TNF α auch das Vorhandensein von angeborenen Antikörpern, die zu einer schnelleren Neutralisation von Infliximab im Körper führen, diskutiert (Yanai und Hanauer 2011).

Eine sekundäre Resistenz, definiert als ein abnehmendes Ansprechen während der Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Initialtherapie, stellt ein weiteres großes Problem in der Behandlung mit Infliximab dar. In der ACCENT I-Studie von Hanauer et al. aus dem Jahr 2002 konnte eine Rate von 40 % während des ersten Jahres festgestellt werden. Im Zusammenhang mit sekundären Resistenzen werden vor allem neutralisierende Antikörper diskutiert, die mit einer erhöhten Anzahl von akuten Infusionsreaktionen assoziiert sind, und durch ihren neutralisierenden Charakter den Serum-Spiegel von Infliximab verringern. Sowohl eine regelmäßige Infliximabgabe als auch die gleichzeitige Gabe von Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin verringern die Bildung von Antikörpern. Ausgleichend wird im klinischen Alltag oft die Dosis von 5 mg/kg auf 10 mg/kg Körpergewicht erhöht und/oder der Abstand zwischen den Infusionen verringert (Yanai und Hanauer 2011, Dubeau und Ghosh 2012).

Neben dem Auftreten von Resistenzen ist das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil der Infliximabtherapie als problematisch anzusehen.

Die Gabe von Infliximab ist mit einem signifikant erhöhten Infektionsrisiko assoziiert. In klinischen Studien trat im Mittel bei 36 % aller Patienten unter Infliximabtherapie eine therapiebedürftige Infektion auf. Dagegen lag die Rate bei Placebo im Mittel bei 26 %. Im Vordergrund standen unkomplizierte Infektionen des oberen Respirationstraktes, der Harnwege sowie Pilz- und Herpesvireninfektionen. Die Rate der schwerwiegenden Infektionen wie Sepsis, Pneumonien oder Abdominalabszesse lag in verschiedenen groß angelegten Studien zwischen 1,3 % und 4 % (Hommes et al. 2006). Lichtenstein et al. zeigten im Jahr 2006 jedoch, dass Infliximab in Bezug auf die Anzahl von schwerwiegenden Infektionen der Gabe von Prednisolon überlegen ist.

Eine wichtige Beobachtung ist die mit Infliximab assoziierte reaktiviert-latente Tuberkulose. Keane et al. berichteten im Jahr 2001 von 70 Tuberkulosefällen bei 147.000 mit Infliximab behandelten Patienten. Das Vorhandensein einer latenten oder gar manifesten Tuberkulose muss vor Infliximabgabe ausgeschlossen werden.

Akute Infusionsreaktionen können während oder 1-2 Stunden nach Infliximabgabe auftreten. Leitsymptome hierbei sind Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Rötung an der Einstichstelle, Fieber, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen, Husten, Dyspnoe und Pruritus. Infusionsreaktionen treten in 3-17 % der Infusionsfälle auf und sind mit der Bildung von Antikörpern gegen Infliximab assoziiert.

Eine Reaktion vom verzögerten Typ tritt meist 3-12 Tage nach erfolgter Infusion auf. Typische Symptome sind Myalgien, Arthralgien, Fieber, Exanthem, Pruritus, Dysphagie, Urticaria und Kopfschmerzen (Hommes et al. 2006).

Ein großer Prozentsatz von Patienten entwickelt während einer Infliximabtherapie Autoantikörper, vor allem antinukleäre Antikörper (ANA). Zwei von 71 ANA-positiven Patienten entwickelten in einer Studie von Vermeire et al. aus dem Jahr 2003 ein Lupus-ähnliches Syndrom mit Polyarthralgien, Myalgien und einem Schmetterlingsexanthem.

In seltenen Fällen wurde Infliximab mit demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems wie z.B. multiple Sklerose oder Guillain-Barré Syndrom in Verbindung gebracht (Hommes et al. 2006).

Obwohl bisher keine Studie ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Malignoms unter Infliximab bestätigen konnte, ist dieses Thema in der Literatur von großer Bedeutung. In einer Meta-Analyse von Lichtenstein et al. aus dem Jahr 2012 erkrankten 13 Patienten aus 10 Studien während der Beobachtungszeit an einem Malignom. Darunter waren vor allem Non-Hodgkin-Lymphome, Mamma-, Prostata-, Lungen- und Blasenkarzinome sowie Rektaladenokarzinome. Es konnte kein erhöhtes Risiko einer Entwicklung eines Malignoms festgestellt werden. Die gleiche Meta-Analyse stellte im Einklang mit einem Großteil der veröffentlichten Literatur keine erhöhte Mortalität bei Patienten unter Infliximabtherapie fest. In einer Studie von Cottone et al. aus dem Jahr 2011 konnte dagegen eine erhöhte Mortalitätsrate bei mit Infliximab behandelten Patienten über 65 Jahren festgestellt werden. Besonders in dieser Altersgruppe scheint eine genaue Indikationsstellung obligat.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen das Vorkommen von Nebenwirkungen der Infliximabtherapie bei MC und CU in den oben genannten großen Studien (Hannauer et al. 2002, Sands et al. 2009, Colombel et al. 2004, Rutgeers et al. 2005).

Tab. 1: Inzidenz der Nebenwirkungen der Infliximabtherapie bei MC in verschiedenen großen Studien (nach Hommes et al. 2006, Seite 223).

	ACCENT I	ACCENT II	Mayo-Kohorte
Patientenzahl	573	306	500
akute Infusionsreaktionen in %	17	9	3,8
Schwere Infusionsreaktionen in %	1,0	0,3	0,4
Lupus-ähnliches Syndrom	1	0	3
schwere Infektionen pro Jahr in %	4,0	3,8	2,1
Malignome pro Jahr in %	1,0	0	0,4
Mortalität pro Jahr in %	0,7	0	1,3

Tab. 2: Inzidenz der Nebenwirkungen der Infliximabtherapie bei CU in ACT I und ACT II (Rutgeers et al. 2005) .

	ACT I			ACT II		
	Pla- cebo	5 mg Inflx	10 mg Inflx	Pla- cebo	5 mg Inflx	10 mg Inflx
Patientenzahl	121	121	122	123	121	120
akute Infusionsreaktionen in %	10,7	9,9	12,3	8,1	11,6	11,7
Lupus-ähnliches Syndrom	0	0	0	0	1	0
schwere Infektionen in %	4,1	2,5	6,6	0,8	1,7	2,5
Malignome	0	2	1	1	1	0
Mortalität	0	0	0	0	0	0

2 Fragestellung

Durch die fortschreitenden Erkenntnisse in der Pathogenese der CED konnten in den letzten Jahren zunehmend spezifische Therapeutika entwickelt werden. Die wichtigsten Vertreter, die in der Therapie des MC und der CU eingesetzt werden, sind die TNF α -Antikörper Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) und Certolizumab (Cimzia®).

Die großen randomisierten Studien ACCENT I und II, die die Wirksamkeit von Infliximab zur Remissionserhaltung bei MC und bei fistulierendem MC bestätigten, sowie die großen randomisierten Studien ACT I und II, in denen sich Infliximab als potentes Therapeutikum sowohl zur Remissionsinduktion als auch zur Remissionserhaltung bei der CU herausstellte, führten zu einem zunehmenden Interesse und einer vermehrten Anwendung von Infliximab in der klinischen Routine (Hanauer et al. 2002, Sands et al. 2004, Rutgeers et al. 2005).

Zwischen August 1999 und August 2010 wurden in der Universitätsklinik der Georg-August-Universität Göttingen 91 Patienten aufgrund einer CED mit Infliximab behandelt. Die Beobachtung umfasst einen Zeitraum von 11 Jahren bei einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 110 Monaten. In der vorliegenden retrospektiven Analyse sollen die bisherigen Erfahrungen, die im Universitätsklinikum Göttingen mit Infliximab bei der Therapie des MC und der CU gemacht wurden, resümiert und durch den Vergleich mit bereits publizierten Daten eingeordnet werden.

Neben der rein deskriptiven Darstellung des Patientenkollektivs sollen die therapeutischen Nutzen herausgestellt werden. Hierzu sollen das endoskopische Ansprechen auf die Infliximabtherapie, der Verlauf der Nebenmedikation unter Infliximabtherapie und die Anzahl der notwendigen Operationen untersucht werden. Zur weiteren Klärung der Sicherheit der Infliximabtherapie sollen Abbruchraten bestimmt sowie ein Nebenwirkungsprofil des Göttinger Kollektivs erstellt werden. Vor dem Hintergrund der prädiktiven Rolle der endoskopischen Remission für einen positiven Krankheitsverlauf (Lichtenstein und Rutgeers 2010) sollen insbesondere Prädiktoren für das Erreichen der endoskopischen Remission gesucht werden. Weiterhin sollen Prädiktoren für ein Nichtansprechen auf die Infliximabtherapie gesucht werden. Die primären Resistenzen stellen ein großes Problem der Infliximabbehandlung dar, da sie de-

ren Einsatz limitieren. Parameter wie Diagnose, Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Erkrankungsdauer bei der ersten Infusion, Rauchverhalten, CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion, Nebenmedikationen zu verschiedenen Zeitpunkten, Befallsmuster und Endoskopiebefunde zu verschiedenen Zeitpunkten kommen als mögliche Prädiktoren in Frage. Sowohl Prädiktoren für ein endoskopisches Therapieansprechen als auch solche für ein klinisches Nichtansprechen könnten besonders in Bezug auf die in neueren Studien propagierte *top-down* Strategie bei der Therapiewahl und –planung behilflich sein (Ordás et al. 2011). Hierzu ist anzumerken, dass das Göttinger Patientenkollektiv aufgrund von vorhergehendem schlechtem oder fehlendem Ansprechen selektiert ist, da in Göttingen Infliximab vorwiegend als Eskalation bei Therapieversagern verwendet wurde. Prädiktoren für primäre Resistenzen könnten bei anderen Patienten die Therapiewahl erleichtern. So könnte eine frühe *top-down* Strategie oder ein früheres chirurgisches Eingreifen als Therapieoption gewählt werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Zwischen August 1999 und August 2010 wurde in der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums der Georg-August-Universität Göttingen 91 Patienten das Medikament Infliximab (Handelsname Remicade[®], Centocor Inc.) im Verlauf ihrer CED verabreicht.

Einschlusskriterium für das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie war die Verabreichung mindestens einer Infusion Infliximab bei gesicherter Diagnose einer CED. Zudem musste die Datenlage der entsprechenden Krankenakten eine aussagekräftige Auswertung zulassen. Bei 6 Patienten war dies nicht der Fall, sodass sich das Gesamtkollektiv auf 85 Patienten beschränkte.

Die erhobenen Patientendaten umfassen einen Zeitraum von 11 Jahren. Die Aufarbeitung und Analyse der Behandlungsdaten erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten.

3.2 Verabreichungsschema

Die Indikation zur Infliximabtherapie wurde von erfahrenen Klinikern gestellt. Gewöhnlich wurde Infliximab in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht intravenös über eine Dauer von 2 Stunden verabreicht. Die Patienten erhielten 3 Infusionen in Woche 0, 2 und 6 als Induktionstherapie, gefolgt von jeweils einer Infusion alle 8 Wochen zum Erhalt der therapeutischen Wirkung. Jede Infusion wurde unter Aufsicht einer geschulten Krankenschwester unter Supervision eines Arztes verabreicht. Aufgrund der langjährigen Beobachtungsdauer variierte das Verabreichungsschema in Bezug auf die streng regelmäßige Gabe während der Erhaltungstherapie. Daher kamen in den ersten Jahren auch unregelmäßige Gaben vor.

Sobald sich Anzeichen für eine leichte Infusionsreaktion zeigten, wurde die Infusion gestoppt und mit einer niedrigeren Infusionsrate weitergeführt. Bei einer stärkeren Reaktion wurde nach sofortigem Unterbinden der Infliximabgabe Prednisolon in einer Dosis von 60 mg intravenös verabreicht. Falls eine Fortführung der Therapie erfolgte, wurde auch bei künftigen Infusionen prophylaktisch Prednisolon (60 mg intravenös) verabreicht.

3.3 Definitionen

Sowohl das initiale als auch das andauernde Therapieansprechen, das heißt eine Besserung bzw. anhaltende Besserung der klinischen Symptomatik, wurde durch erfahrene Kliniker bewertet. In die Bewertung flossen Parameter wie subjektive Empfindungen von Schmerzdauer und -intensität, Qualität und Quantität des Stuhlgangs, Körpergewicht und CRP-Werte ein. Die am häufigsten angewandten klinischen Indizes, der von Best et al. im Jahr 1976 entwickelte CDAI (Crohn's disease activity index) für den MC und der 1989 von Rachmilewitz entwickelte und nach ihm benannte Index für die CU, wurden jedoch nicht regelmäßig erhoben. Sofern im Verlauf der Krankenakte keine konkreten Angaben ersichtlich waren, wurde weder von einer Befundbesserung noch von einer Befundverschlechterung ausgegangen.

Bei Patienten, die nach spätestens der 3. Gabe Infliximab kein klinisches Ansprechen auf das Medikament zeigten, wurde eine primäre Resistenz angenommen. Bei Patienten, deren klinische Symptomatik sich nach anfänglicher Besserung im Laufe der Therapie wieder verschlechterte, wurde eine sekundäre Resistenz angenommen. Eine Verkürzung des zeitlichen Abstands zwischen den Infusionen oder eine zusätzliche Dosiserhöhung von Infliximab auf 10 mg/kg Körpergewicht wurden berücksichtigt und ebenfalls den sekundären Resistenzen zugeordnet.

56 Patienten des Gesamtkollektivs bekamen Infliximab aufgrund eines therapierefraktären Erkrankungsverlaufs, bei den restlichen 29 Patienten wurde Infliximab zur Therapie eines Fistelleidens eingesetzt. Wegen nicht eindeutiger oder fehlender Dokumentation der Aktivität der Fisteln in den Krankenakten der Patienten mit fistulierenden Verläufen wurde die Krankheitsaktivität anhand der systemischen Aktivität bestimmt. Eine genaue Analyse der fistulierenden Verläufe bedarf einer gesonderten Betrachtung.

Patienten, deren Entzündungslokalisation sich zum Zeitpunkt der ersten Infliximabgabe nicht im Kolon oder terminalen Ileum befand, wurden nicht für die Auswertung der Endoskopiebefunde hinzugezogen. Die endoskopischen Befunde der CU-Patienten wurden anhand des *Mayo endoscopic score* beurteilt, der sowohl in klinischen Studien als auch in der klinischen Routine vorwiegend verwendet wird (Schroeder et al. 1987). Entsprechend der Entzündungsintensität wurde der Befund einem von 4 Punktwerten zugeteilt (0-3). Die

Tabelle 3 zeigt den *Mayo endoscopic score*. Die endoskopischen Befunde der MC-Patienten wurden wie die der CU-Patienten je nach Schweregrad der Entzündung einem Punktwert von Null bis 4 zugeteilt. Im Unterschied zum Mayo-Score wurde zusätzlich auf die Größe und Tiefe der Ulzerationen geachtet, so dass sich für den MC die in der Tabelle 4 aufgelistete Bewertungsskala ergab. Die Bewertungskriterien sind angelehnt an eine Studie von Björkesten et al. aus dem Jahr 2011, in der endoskopische Befunde von 71 mit Infliximab behandelten MC-Patienten ausgewertet wurden. In neuesten klinischen Studien wird zunehmend der Lémann-Score verwendet, der neben der aktuellen Entzündungsaktivität auch vorherige operative Eingriffe berücksichtigt, um den fortschreitend destruktiven Charakter des MC zu erfassen (Pariente et al. 2011). In der vorliegenden Studie wurde ein rein endoskopischer Score vorgezogen.

Punktwert	Entzündungsaktivität	Endoskopische Befunde
0	Remission	unauffällig, abgeheilte Mukosa
1	leicht	ödematöse, gerötete Mukosa, aufgehobene Gefäßzeichnung, feine Granulationen
2	mäßig	leichte Vulnerabilität der Mukosa, Blutungen bei Druck durch das Endoskop, Erosionen
3	ausgeprägt	starke Vulnerabilität der Mukosa, Spontanblutungen möglich, Ulzerationen

Tab. 3: *Mayo endoscopic score* zur Beurteilung der endoskopischen Aktivität der CU (Schroeder et al. 1987)

Punktwert	Entzündungsaktivität	Endoskopische Befunde
0	Remission	unauffällig, abgeheilte Mukosa
1	leicht	ödematöse, gerötete Mukosa, aufgehobene Gefäßzeichnung, feine Granulationen
2	mäßig	leichte Vulnerabilität der Mukosa, Blutungen bei Druck durch das Endoskop, kleine oberflächliche Ulzerationen,
3	ausgeprägt	starke Vulnerabilität der Mukosa, Spontanblutungen möglich, tiefe, konfluierende Ulzerationen

Tab. 4: Bewertungskriterien für den MC in Anlehnung an eine Studie von Börkesten et al. aus dem Jahr 2011

Für die Auswertung der endoskopischen Befunde wurden in erster Linie die deskriptiven Befundabfassungen der jeweiligen Untersucher berücksichtigt. Die Endoskopien wurden durch erfahrene Gastroenterologen durchgeführt, die sich nach den oben genannten Kriterien gerichtet haben. Für Endoskopien, deren Befundabfassung nicht eindeutig formuliert war, wurden für die Beurteilung die Bildgebung hinzugezogen (n = 19 von 175 Endoskopien). Histologische Befunde wurden nicht berücksichtigt. Ließen sich innerhalb einer Untersuchung

in verschiedenen Darmabschnitten unterschiedliche Entzündungsgrade feststellen, wurde der höhere Entzündungsgrad für die Beurteilung der Endoskopie herangezogen. Eine positive Therapieantwort war definiert durch den Abfall um mindestens einen Punktwert, eine negative durch das Steigen um mindestens einen Punktwert. Die Remission wurde als das zu erreichende Therapieziel definiert. Es muss angemerkt werden, dass nicht routinemäßig bei jedem Patienten sowohl vor als auch während der Infliximabtherapie eine Endoskopie durchgeführt wurde. Dementsprechend setzen sich die Kollektive bei der Auswertung des endoskopischen Ansprechens und der endoskopischen Remission zusammen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 der vorliegenden Arbeit).

Bei der Analyse der Nebenmedikationen wurde auf die Gabe von oral verabreichten Kortikosteroiden wie Prednisolon sowie auf die Verabreichung von Immunsuppressiva wie Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin oder Methotrexat geachtet.

Eine jegliche Resektion eines Teiles des Magen-Darmtraktes inklusive der Anlage eines ileoanalen Pouches nach Kolektomie, Anlage von Ileostoma oder Kolostoma oder Strikturoplastiken zur chirurgischen Behebung von Stenosen wurden für die Auswertung als Operation definiert. Kleinere Eingriffe wie Fisteloperationen, Abszessdrainagen oder Dilatationen mittels Endoskop flossen nicht mit in die Bewertung ein.

Die akute Infusionsreaktion wurde als jede auffällige Symptomatik während oder 1-2 Stunden nach der Infusionsgabe definiert. Darunter wurden Symptome wie erhöhte Herzfrequenz, erniedrigter Blutdruck, Dyspnoe, Pruritus, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen, Kopfschmerz, Schwindel und Übelkeit gezählt.

Unter Reaktionen vom verzögerten Typ wurden Symptome wie Myalgien oder Arthralgien gezählt.

Als schwere Infektionen wurden Infektionen gewertet, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten. Leichte Infektionen waren alle Infektionen, bei denen die Patienten zwar Fieber hatten, jedoch nicht stationär aufgenommen werden mussten.

3.4 Datenerfassung/statistische Analyse

Die dieser Studie zugrunde gelegten Daten wurden retrospektiv anhand der Patientenakten ermittelt. Als Datenquelle dienten Befundbögen, Laborergebnisse, Arztbriefe sowie die schriftliche Befundung und Bildgebung von Ileokoloskopien, Sigmoidoskopien und Rektoskopien.

Bei der deskriptiven Darstellung des Patientenkollektivs kamen Absolutwerte, Prozentwerte, Mittelwerte, Median, oberes und unteres Quartil, Minimum und Maximum zum Einsatz. Für die grafische Darstellung der Daten wurden Kreisdiagramme, Säulendiagramme und Kastengrafiken (*Box-Whisker-Plot*) verwendet. Bei der univariaten Prädiktorensuche wurden der Chi-Quadrat-Test oder der t-Test zur Berechnung von Signifikanzen verwendet. P-Werte, die kleiner als 0,05 ausfielen, wurden als statistisch signifikant definiert. Da aufgrund der relativ kleinen Kollektivgröße keine Variable mit statistischer Sicherheit als Prädiktor identifiziert werden konnte, wurde auf eine multivariate Prädiktorenanalyse (Rückschlüsse auf einen möglichen zusammenhängenden Einfluss einzelner Variablen) verzichtet. Sowohl für die Darstellung der Nebenmedikationsfreiheit als auch für die Therapieabbrüche wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Die statistischen Analysen sowie die tabellarische und grafische Dokumentation der gesammelten Daten erfolgte unter Anwendung von Microsoft Excel® 2007 und Statistica Version 10 (Stat Soft Europe GmbH).

4 Ergebnisteil

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

4.1.1 Geschlechterverteilung

Von den 85 Patienten waren 47 weiblich (55,3 %) und 38 männlich (44,7 %). Eine Übersicht über die Geschlechterverteilung innerhalb des Kollektivs gibt Abbildung 1.

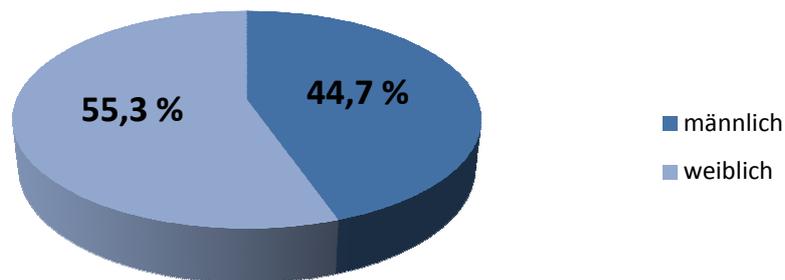


Abb. 1: Geschlechterverteilung innerhalb des Gesamtkollektivs

4.1.2 Diagnose, Lokalisation der Erkrankung

Innerhalb des Patientenkollektivs konnten zwei verschiedene Krankheitsentitäten der CED unterschieden werden. Von den 85 Patienten des Gesamtkollektivs litten 56 Patienten (65,9 %) an einem MC und 29 Patienten (34,1 %) an einer CU. Eine Übersicht über Verteilung der beiden Krankheitsentitäten innerhalb des Patientenkollektivs gibt Abbildung 2.

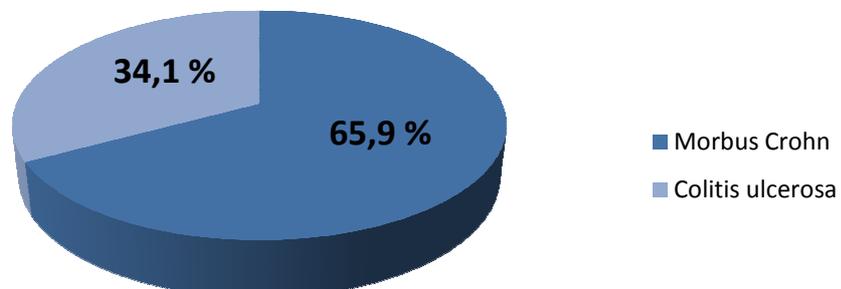


Abb. 2: Diagnosen innerhalb des Patientenkollektivs

Sowohl bei den MC- als auch bei den CU-Patienten konnte zum Zeitpunkt der ersten Infliximabgabe zwischen bestimmten Lokalisationen des Entzündungsgeschehens unterschieden werden. Entsprechend der Vienna-Klassifikation (Gasche et al. 2000) war bei 23 der 56 MC-Patienten (41,1 %) die Entzündung im Kolon und terminalen Ileum lokalisiert, 16 Patienten (28,5 %) wiesen eine Entzündungslokalisation im Ileum oder Jejunum auf. Bei 10 Patienten (17,9 %) war die Entzündung auf das Kolon beschränkt und 7 Patienten (12,5 %) litten zusätzlich an einer Entzündung im oberen Gastrointestinaltrakt (Duodenum, Magen, Oesophagus, Mundhöhle).

Bei den 29 Patienten, die an einer CU erkrankt waren, konnte die Entzündungslokalisation entsprechend der Montréal-Klassifikation in drei Kategorien unterteilt werden (Silverberg et al. 2005). 18 Patienten (62,1 %) litten an einer Pankolitis, bei 10 Patienten (34,5 %) reichte die Entzündung bis zur linken Flexur und bei einem Patienten (3,4 %) war die Entzündung ausschließlich im Rektum lokalisiert. Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die Entzündungslokalisation der Patienten beider Krankheitsentitäten.

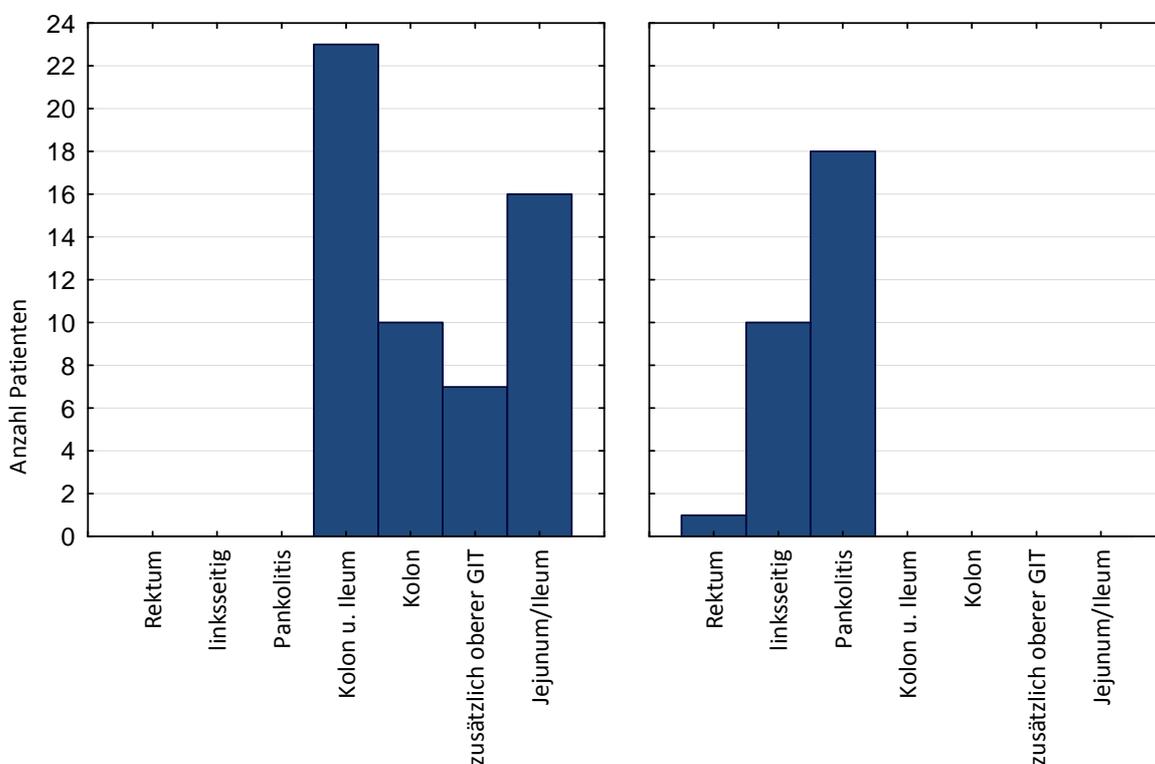


Abb. 3: Entzündungslokalisation kategorisiert nach der Diagnose MC (linke Grafik) und CU (rechte Grafik), Gastrointestinaltrakt = GIT

4.1.3 Altersverteilung

Das durchschnittliche Lebensalter bei Erstdiagnose lag im Gesamtkollektiv bei 29,9 Jahren, mit einem Altersminimum von 12 Jahren und einem Altersmaximum von 69 Jahren. Die MC-Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Durchschnitt 27,8 Jahre, die CU-Patienten waren 34,2 Jahre und somit 6,4 Jahre älter als die MC-Patienten. Eine Übersicht über die Altersverteilung bei Erstdiagnose kategorisiert nach der jeweiligen Krankheitsentität erlaubt Abbildung 4.

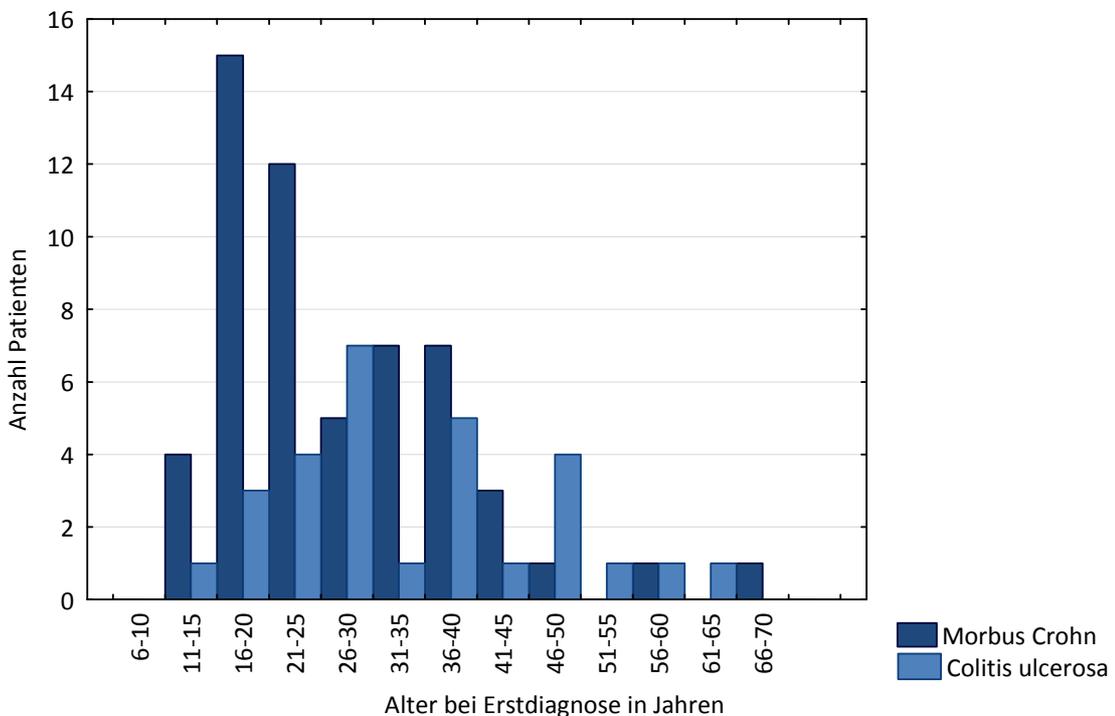


Abb. 4: Alter bei Diagnosestellung

4.1.4 Erkrankungsdauer bei der ersten Infliximabinfusion

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei der ersten Infliximabinfusion lag im Gesamtkollektiv bei 10,2 Jahren, mit einem frühesten Zeitpunkt der Gabe bei 0,2 Jahren und einem spätesten Zeitpunkt der Gabe bei 38,0 Jahren. Im Mittel bekamen die CU-Patienten ihre erste Infusion nach 9,4 Jahren und somit 1,2 Jahre früher als alle MC-Patienten, die ihre erste Infusion nach mittelwertig

10,6 Jahren nach der Erstdiagnose bekamen. Abbildung 5 zeigt eine Übersicht über die Erkrankungsdauer bei der ersten Infliximabinfusion, kategorisiert entsprechend der jeweiligen Krankheitsentität.

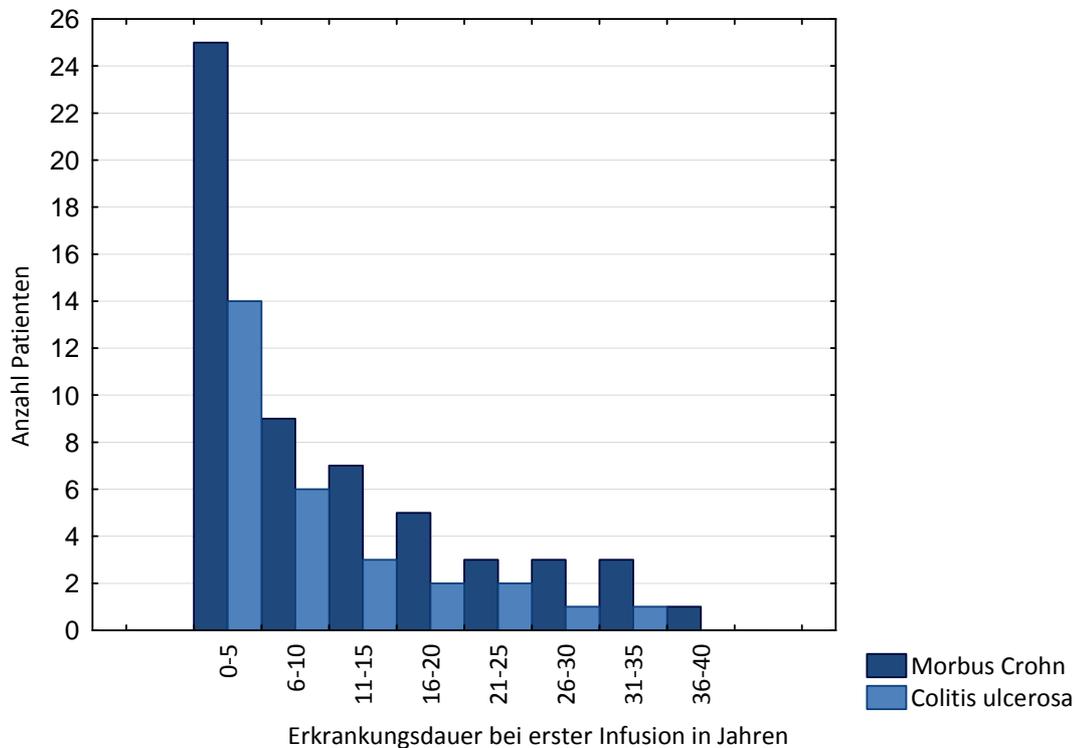


Abb. 5: Erkrankungsdauer bei der ersten Infliximabinfusion in Jahren

4.1.5 Rauchverhalten

28 Patienten des Gesamtkollektivs (32,9 %) gaben an, zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion regelmäßig zu rauchen. Davon waren 25 Patienten an MC (44,6 %) und 3 Patienten an CU (10,3 %) erkrankt. 46 Patienten (54,1 %) waren Nichtraucher (26 MC-Patienten (46,4 %) und 20 CU-Patienten (68,9 %)) und 11 Patienten (12,9 %) waren ehemalige Raucher (5 MC-Patienten (8,9 %) und 6 CU-Patienten (20,7 %)). Abbildungen 6 und 7 zeigen die Verteilung des Raucherstatus innerhalb der Teilkollektive.

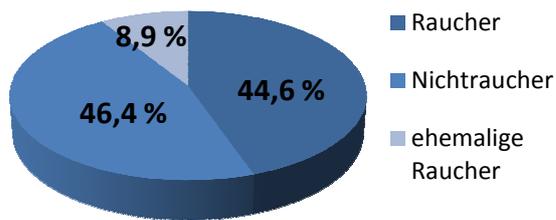


Abb. 6: Raucherstatus der MC-Patienten

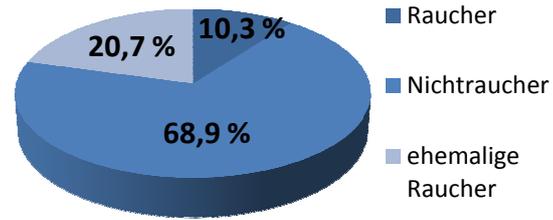


Abb. 7: Raucherstatus der CU-Patienten

4.1.6 CRP-Level

Bei 69 der 85 Patienten (81,2 %) wurden CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion bestimmt. Im Mittel lag der CRP-Level bei 39,7 mg/l (Schwankung <2-126,8). 18 Patienten hatten Werte unter 2 mg/l.

Die Tabelle 5 gibt eine Übersicht über das Patientenkollektiv.

Tab. 5: Übersicht über das Patientenkollektiv

Geschlecht	
männlich (%)	38 (44,7)
weiblich (%)	47 (55,3)
Diagnose	
Morbus Crohn (%)	56 (65,9)
Colitis ulcerosa (%)	29 (34,1)
Lokalisation der Erkrankung (MC-Patienten)	
Kolon und terminales Ileum (%)	23 (41,1)
Ileum/ Jejunum (%)	16 (28,5)
Kolon (%)	10 (17,9)
Zusätzlich oberer GIT (%)	7 (12,5)
Lokalisation der Erkrankung (CU-Patienten)	
Pankolitis (%)	18 (62,1)
linksseitig (%)	10 (34,5)
Rektum (%)	1 (12,5)
Mittleres Alter bei Erstdiagnose MC/CU in Jahren	27,8/34,2
Mittlere Erkrankungsdauer bei erster Infusion MC/ CU in Jahren	10,6/9,4
Raucherstatus	
Nichtraucher (%)	46 (54,1)
Raucher (%)	28 (32,9)
Ehemalige Raucher (%)	11 (12,9)
Mittlerer CRP-Level in mg/l bei erster Infusion (Schwankung)	39,7 (<2-126,8)

4.2 Infliximabtherapie im Gesamtkollektiv

Innerhalb der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Göttingen wurden insgesamt 1231 Gaben Infliximab während des oben genannten Betrachtungszeitraums verabreicht.

Die durchschnittliche Therapiedauer im Gesamtkollektiv betrug 26,9 Monate, wobei die kürzeste Therapie über einen Tag (0,03 Monate) und die längste über 110 Monate durchgeführt wurde. Zugrunde gelegt wurde der Zeitraum zwischen der ersten und letzten Gabe Infliximab. Bei ausschließlich einer Gabe wurde nur der Tag der Infusion als Dauer der Therapie angesetzt.

Im Durchschnitt wurden jedem Patienten 15 Infusionen des Medikaments verabreicht, wobei die Anzahl der Gaben je nach Patient zwischen einer und 44 Gaben individuell variierte. Abbildung 8 zeigt eine Übersicht über die Anzahl der Gaben.

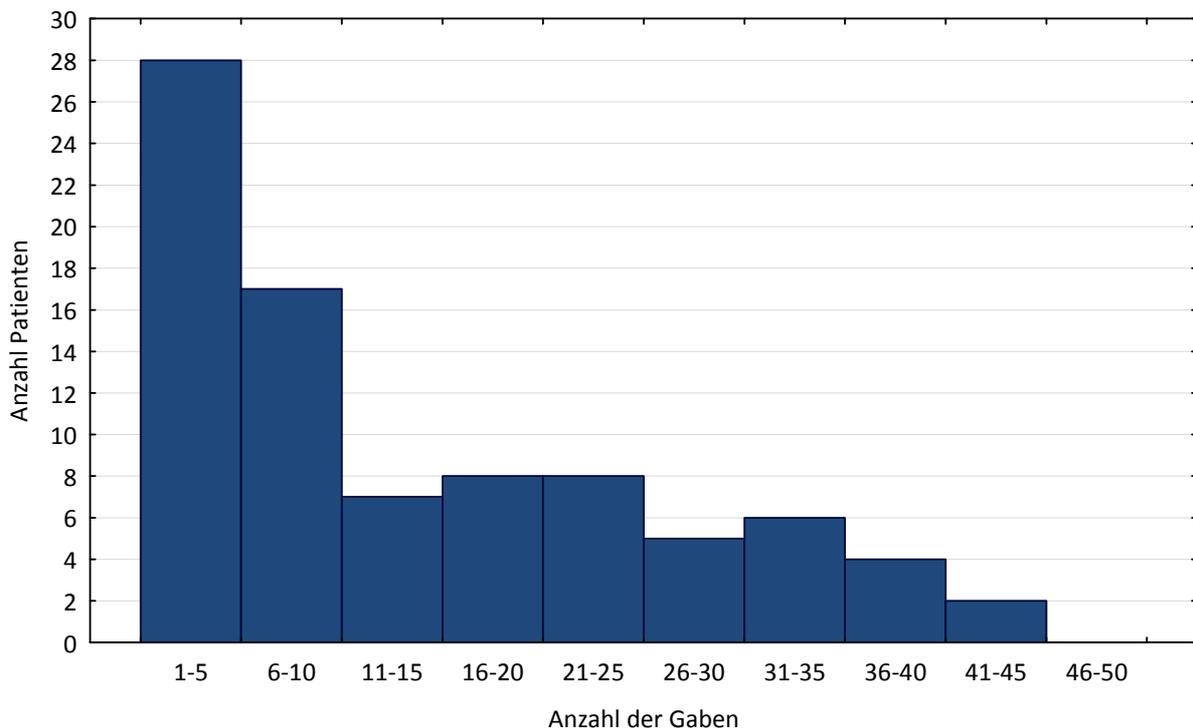


Abb. 8: Anzahl der Infliximabgaben

4.3 Nutzen der Therapie

Wirft man einen genauen Blick auf die Anzahl der Infliximabgaben, fällt auf, dass fast ein Drittel des Gesamtkollektivs (28 Patienten, 32,9 %) nur maximal 5 Infusionen verabreicht bekam. Ursächlich für die kurze Therapie war bei 10 Patienten eine primäre Resistenz, bei 10 Patienten fehlten aufgrund von Wohnortwechsel oder Arztwechsel weitere Informationen, 3 Patienten erlitten eine schwere Infektion, weitere 3 Patienten zeigten eine schwere Infusionsreaktion und eine Patientin erkrankte an einem Kolonkarzinom. Um eine Verfälschung der Auswertung langfristiger Therapieerfolge zu verhindern, wurden diese 28 Patienten nicht für die Auswertung des Therapiebenefits berücksichtigt. Des Weiteren sollten die Ergebnisse in Relation zu international publizierten Studien aufgezeigt werden, in denen langfristige Therapieerfolge untersucht wurden. Hier wurden alle Patienten, die keine langfristige Infliximabtherapie erhielten nicht in der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt (*As-treated-Analyse*). Die Analyse des Therapiebenefits (endoskopisches Ansprechen, endoskopische Remission mit Identifikation von Prädiktoren, Steroid- und Immunsuppressivafreiheit, Operationen) fokussiert sich auf die 57 Patienten, die mehr als 5 Gaben Infliximab bekamen (39 MC-Patienten, 18 CU-Patienten). Abbildung 9 zeigt die Entstehung des Teilkollektivs.

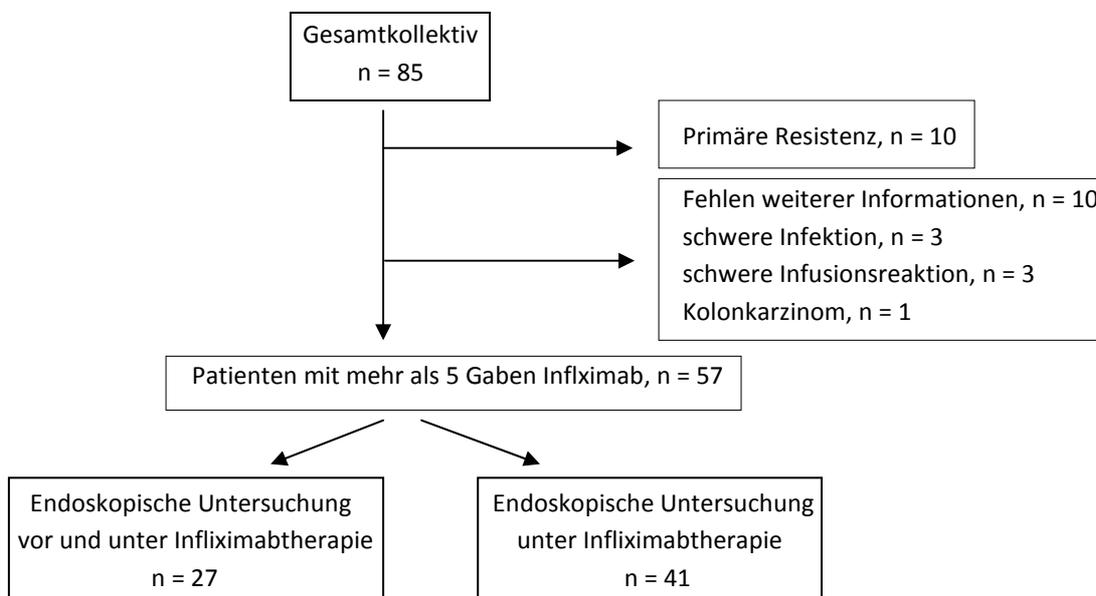


Abb. 9: Entstehung des Teilkollektivs der Patienten mit mehr als 5 Gaben Infliximab

4.4 Endoskopisches Ansprechen

Bei 27 der 57 Patienten (47,4 %, 13 MC-Patienten, 14 CU-Patienten) wurde sowohl vor der ersten Infliximabgabe als auch während der folgenden 18 Monate eine Endoskopie durchgeführt. Zum Zeitpunkt der ersten Verlaufsendskopie vergingen im Mittel 8,9 Monate (Schwankung 1-18 Monate) und die Patienten erhielten durchschnittlich 6 Infusionen Infliximab (Schwankung 1-13). Abbildung 10 zeigt das endoskopische Therapieansprechen sowohl der MC- als auch der CU-Patienten, kategorisiert nach der Diagnose MC oder CU. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweiligen Kategorien. 6 MC-Patienten zeigten ein positives Ansprechen, bei einem MC-Patienten verschlechterte sich der endoskopische Befund, 6 MC-Patienten zeigten keine Punktwertänderung in der Befundung. Bei den CU-Patienten verbesserte sich der Befund bei 10 Patienten, keiner zeigte eine Verschlechterung. Bei 4 Patienten ergab sich keine Änderung im Befund.

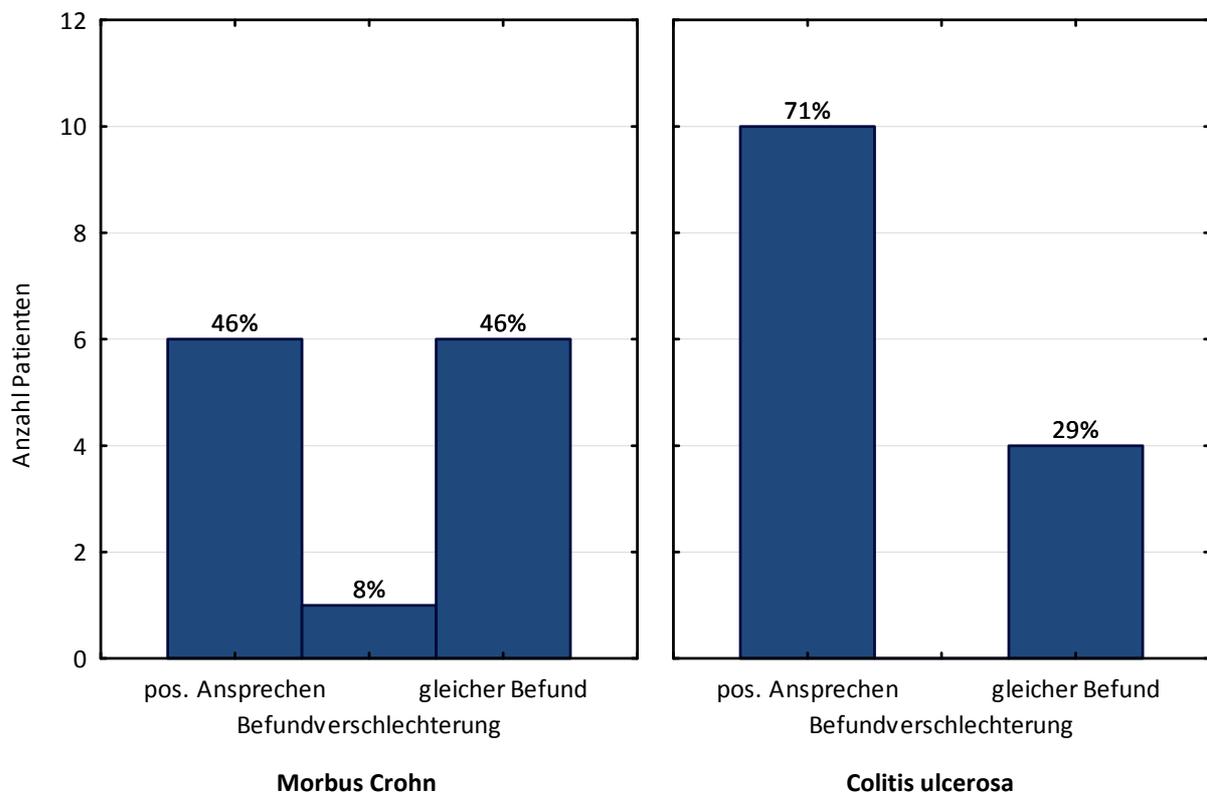


Abb. 10: Therapieansprechen kategorisiert nach der Diagnose MC (n = 13) oder CU (n = 14)

4.5 Endoskopische Remission

Für die Auswertung des Anteils der Patienten, die während der Therapie in endoskopische Remission kamen, wurden Endoskopiebefunde von 41 Patienten des Teilkollektivs (70,7 %; 34 MC-Patienten, 17 CU-Patienten) ausgewertet. Der Zeitpunkt der Endoskopie war für die Auswertung von Relevanz. Befunde, die unmittelbar vor oder zum Zeitpunkt der ersten Infliximabgabe gewonnen wurden, konnten nicht verwendet werden, da ein Zusammenhang zwischen endoskopischem Befund und Infliximabtherapie ausgeschlossen werden konnte. Bei den restlichen 13 Patienten des Teilkollektivs wurde entweder nur eine Endoskopie zum Zeitpunkt der ersten Infliximabgabe (n = 13, 22,8 %) oder keine Endoskopie während der Behandlung mit Infliximab durchgeführt (n = 3, 5,2 %). Bei 16 der 41 Patienten (39,0 %), davon bei 9 MC-Patienten und 7 CU-Patienten konnte nach durchschnittlich 20,1 Monaten (Schwankung 2-80) eine endoskopische Remission festgestellt werden. Der Anteil der CU-Patienten mit endoskopisch nachweisbarer Remission war mit 41,2 % deutlich höher als der Anteil der MC-Patienten, von denen nur 26,5 % in Remission kamen. Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,812$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 11 zeigt die Remissionsraten in Abhängigkeit von der Diagnose MC oder CU.

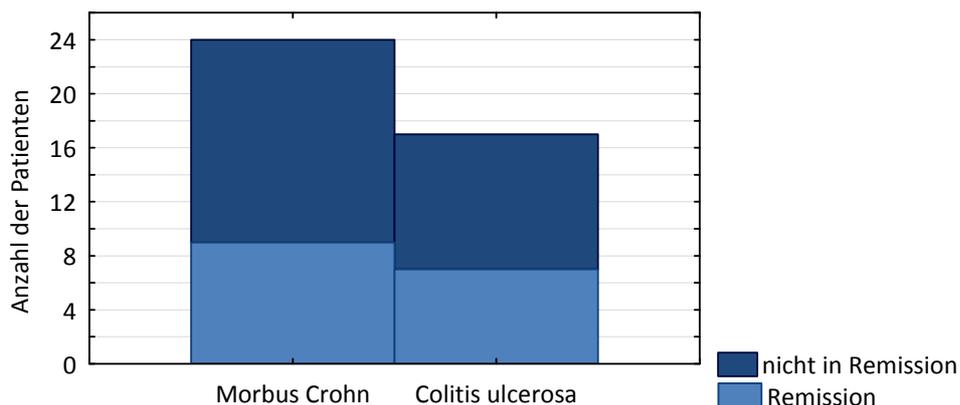


Abb. 11: Remissionsrate in Abhängigkeit der Diagnose MC und CU. 41,2 % der CU-Patienten (n = 7 von 17) und 26,5 % der MC-Patienten (n = 9 von 34) zeigten eine endoskopisch nachweisbare Remission; $p = 0,812$ nach dem Chi-Quadrat-Test

4.5.1 Prädiktoren für die endoskopische Remission

Es stellt sich die Frage nach Prädiktoren für eine endoskopische Remission unter Influximabtherapie. Wie in Abschnitt 4.5 beschrieben war der Anteil der CU-Patienten mit einer Remissionsrate von 41,2 % deutlich höher als der Anteil der MC-Patienten, die eine Remissionsrate von 26,5 % aufwiesen ($p = 0,81$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Relevante Faktoren wie der Endoskopiebefund zum Zeitpunkt der ersten Influximabinfusion, das Geschlecht, das Alter bei der Erstdiagnose, das Rauchverhalten, CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Influximabinfusion, die Nebenmedikation zum Zeitpunkt der ersten Influximabinfusion und die Nebenmedikation zum Zeitpunkt der Verlaufsendoskopie wurden getestet.

4.5.1.1 Endoskopiebefund zum Zeitpunkt der ersten Influximabinfusion

Bei 33 der 41 Patienten lag ein endoskopischer Befund zum Zeitpunkt der ersten Influximabinfusion vor. Die Remissionsrate derer, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit einem Score von 3 bewertet wurden, betrug 45,5 % (10 von 22 Patienten). In der Gruppe der Patienten, die mit einem Score von 2 bewertet wurden, lag die Remissionsrate bei 37,5 % (3 von 8 Patienten). Bei den Patienten, die mit einem Score von 1 in die Therapie starteten, lag die Remissionsrate bei 66,7 % (2 von 3 Patienten mit endoskopisch nachweisbarer Remission). Es konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,688$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Bei einem Patienten, der während der Therapie mit Influximab eine Remission zeigte, sowie bei 7 Patienten, bei denen endoskopisch keine Remission nachweisbar war, lag zum Zeitpunkt der ersten Infusion kein Endoskopiebefund vor. Abbildung 12 zeigt die Remissionsraten in Abhängigkeit des Befundscore zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Influximab.

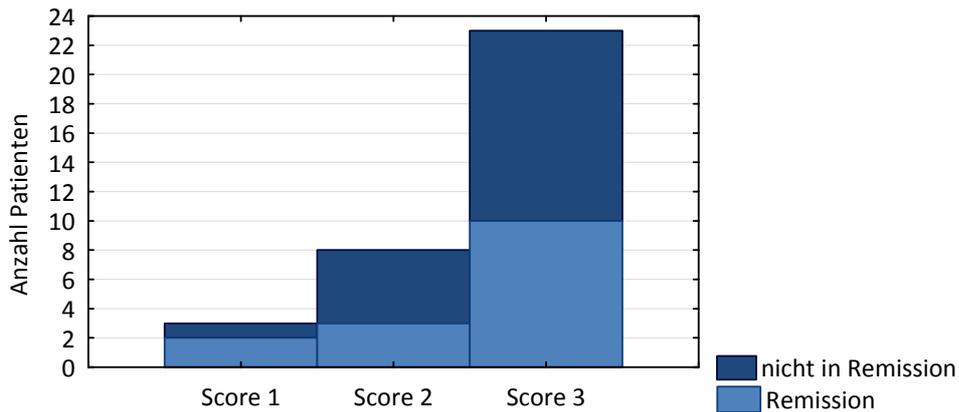


Abb. 12: Remissionsrate in Abhängigkeit des Befundscores zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion. 66,7 % der Patienten (2 von 3), die mit einem Score von 1 in die Therapie starteten, 37,5 % der Patienten (3 von 8), die mit einem Score von 2 in die Therapie starteten, und 45,5 % der Patienten (10 von 22), die mit einem Score von 3 in die Therapie starteten, zeigten eine endoskopische Remission; $p = 0,688$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

4.5.1.2 Geschlecht

Die Remissionsrate war mit 42,9 % (9 von 21 Patientinnen, 5 von 15 MC-Patientinnen, 4 von 6 CU-Patientinnen) bei den Frauen tendenziell höher als bei den Männern, von denen nur 7 von 20 Patienten also 35 % (4 von 9 MC-Patienten, 3 von 11 CU-Patienten) während der Therapie in Remission gelangten ($p = 0,606$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 13 zeigt die Remissionsrate in Abhängigkeit vom Geschlecht.

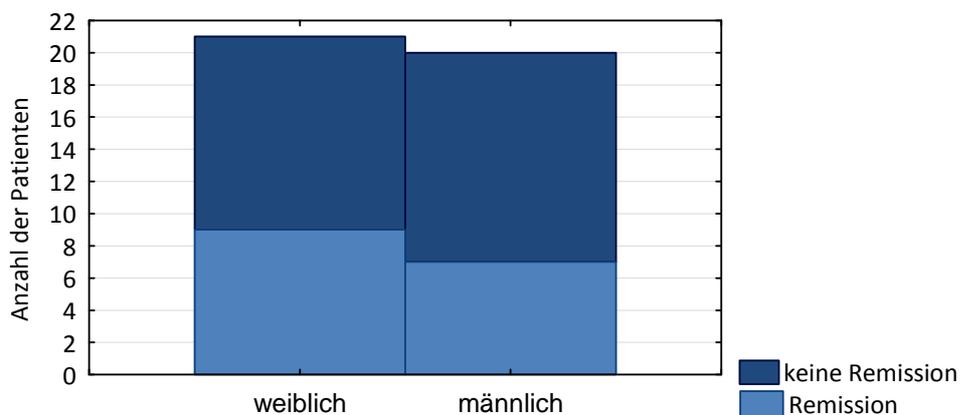


Abb. 13: Remissionsrate in Abhängigkeit vom Geschlecht. 42,9 % der weiblichen (9 von 21) und 35 % der männlichen Patienten (7 von 20) zeigten eine endoskopische Remission, $p = 0,606$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

4.5.1.3 Alter bei Erstdiagnose

Das mediane Alter bei Erstdiagnosestellung der Patienten mit endoskopisch nachweisbarer Remission war mit 29 Jahren (MC-Patienten: 24 Jahre im Median, CU-Patienten: 30 Jahre im Median) tendenziell höher als das Alter der Patienten ohne Remission, die im Median 23 Jahre bei Erstdiagnose waren ($p = 0,157$ nach dem t-Test; MC-Patienten: 20 Jahre im Median, CU-Patienten: 33 Jahre im Median). Abbildung 14 zeigt das mediane Alter bei Erstdiagnose kategorisiert nach Remission und fehlender Remission.

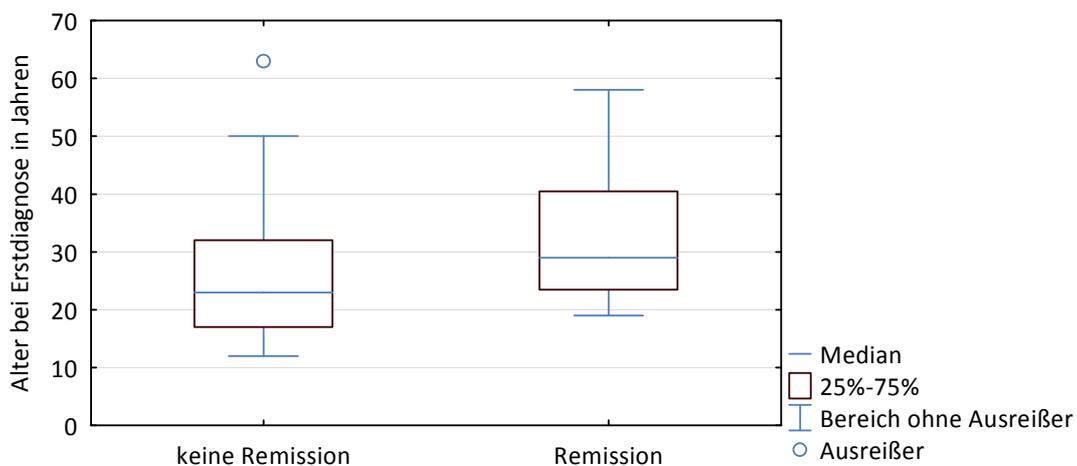


Abb. 14: Medianes Alter bei Erstdiagnose in Abhängigkeit von Remission und fehlender Remission. Patienten mit endoskopisch nachweisbarer Remission ($n = 16$) waren im Median 29 Jahre bei Erstdiagnose, Patienten, die nicht in Remission kamen ($n = 25$) waren im Median 23 Jahre bei Erstdiagnosestellung, $p = 0,157$ nach dem t-Test.

4.5.1.4 Rauchverhalten

9 der 24 Nichtraucher (37,5 %, 5 von 13 MC-Patienten, 4 von 11 CU-Patienten), 2 der 9 Raucher (22,2 %, 2 von 8 MC-Patienten, null von einem CU-Patienten) und 5 der 8 ehemaligen Raucher (62,5 %, 2 von 3 MC-Patienten, 3 von 5 CU-Patienten) wiesen während der Therapie mit Infliximab eine Remission auf. Dementsprechend kamen 15 der 24 Nichtraucher (62,5 %), 7 der 9 Raucher (77,8 %) und 3 der 8 ehemaligen Raucher (37,5 %) nicht in Remission. Im Vergleich der drei Gruppen konnte der Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz zeigen ($p = 0,229$). Abbildung 15 zeigt die Remissionsrate in Abhängigkeit vom Rauchverhalten.

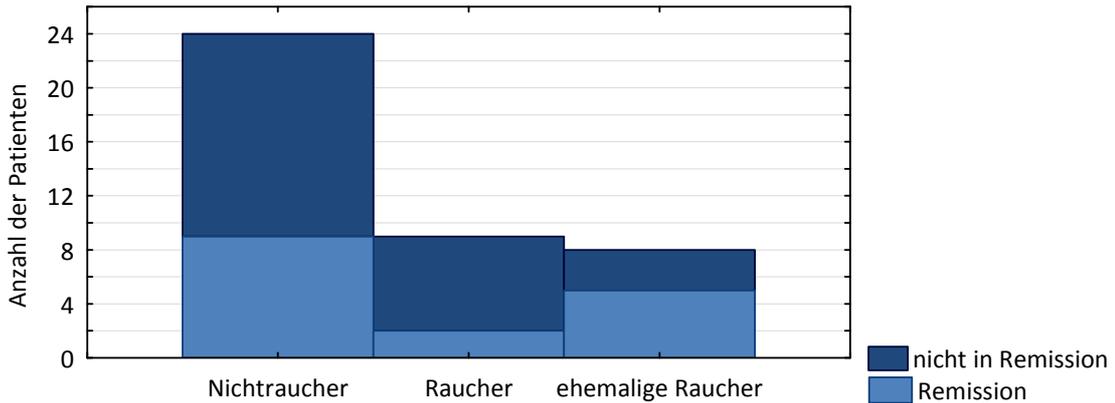


Abb. 15: Remissionsrate in Abhängigkeit vom Rauchverhalten. 37,5 % der Nichteinraucher (9 von 24), 22,2 % der Raucher (2 von 9) und 62,5 % der ehemaligen Raucher (5 von 8) zeigten eine endoskopische Remission, $p = 0,229$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

4.5.1.5 CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion

Bei 34 der 41 Patienten wurden CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion bestimmt. Bei der Patientengruppe, die während der Therapie eine endoskopische Remission aufwies, lag der Medianwert bei 4,05 mg/l (MC-Patienten: 12,4 mg/l im Mittel, CU-Patienten: 2,5 mg/l im Median). Bei denen, die keine aufwies, betrug er 20,6 mg/l (MC-Patienten: 31,3 mg/l im Median, CU-Patienten: 5,1 mg/l im Median). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medianwerten beider Gruppen gefunden werden ($p = 0,517$ nach dem t-Test). Abbildung 16 zeigt die medianen CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion, kategorisiert nach Remission und fehlender Remission.

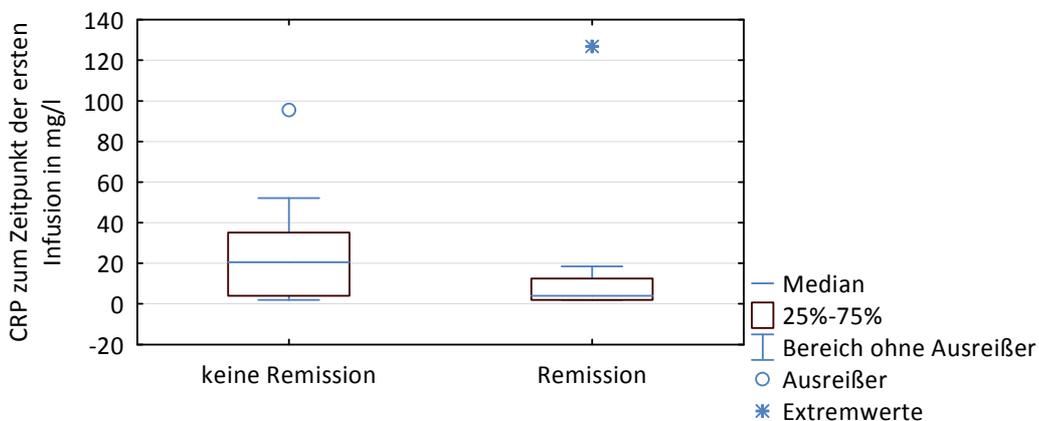


Abb. 16: CRP-Werte, kategorisiert nach Remission und fehlender Remission. Der CRP-Wert bei den Patienten mit endoskopisch nachweisbarer Remission ($n = 16$) lag im Median bei 4,05 mg/l. Bei den Patienten, die nicht in Remission kamen ($n = 25$), lag er im Median bei 20,6 mg/l, $p = 0,517$ nach dem t-Test.

4.5.1.6 Nebenmedikation zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion

Die höchste endoskopische Remissionsrate konnte bei Patienten beobachtet werden, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion Immunsuppressiva (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) aber keine oralen Kortikosteroide (Prednisolon) einnahmen. Sie betrug 60 % (3 von 5 Patienten, alle waren an MC erkrankt), gefolgt von den Patienten, die beide Medikamentengruppen einnahmen mit 43,8 % (7 von 16 Patienten, 2 von 8 MC-Patienten, 5 von 8 CU-Patienten). In der Gruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion zwar orale Kortikosteroide nicht aber Immunsuppressiva einnahmen, lag die Remissionsrate bei 38,5 % (5 von 13 Patienten, 3 von 6 MC-Patienten, 2 von 7 CU-Patienten). Die niedrigste Remissionsrate hatten die Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion weder oral Kortikosteroide noch Immunsuppressiva einnahmen mit 14,3 % (einer von 7 Patienten, einer von 5 MC-Patienten, null von 2 CU-Patienten). Im Vergleich der Gruppen konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,77$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 17 zeigt die Remissionsrate in Abhängigkeit von der Medikation zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion.

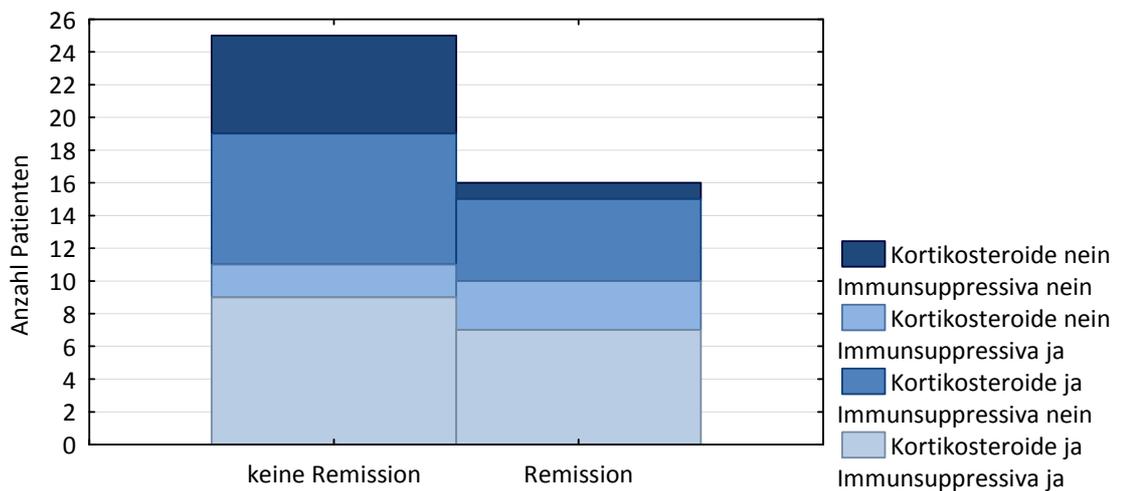


Abb. 17: Remissionsrate in Abhängigkeit zur Medikation zum Zeitpunkt der ersten Infusion. 14,3 % der Patienten, die weder Kortikosteroide noch Immunsuppressiva einnahmen (einer von 7), 60 % der Patienten, die zwar Immunsuppressiva aber keine Kortikosteroide einnahmen (3 von 5), 38,5 % der Patienten, die Kortikosteroide jedoch keine Immunsuppressiva einnahmen (5 von 13) und 43,8 % der Patienten, die beide Medikamente einnahmen (7 von 16) zeigten eine endoskopische Remission, $p = 0,77$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

4.5.1.7 Nebenmedikation zum Zeitpunkt der Verlaufsendsoskopie

Die höchste Remissionsrate zeigte sich bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Endoskopie sowohl orale Kortikosteroide als auch Immunsuppressiva zu sich nahmen. Sie betrug 57,1 % (4 von 7 Patienten, 2 von 4 MC-Patienten, 2 von 3 CU-Patienten), gefolgt von den Patienten, die nur Immunsuppressiva einnahmen mit 44,4 % (4 von 9 Patienten, 2 von 6 MC-Patienten, 2 von 3 CU-Patienten). In der Gruppe des Kollektivs, die zum Zeitpunkt der Endoskopie zwar orale Kortikosteroide nicht aber Immunsuppressiva einnahmen, lag die Remissionsrate bei 33,3 % (5 von 15 Patienten, 2 von 7 MC-Patienten, 3 von 8 CU-Patienten). Die niedrigste Remissionsrate hatten die Patienten, die zum Zeitpunkt der Endoskopie weder oral Kortikosteroide noch Immunsuppressiva einnahmen mit 30 % (3 von 10 Patienten, 3 von 7 MC-Patienten, null von 3 CU-Patienten). Auch hier konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,29$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 18 zeigt die Remissionsrate relativ zur Medikation zum Zeitpunkt der Endoskopie.

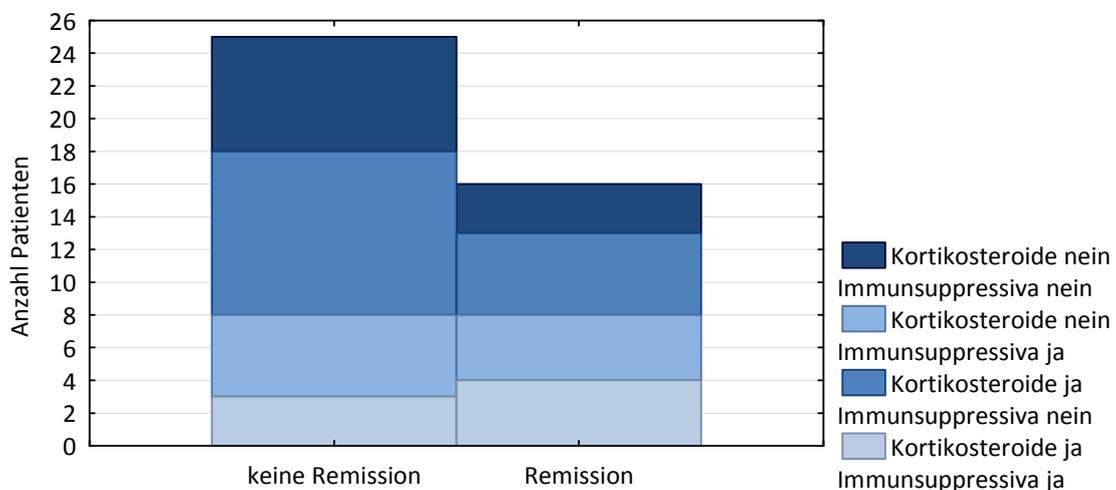


Abb. 18: Remissionsrate in Relation zur Medikation zum Zeitpunkt der durchgeführten Endoskopie. 30,0 % der Patienten, die weder Kortikosteroide noch Immunsuppressiva einnahmen (3 von 10), 44,4 % der Patienten, die zwar Immunsuppressiva aber keine Kortikosteroide einnahmen (4 von 9), 33,3 % der Patienten, die Kortikosteroide jedoch keine Immunsuppressiva einnahmen (5 von 15) und 57,1 % der Patienten, die beide Medikamente einnahmen (4 von 7), zeigten eine endoskopische Remission, $p=0,29$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

Das Nebenmedikationsprofil der Patienten, die während der Therapie mit Infliximab eine Remission zeigten, änderte sich im Verlauf der Therapie. Der Patientenanteil, der beide Medikamentengruppen einnahm, verringerte sich im Laufe der Therapie von 43,8 % (7 von 16 Patienten) auf 25 % (4 von 16 Patienten). Nahm anfangs nur ein Patient keine weitere Medikation ein (6,3 %), so waren es zum Zeitpunkt der Endoskopie schon 3 Patienten (18,8 %). Der Anteil der Patienten, die nur Immunsuppressiva einnahmen, stieg von 18,8 % zum Zeitpunkt der ersten Infusion (3 von 16 Patienten) auf 25 % zum Zeitpunkt der Endoskopie (4 von 16 Patienten). Lediglich der Patientenanteil, der ausschließlich Kortikosteroide zu sich nahm, blieb konstant bei 31,3 % (5 von 16 Patienten). Die Steroidfreiheit im Verlauf der Therapie mit Infliximab ist in Abschnitt 4.6 der vorliegenden Arbeit näher erläutert.

4.6 Nebenmedikationen

Zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion nahm mehr als die Hälfte des Teilkollektivs (n = 57) Kortikosteroide ein (n = 35; 61,4 %; 19 MC-Patienten, 16 CU-Patienten). 30 Patienten nahmen Azathioprin oder 6-Mercaptopurin ein (n = 30; 52,6 %; 21 MC-Patienten, 9 CU-Patienten), während lediglich ein Patient Methotrexat (1,8 %, CU-Patient) in verschiedenen Dosierungen einnahm.

Mehr als die Hälfte der 35 Patienten unter Kortikosteroidtherapie (n = 19; 54,3 %; 13 MC-Patienten und 6 CU-Patienten) konnte das Medikament nach durchschnittlich 15,5 Monaten absetzen (Schwankung 1-42 Monate). 14 Patienten bekamen auch im Verlauf der Betrachtung keine weiteren Kortikosteroide verabreicht, bei lediglich 5 Patienten musste im Verlauf wieder auf Kortikosteroide zurückgegriffen werden. Der Patientenanteil, der im Verlauf der Therapie auf Kortikosteroide verzichten konnte, war in der Gruppe der MC-Patienten mit 68,4 % deutlich höher als in der Gruppe der CU-Patienten, in der nur 37,5 % die Kortikosteroide absetzen konnten. Abbildung 19 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeitpunkte der Beendigung der Nebenmedikation mit Kortikosteroiden (kategorisiert nach der Krankheitsentität MC oder CU). In diesem Fall steht jeder Kreis für eine Beendigung der Nebenmedikation mit Kortikosteroiden, jedes Kreuz steht für einen Patienten unter Kortikosteroidtherapie bei Beendigung der Betrachtungszeit.

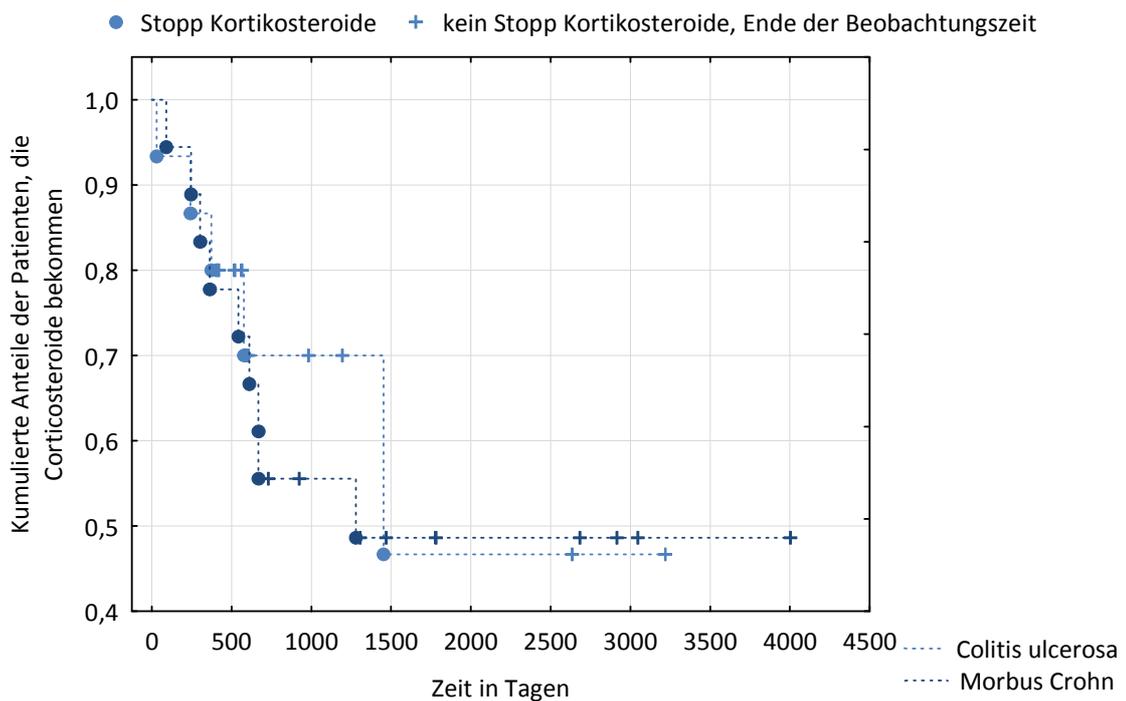


Abb. 19: Zeitpunkte des Absetzens der Nebenmedikation mit Kortikosteroiden bei der Patientengruppe, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion Kortikosteroide bekam, kategorisiert nach der Diagnose MC oder CU

Anders verhielt es sich bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion Azathioprin oder 6-Mercaptopurin erhielten. 12 Patienten (40 %; 12 MC-Patienten, 0 CU-Patienten) setzten im Verlauf der Behandlung mit Infliximab das Immunsuppressivum nach im Mittel 20,5 Monaten ab (Schwankung 3-70 Monate). 2 der 12 Patienten griffen im Verlauf der Therapie mit Infliximab wieder auf Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zurück. Auch hier war der Anteil des Kollektivs, der das Immunsuppressivum absetzte, in der Gruppe der MC-Patienten mit 47,6 % deutlich höher als in der Gruppe der CU-Patienten, in der keiner der 9 Patienten das Medikament absetzte. Abbildung 20 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeitpunkte der Beendigung der Nebenmedikation mit Immunsuppressiva (kategorisiert nach der Krankheitsentität MC oder CU). In diesem Fall steht jeder Kreis für eine Beendigung der Nebenmedikation mit Immunsuppressiva, jedes Kreuz steht für einen Patienten unter Immunsuppressionstherapie bei Beendigung der Betrachtungszeit.

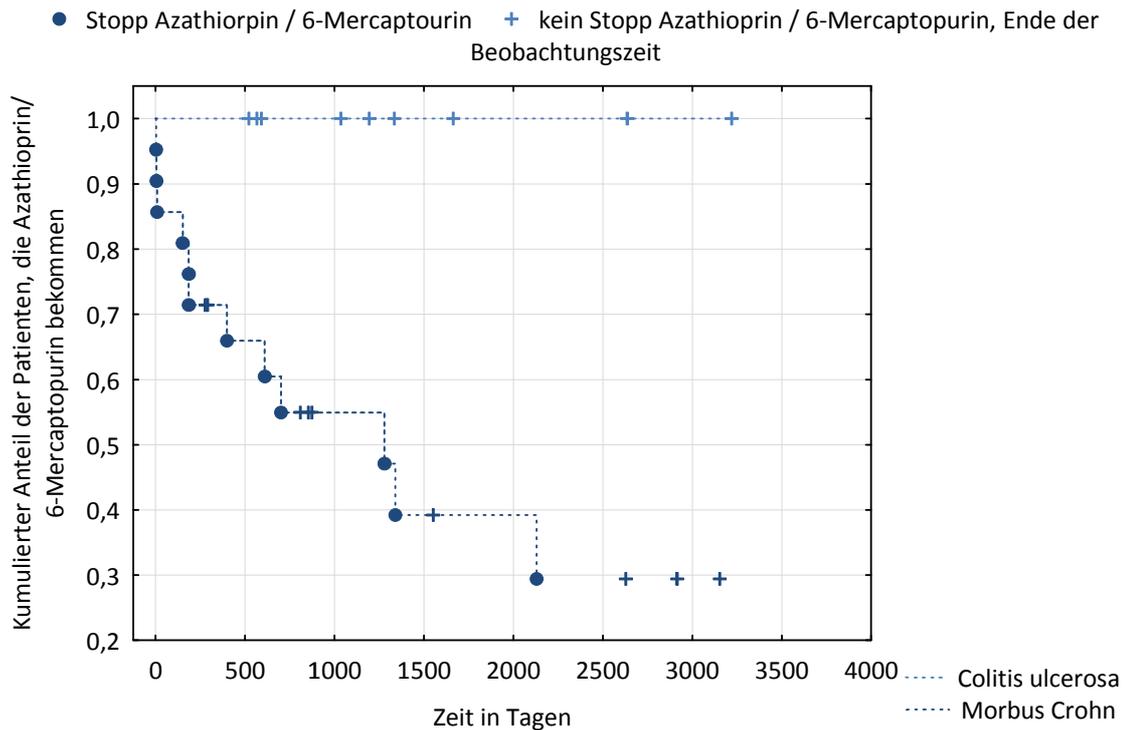


Abb. 20: Zeitpunkte der Abbrüche der Nebenmedikation mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bei der Patientengruppe, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion Azathioprin oder 6-Mercaptopurin bekam, kategorisiert nach der Diagnose MC oder CU

4.7 Operationen unter Infliximabtherapie

Bei 5 Patienten des Teilkollektivs (8,8 %) wurde während der Infliximabtherapie eine Operation durchgeführt. Zwei dieser Patienten mussten sich ein weiteres Mal einer Operation unterziehen. Alle Patienten litten an einem MC (12,8 % der 39 MC-Patienten, keiner der 18 CU-Patienten). In drei Fällen waren persistierende Fisteln, in zwei Fällen Stenosen die Indikation für den Eingriff. Abbildung 21 zeigt den Patientenanteil, der sich während der Infliximabtherapie einer oder mehreren Operationen unterziehen musste.

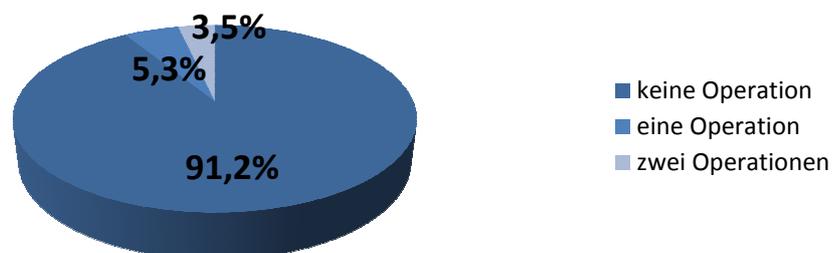


Abb. 21: Anzahl der Operationen während der Infliximabtherapie

4.8 Beendigung der Therapie

Am Ende des Betrachtungszeitraums (August 2010) waren gemäß der Aktenlage noch 31 der 85 Patienten (36,5 %) in laufender Therapie mit Infliximab. 54 Patienten (63,5 %) beendeten zwischen August 1999 und August 2010 die Therapie nach durchschnittlich 9 Gaben und 16,9 Monaten. Grund für die Beendigung war in 10 Fällen eine primäre Resistenz, in 17 Fällen starke Nebenwirkungen, 11 Patienten zeigten eine sekundäre Resistenz, 5 Patienten befanden sich in klinischer Remission und in 11 Fällen waren andere Gründe ausschlaggebend für die Therapiebeendigung. Abbildung 22 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeitpunkte der Therapiebeendigungen, kategorisiert nach der Krankheitsentität MC oder CU. Jeder Kreis steht für eine Therapiebeendigung, jedes Dreieck für einen Patienten, der bis zum Ende der Betrachtungszeit weiterhin Infliximab bekam.

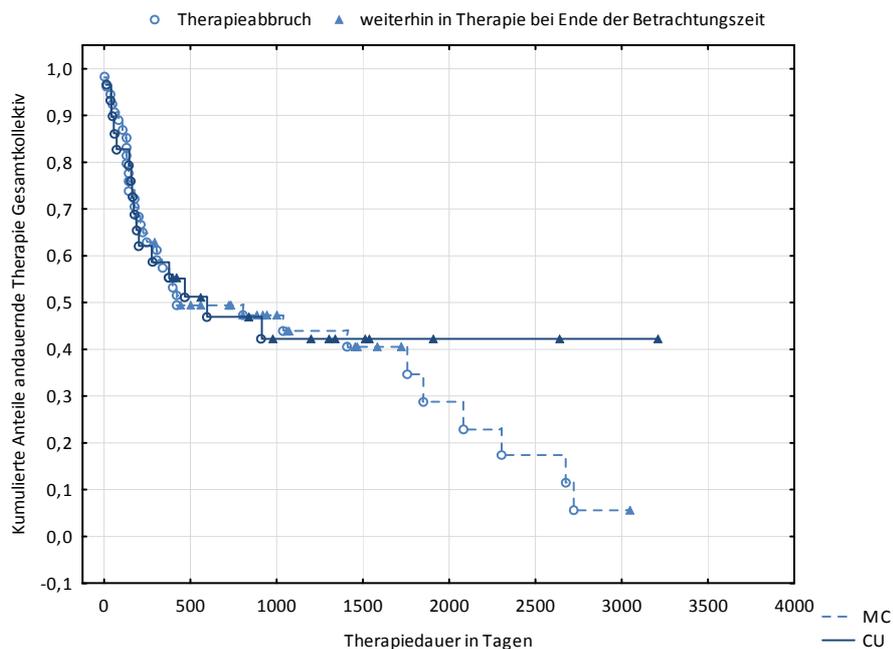


Abb. 22: Zeitpunkte der Therapiebeendigungen, kategorisiert nach der Krankheitsentität

10 Patienten, darunter 5 MC- (50 %) und 5 CU-Patienten (50 %), zeigten eine primäre Resistenz, aufgrund derer sich für einen Therapieabbruch entschieden wurde. In Folge wurden 6 der 10 Patienten erneut vornehmlich mit Azathioprin und/oder Steroiden weiterbehandelt, 3 Patienten unterzogen sich einer Opera-

tion und ein Patient wurde mit 2 Gaben Adalimumab weiterbehandelt, die jedoch auch keinen Erfolg brachten.

17 Patienten beendeten die Therapie nach im Mittel 5,4 Gaben (Schwankung 1-11 Gaben) und 6,4 Monaten (Schwankung 0,1-14 Monate) aufgrund von starken Nebenwirkungen. 13 der 17 Patienten (76,5 %) waren an einem MC und 4 der 17 Patienten (23,5 %) waren an einer CU erkrankt. Darunter beendeten 8 Patienten die Therapie als Folge einer starken Infusionsreaktion, 3 Patienten erlitten eine schwere Infektion (eine Patientin bekam einen Abszess an der Milz, eine einen Mammaabszess und eine Patientin erlitt eine schwere Bronchopneumonie). 4 Patienten beendeten die Therapie aufgrund einer verzögerten Reaktion. Zwei Patienten erkrankten während der Therapie an einem Kolonkarzinom, darunter erkrankte eine Patientin neu nach der 3. Gabe Infliximab und eine Patientin erkrankte an einem Rezidiv nach der 1. Gabe Infliximab. Beide verstarben nach 5 bzw. 13 Monaten an dem Karzinom.

11 Patienten (9 MC-Patienten, 2 CU-Patienten) zeigten ein abnehmendes Ansprechen im Verlauf der Therapie mit Infliximab und beendeten diese nach durchschnittlich 14,1 Gaben (Schwankung 6-34) und 28,6 Monaten (Schwankung 7-88). 4 der 11 Patienten stiegen auf Adalimumab um. Lediglich einer der 4 Patienten nahm weiterhin Adalimumab bis zum Ende der Betrachtungszeit, bei den anderen 3 Patienten wurde Adalimumab nach 2 bzw. 5 Monaten aufgrund von fehlendem Ansprechen wieder abgesetzt. 2 der 11 Patienten unterzogen sich einer Operation und 5 Patienten wurden vornehmlich mit Azathioprin und/oder Steroiden weiterbehandelt.

16 Patienten beendeten die Therapie aus anderen Gründen. 5 davon befanden sich in klinischer Remission. Ein Patient wünschte trotz guten Ansprechens auf die Therapie das Absetzen der gleichen. Bei 10 Patienten fehlten aufgrund von Wohnortwechsel oder Arztwechsel weitere Informationen. Abbildung 23 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Zeitpunkte der Therapiebeendigungen, kategorisiert nach den Ursachen primäre Resistenz, starke Nebenwirkung, andere Gründe und sekundäre Resistenz.

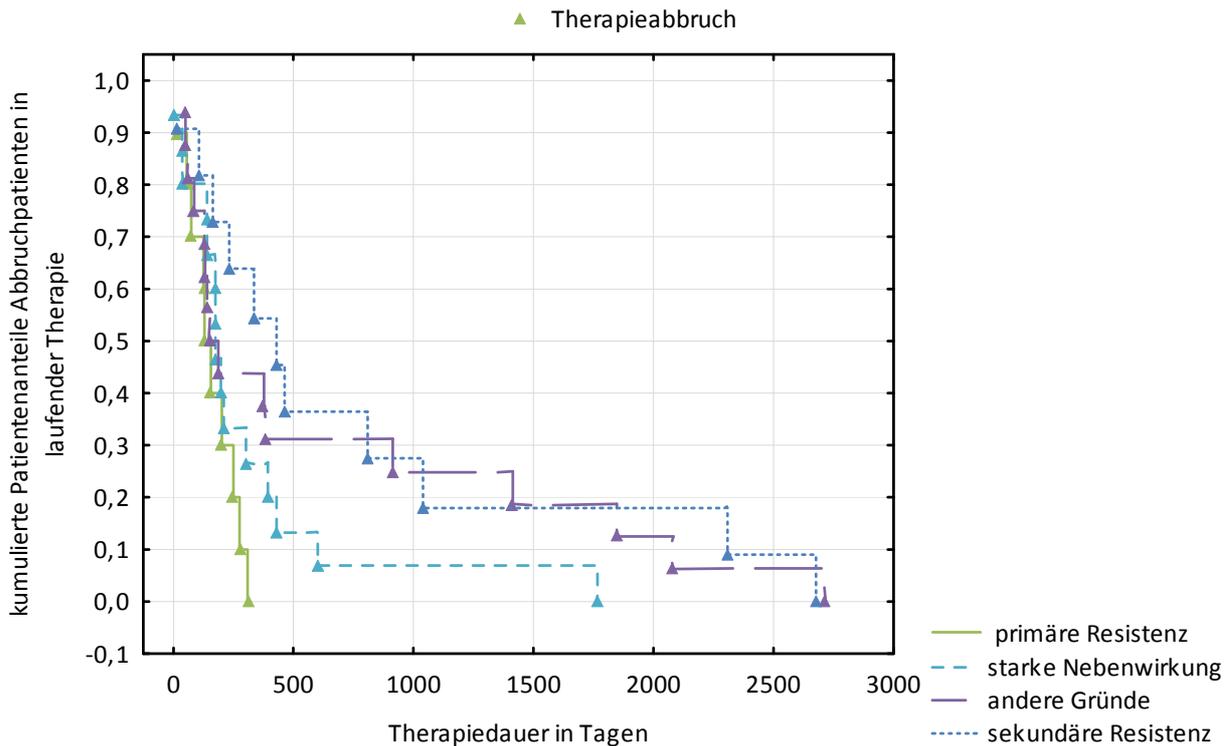


Abb. 23: Zeitpunkte der Therapieabbrüche, kategorisiert nach den Gründen für die Abbrüche

4.9 Sicherheit der Therapie

Insgesamt konnte bei 47 Patienten des Gesamtkollektivs (55,3 %) eine Vielzahl von leichten bis schweren Nebenwirkungen im Verlauf der Therapie mit Infliximab beobachtet werden. Bei 17 Patienten führte die Nebenwirkung, wie in Abschnitt 4.6 beschrieben, zum Abbruch der Therapie mit Infliximab.

Leichte Nebenwirkungen wie wiederholte leichte Infekte (25,9 %) oder trockene Haut (16,5 %) konnten im Gesamtkollektiv häufig beobachtet werden. Kopfschmerzen (5,9 %), Haarausfall (4,7 %), extreme Müdigkeit (4,7 %) oder Kribbelparästhesien (2,4 %) waren hingegen seltener. Bis auf eine Ausnahme führten all diese Nebenwirkungen nicht zu einer Beendigung der Infliximabtherapie. Ein Patient erlitt ein Erythema anulare centrifugum nach der 2. Gabe bzw. nach einem Monat. Die Therapie wurde nicht beendet.

Zwei unerwünschte Ereignisse wurden an den Hersteller des Medikaments gemeldet: Ein Patient erlitt unter Infliximab achtmal einen Hörsturz, bei einem Patienten konnte extreme Müdigkeit beobachtet werden. In beiden Fällen führten die Ereignisse zu einem Abbruch der Infliximabtherapie.

Bei einem Patienten (1,2 %) wurde nach 5 Infusionen bzw. 7 Monaten ein Lipom diagnostiziert. Die Behandlung mit Infliximab wurde nicht beendet.

Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen konnten bei 6 Patienten (7,1 %) beobachtet werden. 4 Patienten litten unter Arthralgien sowie 2 unter Myalgien. 3 der 6 Patienten beendeten daraufhin die Infliximabtherapie.

Bei 17 Patienten (20 %) konnte während oder bis zwei Stunden nach einer Infusion nach durchschnittlich 5,4 Infusionen (Schwankung 1-22) eine akute Infusionsreaktion beobachtet werden. Bei 8 Patienten war diese Reaktion so stark, dass sie zum Abbruch der Therapie führte.

5 Patienten (5,9 %) erlitten eine starke Infektion. Bei einem Patienten äußerte sich diese Infektion in einem Bauchdeckenabszess, bei einem Patienten in einer ausgeprägten phlegmonösen Entzündung im Bereich des Abdomens. Die Therapie mit Infliximab wurde jedoch fortgeführt. Bei 3 Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Sie erkrankten an einem hochfieberhaften Infekt mit Abszedierung im Bereich der Milz, an multiplen Abszessen in der Mamma sowie an einer schweren Bronchopneumonie. Dazu ist anzumerken, dass die Patientin mit der Abszedierung im Bereich der Milz zu diesem Zeitpunkt an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ II litt.

2 Patienten (2,4 %) erkrankten während der Infliximabtherapie an einem Kolonkarzinom bzw. an einem Rezidiv eines vorangegangenen Kolonkarzinoms. Die Erstdiagnose des Kolonkarzinoms wurde nach der 3. Gabe und 1,5 Monaten Therapiedauer gestellt. Die Therapie mit Infliximab wurde daraufhin abgebrochen. Die Patientin verstarb nach 5 Monaten an den Folgen des Malignoms. Bei einer zweiten Patientin wurde nach der ersten Infliximabgabe ein Rezidiv eines Kolonkarzinoms diagnostiziert, infolgedessen wurde die Therapie mit Infliximab für 7 Monate unterbrochen. In den folgenden 6 Monaten bekam die Patientin 6 weitere Infusionen in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht und verstarb 13 Monate nach der Rezidivdiagnose an den Folgen des Malignoms. Die Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die während der Therapie mit Infliximab aufgetretenen Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv.

	MC n=56		CU n=29		Gesamt n=85
	Aza/6-MP ja	Aza/6-MP nein	Aza/6-MP ja	Aza/6-MP nein	
Nebenwirkungen insgesamt – Anzahl Patienten (%)	17 (30,4)	16 (28,6)	5 (17,2)	9 (31,0)	47 (55,3)
leichte Nebenwirkungen					
häufige Infekte (%)	6 (10,7)	8 (14,3)	5 (17,2)	3 (10,3)	22 (25,9)
trockene Haut (%)	4 (7,1)	6 (10,7)	1 (3,5)	3 (10,3)	14 (16,5)
Kopfschmerzen (%)	3 (5,4)	2 (3,6)	0	0	5 (5,9)
Haarausfall (%)	1 (1,8)	1 (1,8)	0	2 (6,9)	4 (4,7)
extreme Müdigkeit (%)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (3,5)	1 (3,5)	4 (4,7)
Kribbelparästhesien (%)	0	2 (3,6)	0	0	2 (2,4)
Erythema anulare centrifugum (%)	1 (1,8)	0	0	0	1 (1,2)
Hörsturz (%)	1 (1,8)	0	0	0	1 (1,2)
gutartiger Tumor (%)	0	0	1 (3,5)	0	2 (2,4)
Myalgien (%)	0	2 (3,6)	0	0	2 (2,4)
Arthralgien (%)	2 (3,6)	2 (3,6)	0	0	4 (4,7)
Infusionsreaktionen (%)	6 (10,7)	6 (10,7)	2 (6,9)	3 (10,3)	17 (20)
schwere Nebenwirkungen					
schwere Infektion (%)	2 (3,6)	3 (5,4)	0	0	5 (5,9)
Bronchopneumonie (%)	1 (1,8)	0	0	0	1 (1,2)
Bauchdeckenabszess (%)	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,2)
phlegmonöse Entzündung im Abdomen (%)	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,2)
Abszess an der Milz (%)	1 (1,8)	0	0	0	1 (1,2)
Abszess an der Mamma (%)	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,2)
Malignome (%)	1 (1,8)	0	1 (3,5)	0	2 (2,4)
Kolonkarzinom (%)	1 (1,8)	0	1 (3,5)	0	2 (2,4)
Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie führten (%)	7 (12,5)	6 (10,7)	1 (3,5)	3 (10,3)	17 (20)

Tab. 6: Übersicht über die Nebenwirkungen, kategorisiert nach der Krankheitsentität und der Nebenmedikation zum Zeitpunkt der Nebenwirkung (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zum Zeitpunkt der Nebenwirkung ja oder nein: Aza/6-MP ja, Aza/6-MP nein)

4.10 Prädiktoren für die primäre Resistenz

Wie in Abschnitt 1.8.1 der vorliegenden Arbeit erläutert, sprechen einige Patienten nicht auf die Therapie mit Infliximab an. Im Göttinger Kollektiv konnte bei 10 Patienten (11,8 %) keine klinische Verbesserung während der Induktionstherapie beobachtet werden. Keiner der 10 Patienten führte daher die Therapie mit Infliximab fort.

Zur Identifikation möglicher Prädiktoren für die primäre Resistenz wurden die Faktoren Diagnose, Geschlecht, Rauchverhalten, Alter bei Erstdiagnose, Erkrän-

kungsdauer zum Zeitpunkt der ersten Infusion, Befallsmuster, CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion und die Nebenmedikation zum Zeitpunkt der ersten Infusion getestet.

4.10.1 Diagnose

Die Krankheitsentität konnte nicht als Prädiktor identifiziert werden. Die primäre Resistenzrate lag bei den CU-Patienten bei 17,2 % (5 von 29 Patienten), geringer fiel sie bei den MC-Patienten mit 8,9 % aus (5 von 56 Patienten, $p = 0,259$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 24 zeigt die primäre Resistenzrate in Abhängigkeit von der Diagnose MC oder CU.

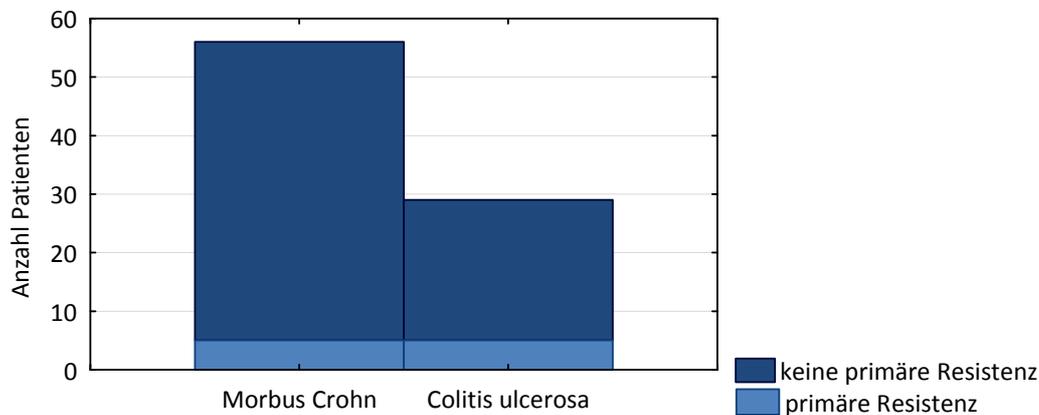


Abb. 24: Resistenzrate in Abhängigkeit von der Diagnose MC oder CU. 8,9 % der MC-Patienten (5 von 56) und 17,2 % der CU-Patienten (5 von 29) zeigten eine primäre Resistenz, $p = 0,259$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

4.10.2 Geschlecht

Auch das Geschlecht scheint nicht signifikant prädisponierend für die Entwicklung einer primären Resistenz zu sein, ein Trend ist jedoch abzulesen. 6,4 % der weiblichen Patienten (3 von 47 Patienten, 2 von 37 MC-Patientinnen, einer von 10 CU-Patientinnen) und 18,4 % der männlichen Patienten (7 von 38 Patienten, 3 von 19 MC-Patienten, 4 von 19 CU-Patienten) entwickelten eine primäre Resistenz ($p = 0,087$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 25 zeigt die primäre Resistenzrate in Abhängigkeit vom Geschlecht.

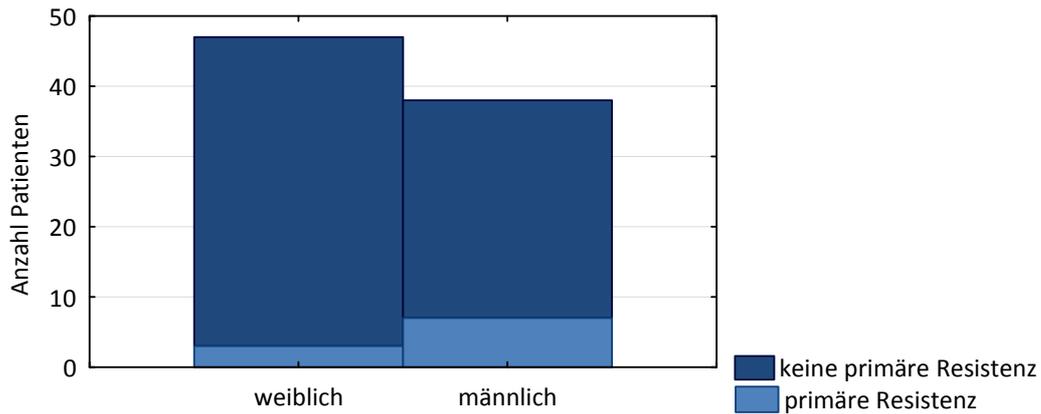


Abb. 25: Resistenzrate in Abhängigkeit vom Geschlecht. 6,4 % der weiblichen (3 von 47) und 18,4 % der männlichen Patienten (7 von 38) zeigten eine primäre Resistenz, $p = 0,087$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

4.10.3 Rauchverhalten

Das Rauchverhalten konnte nicht als Prädiktor identifiziert werden. Die primäre Resistenzrate lag zwischen 9,1 % bei den ehemaligen Rauchern (einer von 11 Patienten, keiner von 5 MC-Patienten, einer von 6 CU-Patienten) und 14,1 % bei den Rauchern (4 von 28 Patienten, 3 von 25 MC-Patienten, einer von 3 CU-Patienten). Die Nichtraucher hatten eine primäre Resistenzrate von 10,9 % (5 von 46 Patienten, 2 von 26 MC-Patienten, 3 von 20 CU-Patienten). Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p = 0,868$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 26 zeigt die primäre Resistenzrate in Abhängigkeit vom Rauchverhalten.

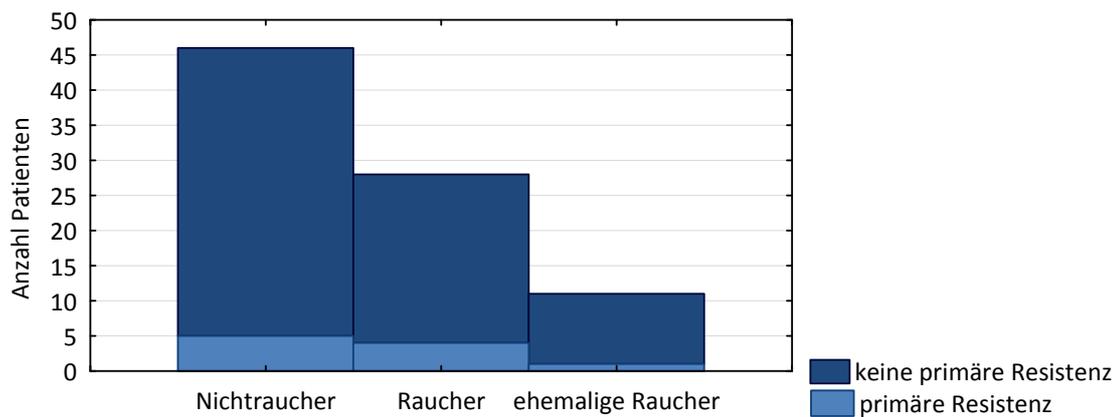


Abb. 26: Resistenzrate in Abhängigkeit vom Rauchverhalten. 10,9 % der Nichtraucher (5 von 46), 14,1 % der Raucher (4 von 28) und 9,1 % der ehemaligen Raucher (einer von 11) zeigten eine primäre Resistenz, $p = 0,868$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

4.10.4 Alter bei Erstdiagnose

Das mediane Alter bei der Erstdiagnose lag bei den Patienten, die eine primäre Resistenz zeigten, bei 35,5 Jahren (MC-Patienten: 32 Jahre, CU-Patienten: 39 Jahre), bei denen die keine primäre Resistenz entwickelten bei 27 Jahren (MC-Patienten: 23 Jahre, CU-Patienten: 30 Jahre). Es konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,509$ nach dem t-Test). Das Alter bei der Erstdiagnose konnte somit ebenfalls als Prädiktor für die Entwicklung einer primären Resistenz ausgeschlossen werden. Abbildung 27 zeigt das mediane Alter bei Erstdiagnose kategorisiert nach der Entwicklung einer primären Resistenz.

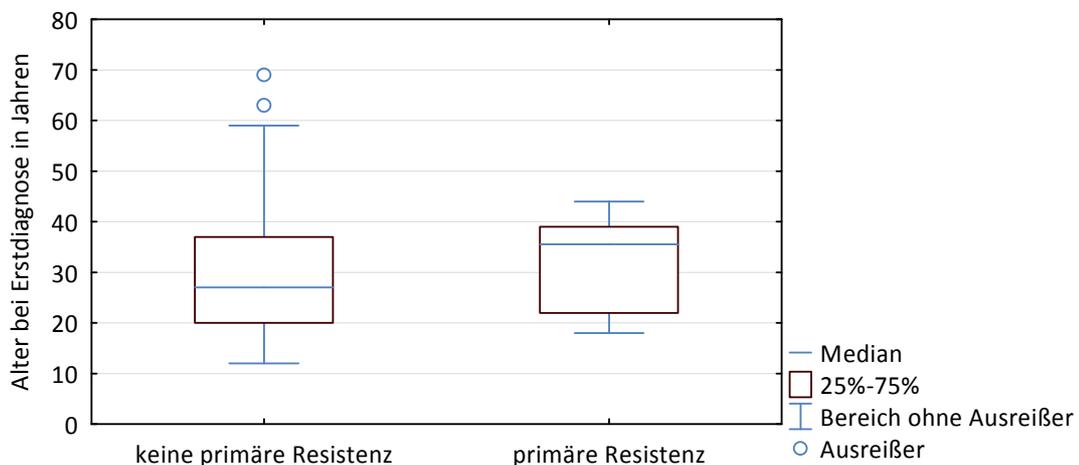


Abb.27: Alter bei Erstdiagnose, kategorisiert nach der Entwicklung einer primären Resistenz. Das mediane Alter bei Erstdiagnose der Patienten, die eine primäre Resistenz zeigten, lag bei 35,5 Jahren ($n = 10$), bei denen die keine primäre Resistenz zeigten, lag es bei 27 Jahren ($n = 75$), $p = 0,509$ nach dem t-Test.

4.10.5 Erkrankungsdauer bei der ersten Infliximabinfusion

Die mediane Erkrankungsdauer bei der ersten Infusion lag bei den Patienten, die eine primäre Resistenz zeigten, bei 2 Jahren (MC-Patienten: 2 Jahre, CU-Patienten: 2 Jahre). Patienten, die keine primäre Resistenz entwickelten, waren im Median 7 Jahre erkrankt (MC-Patienten: 7 Jahre, CU-Patienten: 8,5 Jahre). Trotz des sichtbaren Trends konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,076$ nach dem t-Test). Abbildung 28 zeigt die mediane Erkrankungsdauer bei der ersten Infusion, kategorisiert nach der Entwicklung einer primären Resistenz.

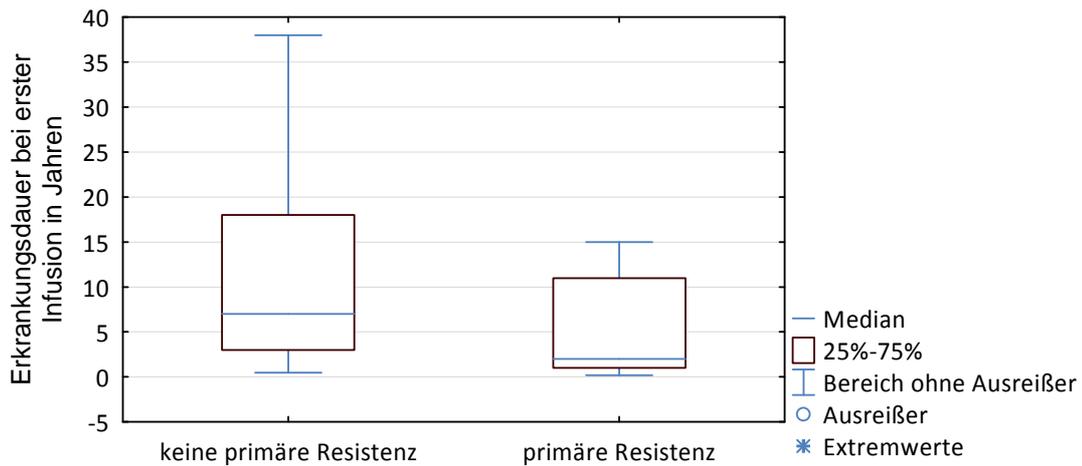


Abb. 28: Erkrankungsdauer bei der ersten Infusion, kategorisiert nach der Entwicklung einer primären Resistenz. Die mediane Erkrankungsdauer bei den Patienten, die keine primäre Resistenz zeigten lag bei 7 Jahren (n = 75), bei denen die eine primäre Resistenz zeigten, lag sie bei 2 Jahren (n = 10), $p = 0,076$ nach dem t-Test.

4.10.6 Befallsmuster

Bei den MC-Patienten hatten die Patienten mit einem Dünndarmbefall mit 25 % (4 von 16 Patienten) die höchste Resistenzrate, gefolgt von den Patienten, deren Entzündungslokalisation sich im Kolon und Ileum befand mit 4,3 % (einer von 23 Patienten). Patienten, bei denen sich die Entzündung nur im Kolon (n = 10) oder zusätzlich im oberen Gastrointestinaltrakt (n = 7) befand, zeigten keine primäre Resistenz. Der CU-Patient, dessen Entzündungslokalisation sich auf das Rektum beschränkte, entwickelte eine primäre Resistenz (Resistenzrate = 100 %). Patienten mit einem linksseitigen Befallsmuster zeigten zu 20 % eine primäre Resistenz (2 von 10 Patienten), gefolgt von den Patienten mit einer Pankolitis, bei denen 11,1 % (2 von 18 Patienten) eine primäre Resistenz zeigten. Trotz einer Tendenz konnte keine statistische Signifikanz beim Vergleich der Gruppen festgestellt werden (MC-Patienten: $p = 0,061$, CU-Patienten: $p = 0,069$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 29 zeigt die Resistenzraten in Abhängigkeit zum Befallsmuster.

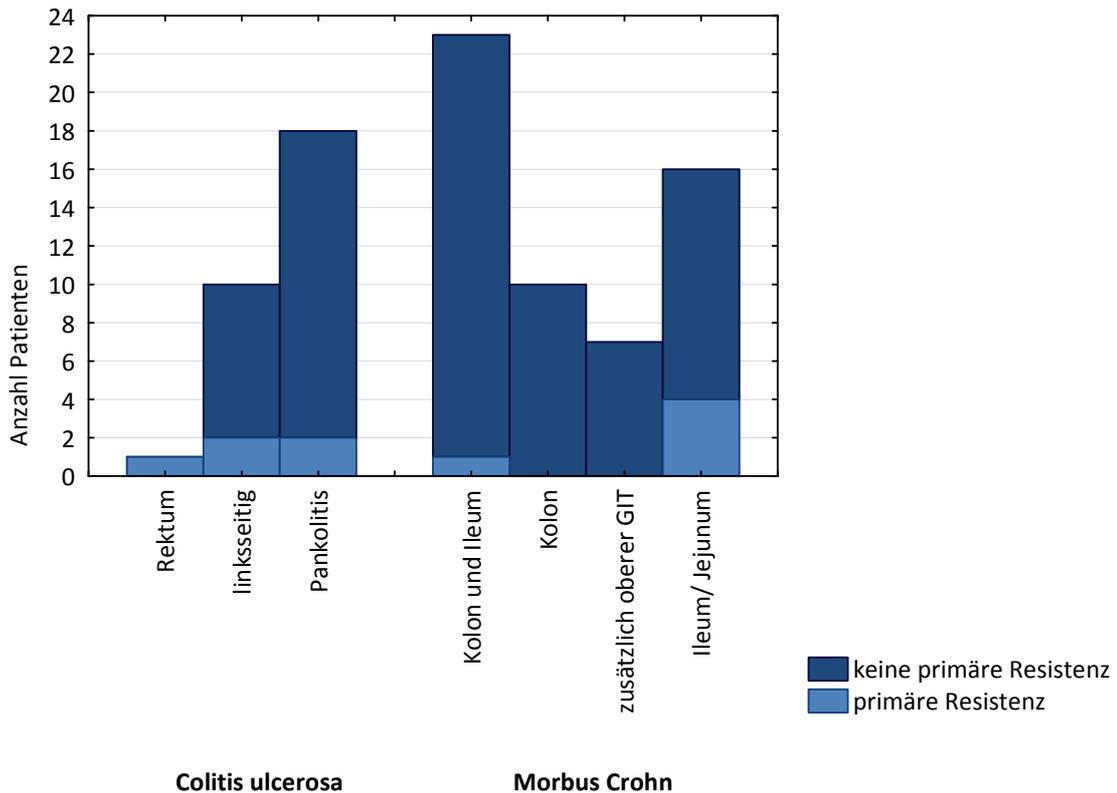


Abb. 29: Resistenzraten in Abhängigkeit zum Befallsmuster. 100 % der CU-Patienten mit einem Befall des Rektums (einer von einem), 20 % der CU-Patienten mit einem linksseitigen Befall (2 von 10), 11,1 % der CU-Patienten mit einer Pankolitis (2 von 18), 4,3 % der MC-Patienten mit einem Befall des Kolons und terminalen Ileums (einer von 23), keiner der MC-Patienten mit Kolonbefall (keiner von 10) oder einem zusätzlichen Befall des oberen GIT (keiner von 7) und 25 % der MC-Patienten mit einem Dünndarmbefall (4 von 16) zeigten eine primäre Resistenz, $p = 0,069$ für die CU-Patienten nach dem Chi-Quadrat-Test, $p = 0,061$ für die MC-Patienten nach dem Chi-Quadrat-Test.

4.10.7 CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion

Auch die CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion scheinen keinen verlaufsrelevanten Einfluss auf die Entwicklung einer primären Resistenz zu haben. Der Medianwert lag bei den Patienten mit primärer Resistenz bei 2,95 mg/l (MC-Patienten: 8,6 mg/l, CU-Patienten: 2 mg/l), bei Patienten ohne primäre Resistenz lag er bei 10,75 mg/l (MC-Patienten: 12,9 mg/l, CU-Patienten: 4,5 mg/l). Es konnte keine statistische Signifikanz bei dem Vergleich beider Gruppen festgestellt werden ($p = 0,232$ nach dem t-Test). Abbildung 30 zeigt die medianen CRP-Werte in mg/l zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Infliximab, kategorisiert nach der Entwicklung einer primären Resistenz.

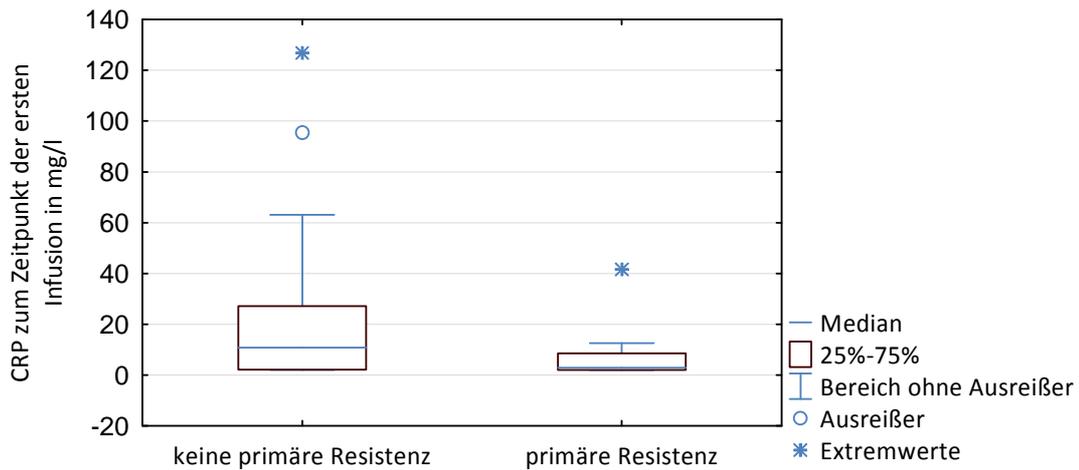


Abb.30: CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion, kategorisiert nach der Entwicklung einer primären Resistenz. Patienten, die keine primäre Resistenz zeigten, hatten einen medianen CRP-Wert von 10,75 mg/l (n = 75), Patienten, die eine primäre Resistenz zeigten, hatten einen medianen CRP-Wert von 2,95 mg/l (n = 10), $p = 0,232$ nach dem t-Test.

4.10.8 Nebenmedikation zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion

Am höchsten war die Rate der primären Resistenzen bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion nur Kortikosteroide einnahmen (15,4 %, 4 von 26 Patienten), gefolgt von den Patienten, die sowohl Kortikosteroide als auch Azathioprin oder 6-Mercaptopurin einnahmen (13 %, 3 von 23 Patienten). In der Gruppe, die weder Kortikosteroide noch Azathioprin oder 6-Mercaptopurin einnahmen, entwickelten 9,5 % eine primäre Resistenz (2 von 21 Patienten). Die niedrigste Rate der primären Resistenzen hatten die Patienten, die ausschließlich Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zu sich nahmen (6,7 %, einer von 15 Patienten). Es konnte keine statistische Signifikanz beim Vergleich der Gruppen festgestellt werden ($p = 0,815$ nach dem Chi-Quadrat-Test). Abbildung 31 zeigt die Raten der primären Resistenzen, kategorisiert nach der Nebenmedikation zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Infliximab.

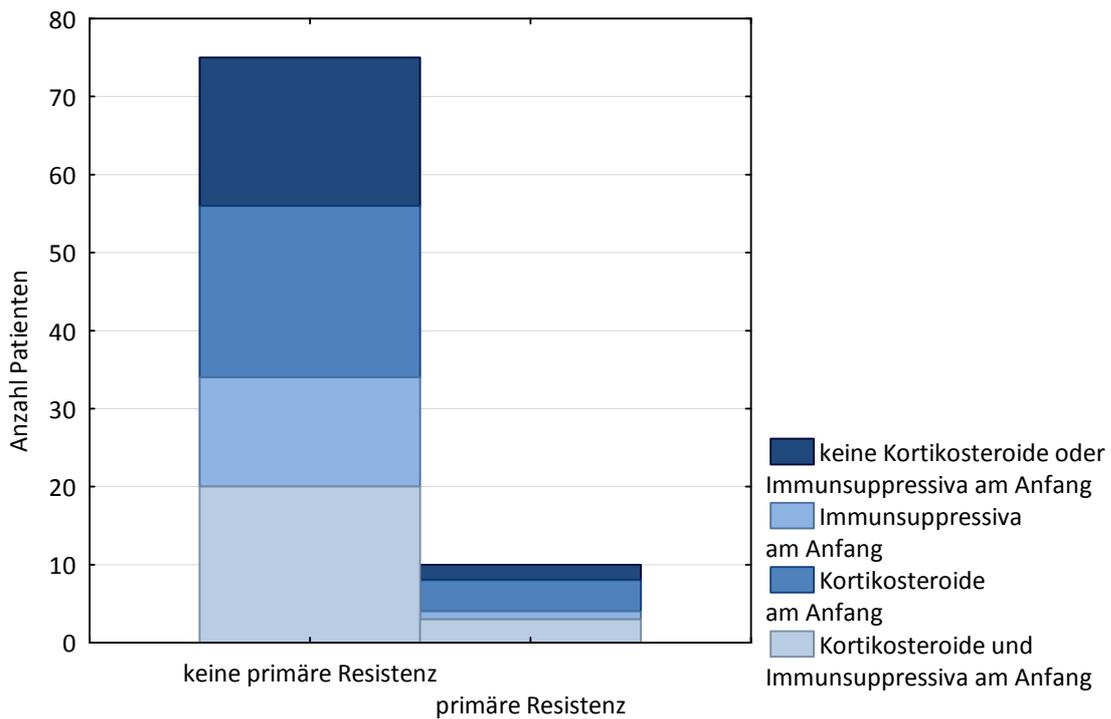


Abb. 31: Resistenzraten, kategorisiert nach der Nebenmedikation zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion. 9,5 % der Patienten, die weder Kortikosteroide noch Immunsuppressiva einnahmen (2 von 21), 6,7 % der Patienten die zwar Immunsuppressiva, aber keine Kortikosteroide einnahmen (einer von 15), 15,4 % der Patienten, die Kortikosteroide, jedoch keine Immunsuppressiva einnahmen (4 von 26) und 13,0 % der Patienten, die beide Medikamente einnahmen, zeigten eine primäre Resistenz (3 von 23), $p = 0,815$ nach dem Chi-Quadrat-Test.

5 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Analyse sollten bisherige Erfahrungen, die im Universitätsklinikum Göttingen mit Infliximab im Rahmen der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gemacht wurden, resümiert und durch den Vergleich mit bereits publizierten Daten eingeordnet werden. Aufgrund neuerer Erkenntnisse wird die endoskopische Remission zunehmend als Therapieziel definiert. Anders als die klinische Remission ist sie prädiktiv für einen positiven Krankheitsverlauf (Dave und Loftus 2012, Lichtenstein und Rutgeers 2010). Ein besonderes Ziel dieser Arbeit war daher die Identifikation von Prädiktoren für eine endoskopische Remission. Weiterhin sollten in der vorliegenden Arbeit mögliche Prädiktoren für ein Nichtansprechen auf die Therapie mit Infliximab gefunden werden. Das Göttinger Patientenkollektiv ist durch ein vorheriges Therapieversagen auf die herkömmlichen medikamentösen Optionen selektiert. Prädiktoren für primäre Resistenzen könnten bei anderen Patienten die Therapiewahl erleichtern. So könnte eine frühe *top-down*-Strategie oder ein früheres chirurgisches Eingreifen als Therapieoption gewählt werden.

5.1 Bewertung der Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde der Erkrankungsverlauf von 85 Patienten untersucht, die zwischen 1999 und 2010 mit Infliximab behandelt wurden. 47 Patienten (55,3 %) waren weiblich, 38 Patienten waren männlich (44,7 %), 56 Patienten litten an einem MC (65,9 %) und 29 Patienten an einer CU (34,1 %). In der Literatur sind wenige unizentrische Studien zu finden, die die Auswirkungen einer Infliximabtherapie sowohl auf den MC als auch auf die CU analysieren. Fidder et al. untersuchten 2009 die Sicherheit der Infliximabtherapie bei 743 Patienten, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung litten. Der Betrachtungszeitraum betrug 14 Jahre. Das Einschlusskriterium war korrespondierend zu vorliegender Studie die Gabe mindestens einer Infusion im jeweiligen Universitätsklinikum. Ähnlich wie im Göttinger Kollektiv lag der Frauenanteil bei 57 %, der Männeranteil bei 43 %. Anders verhielt es sich mit der Verteilung der Diagnosen. Das Leuvenner Kollektiv bestand zu 80 % aus MC-Patienten und nur zu 18 % aus CU-Patienten, zusätzlich litt 1 % an einer nicht klassifizierbaren chronisch entzündlichen Darmer-

krankung. Entsprechend der Prävalenzrate, die in Mitteleuropa für die CU mit circa 160-250 erkrankten Personen pro 100.000 Einwohner höher einzuschätzen ist als die des MC (120-200 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner), ist das Göttinger Kollektiv als homogener zu bewerten (Dignass et al. 2011, Hoffmann et al. 2008). Die höhere Zahl der an MC erkrankten Patienten in beiden Kollektiven ergibt sich durch die zumindest in Deutschland um 5,5 Jahre spätere Zulassung von Infliximab für die Behandlung der CU.

Die Lokalisation des Entzündungsgeschehens war entsprechend Abschnitt 4.1.2 im Göttinger Kollektiv wie folgt aufgeteilt: Von den MC-Patienten litten 41,1 % an einer Entzündung im terminalen Ileum und Kolon, bei 28,5 % war die Entzündung im Ileum lokalisiert, bei 17,9 % war die Entzündung auf das Kolon beschränkt, 12,5 % litten zusätzlich an einer Entzündung im oberen Gastrointestinaltrakt. 62,1 % der CU-Patienten litten an einer Pankolitis, bei 34,5 % reichte die Entzündung bis zur linken Flexur, nur 3,4 % litten an einer Proktitis. In den großen ACCENT I- und II-Studien sowie in einer unizentrischen Studie aus Leuven von Schnitzler et al. aus dem Jahr 2009, in der langfristige Auswirkungen von Infliximab auf 614 MC-Patienten untersucht wurden, konnte eine ähnliche Verteilung der Entzündungslokalisationen bei MC-Patienten festgestellt werden (Hanauer et al. 2002, Sands et al. 2004). Auch hier waren der Anteil an Patienten, die die Entzündung sowohl im Kolon als auch im terminalen Ileum beherbergten, am größten, während Platz 2, 3 und 4 in den Vergleichsstudien nicht einheitlich waren. Etwas anders lassen sich die Ergebnisse des Göttinger Kollektivs bezüglich der Entzündungslokalisation der CU-Patienten einordnen. So lag der Anteil der Patienten mit einem linksseitigen Befallsmuster in den ACT I- und II-Studien zwischen 54 % und 59 % und somit an erster Stelle (Rutgeers et al. 2005). Als Ausdruck einer größer-flächigen Entzündung litten in Göttingen jedoch über 62 % an einer Pankolitis, bei nur 34,5 % beschränkte sich die Entzündung auf das linksseitige Kolon. Vergleicht man das Göttinger Kollektiv mit der in der Literatur beschriebenen Prädilektion der Entzündungslokalisationen (siehe Abschnitt 1.4.1 und 1.4.2 in der vorliegenden Arbeit), so kann man besonders in der Gruppe der CU-Patienten eine deutliche Verschiebung in Richtung einer größeren Entzündungsausbreitung feststellen. Sowohl der MC mit einem Ileokolischen Befall als auch die CU mit einem Befall des gesamten Kolons sind mit einem aggressiveren Verlauf und einer höheren Kolektomieerate assoziiert (Silverberg et al. 2005). Das Göttinger

Kollektiv scheint, passend zu den Indikationen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, viele Patienten mit einer schweren CED zu umfassen.

Die MC-Patienten des Göttinger Kollektivs waren, wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben, mit durchschnittlich 27,4 Jahren bei Erstdiagnosestellung 6,4 Jahre jünger als die CU-Patienten mit durchschnittlich 34,2 Lebensjahren bei Erstdiagnosestellung. Diese Altersverteilung entspricht somit in etwa epidemiologischen Studien, in denen eine Manifestation der Erkrankung vorwiegend zwischen dem 15. und 34. Lebensjahr sowie eine um 5-10 Jahre nach hinten verschobene altersspezifische Inzidenz für die CU beschrieben wurde (Loftus 2004, Shivananda et al. 1996). Das Göttinger Kollektiv war somit relativ alt bei Erstdiagnosestellung.

Die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion betrug im Göttinger Kollektiv bei den MC-Patienten 9,4 Jahre und bei den CU-Patienten 10,6 Jahre (siehe Abschnitt 4.1.4 in der vorliegenden Arbeit). Diese Erkrankungsdauer erscheint sehr lang, korreliert jedoch in etwa mit den Werten der großen ACCENT I- und II- und der ACT I- und II-Studien (Hanauer et al. 2002, Sands et al. 2004, Rutgeers et al. 2005). Insgesamt lässt sich eine Tendenz zu einer um ca. 1-2 Jahre früheren Gabe von Infliximab bei der CU ablesen. Die späte mittlere Infliximabgabe lässt sich durch die Zeitpunkte der Zulassung in Deutschland erklären. Patienten, deren Erstdiagnose weit vor der Zulassung von Infliximab gestellt wurde, konnten trotz möglicher Indikation nicht früher auf das Medikament zurückgreifen.

Schaut man sich den Raucherstatus in den großen oben genannten Studien an, so differieren die Anteile der Raucher, Nichtraucher und ehemaligen Raucher erheblich. Die größten Parallelen bezüglich des Rauchverhaltens können zwischen dem Göttinger Kollektiv und dem Kollektiv der ACCENT II-Studie aufgeführt werden. Wie in Abschnitt 4.1.5 beschrieben, gaben in Göttingen zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion 44,6 % der MC-Patienten an zu rauchen, 46,4 % gaben an nicht zu rauchen und 8,9 % gaben an, ehemalige Raucher zu sein. In der ACCENT II-Studie lagen die Anteile bei 45 %, 35 % und bei 20 % des Gesamtkollektivs. Die Studienlage bezüglich des Einflusses des Rauchverhaltens auf die Ansprechrate und Wirksamkeit von Infliximab ist nicht eindeutig. In einer Studie von van der Heide et al. aus dem Jahr 2009 konnte kein Einfluss des

Rauchverhaltens bezüglich der Effektivität von Infliximab in der klinischen Anwendung festgestellt werden. Die Untersuchungen des Göttinger Kollektivs bestätigen diese Ergebnisse, da auch in vorliegender Studie kein Einfluss festgestellt werden konnte.

Die CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion lagen entsprechend Abschnitt 4.1.6 im Göttinger Kollektiv bei durchschnittlich 39,7 mg/l. Verglichen mit den großen oben genannten Studien, deren Werte von 12,9 mg/l im Leuvenner Kollektiv bis zu 90 mg/l in der ACT I-Studie schwanken, kann man das Göttinger Kollektiv im Mittelfeld einordnen (Schnitzler et al. 2009, Rutgeers et al. 2005).

5.2 Nutzen der Therapie

Die Analyse des längerfristigen Therapieerfolges (endoskopische Auswertung, Nebenmedikation im Laufe der Therapie mit Infliximab, Operationen unter Infliximab) fokussierte sich im Göttinger Kollektiv auf 57 Patienten (siehe Abschnitt 4.3 in der vorliegenden Arbeit). 28 Patienten bekamen nicht mehr als 5 Gaben Infliximab. 10 dieser Patienten stoppten die Therapie aufgrund einer primären Resistenz, 7 Patienten erlitten Nebenwirkungen (schwere Infusionsreaktion, schwere Infektion, Kolonkarzinom) und bei 10 Patienten fehlten weitere Informationen. Die Ansprechrate des Göttinger Kollektivs ist mit 67,1 % (57 von 85 Patienten) als gut zu bewerten und vergleichbar mit den großen ACCENT I- und II- und den ACT I- und II-Studien. Die Ansprechrate lag hier zwischen 58,9 % und 69,4 % (Hanauer et al. 2002, Sands et al. 2004, Rutgeers et al. 2005).

5.3 Endoskopiefunde

Traditionell wurde in klinischen Studien die Krankheitsaktivität anhand verschiedener klinischer Indizes bemessen. Der am meisten angewandte klinische Index für den MC ist der 1976 von Best et al. entwickelte Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Für die CU wird häufig ein 1989 von Rachmilewitz entwickelter und nach ihm benannter Index genutzt. Aufgrund ihrer Komplexität haben sie sich nicht in der klinischen Routine etabliert. Zusätzlich zeigten diverse

Studien einen schwachen Zusammenhang zwischen klinischen Aktivitätsindizes und endoskopischen Befunden (Regueiro et al. 2011, Cellier et al. 1994). Des Weiteren konnte in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen mukosaler Entzündungsfreiheit und positiven Krankheitsverläufen gezeigt werden. Die endoskopische Remission wird zunehmend als therapeutisches Ziel in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankung definiert (Dave und Loftus 2012). Daher stellt die Endoskopie ein immer wichtiger werdendes diagnostisches Werkzeug in der Bewertung der Entzündungsaktivität der CED dar.

Wie in Abschnitt 4.4 beschrieben, lag das endoskopische Ansprechen in den folgenden 18 Monaten nach der ersten Infliximabgabe im Göttinger Kollektiv bei den MC-Patienten bei 46 %. 46 % des Teilkollektivs zeigten keine Punktveränderung, während sich bei 8 % sogar der endoskopische Befund verschlechterte. Björkesten et al. bewerteten im Jahr 2011 endoskopische Befunde von 71 MC-Patienten, die an einer mit Infliximab behandelten Ileitis-, Kolitis- oder Ileokolitis-Crohn litten. Die Beurteilungskriterien des endoskopischen Bildmaterials waren vergleichbar mit den im Göttinger Kollektiv verwendeten Beurteilungskriterien. Nach drei Monaten zeigten 75 % eine positive Therapieantwort und nur 25 % der Patienten eine negative, wobei in dieser Studie gleiche Punktwerte zu der negativen Therapieantwort gezählt wurden. Nach 12 Monaten zeigten 66 % eine positive und noch 34 % eine negative Therapieantwort. Das Göttinger MC-Kollektiv zeigte relativ zum Göttinger CU-Kollektiv und dem Kollektiv aus Helsinki, die ähnlich gute Ansprechraten zeigten, die schlechtesten Ansprechraten. Dies mag an den Einschlusskriterien gelegen haben. Björkesten et al. schlossen im Gegensatz zu der vorliegenden Studie Patienten mit fistulierendem und stenosierendem Verlauf aus. Diese Verlaufsformen sind in der Regel schwer zu beherrschen, was die relativ schlechten Ansprechraten im Göttinger MC-Kollektiv erklären könnte. Des Weiteren fand die erste Endoskopie im Verlauf der Infliximabbehandlung im Göttinger Kollektiv in den folgenden 18 Monaten nach der ersten Infusion statt. In Helsinki jedoch wurde nach 3 und nach 12 Monaten evaluiert. Zusammenfassend können die relativ schlechten Ansprechraten des Göttinger MC-Kollektivs sowohl durch die Zusammensetzung (Einschluss von fistulierenden und stenosierenden Verläufen) als auch durch das Kontrollintervall (Verlaufsendoskopie in den folgenden 18 Monaten nach der ersten Infliximabinfusion) erklärt werden.

Die Ansprechraten des Göttinger CU-Kollektivs unterschieden sich vom Göttinger MC-Kollektiv. Hier zeigten 71 % ein positives endoskopisches Ansprechen und nur 29 % keine Punktwertänderung im Befund. In den ACT I- und II-Studien wurde das endoskopische Therapieansprechen einzig anhand der Remissionsrate bestimmt (im Sinne einer kompletten endoskopischen Remission). Dies erklärt die niedrigere Ansprechrate in Relation zum Göttinger CU-Kollektiv. Sie lag nach 8 Wochen bei den Patienten, die 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab bekamen bei 62,0 % bzw. bei 60,3 % (Rutgeers et al. 2005).

5.4 Endoskopische Remission

Wie in Abschnitt 4.5 in vorliegender Arbeit beschrieben, lag die endoskopische Remissionsrate im Göttinger Kollektiv bei den MC-Patienten bei 26,5 % und bei den CU-Patienten bei 41,2 % (n = 41, 34 MC-Patienten, 17 CU-Patienten). In einer Studie von Colombel et al. aus dem Jahr 2010 wurde die Wirkung von Infliximab, Azathioprin und einer Kombinationstherapie der beiden Medikamente bei 508 erwachsenen Patienten mit MC überprüft. Die Raten für mukosale Entzündungsfreiheit lagen nach 26 Wochen für Patienten unter Infliximab-Monotherapie bei 30,1 % und für die Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Infliximab und Azathioprin erhielten, bei 43,9 %. Somit liegen beide Gruppen über der Remissionsrate des Göttinger Kollektivs. Die endoskopische Remission wurde alleinig durch das Fehlen von Ulzerationen definiert. Hierdurch lassen sich die Differenzen in den Remissionsraten im Vergleich zum Göttinger Kollektiv erklären, in dem die Bewertung der endoskopischen Befunde strikter erfolgte. In den ACT I- und II-Studien lag die Remissionsrate nach 8 Wochen bei den CU-Patienten, die 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab bekamen, bei 62,0 % bzw. bei 60,3 % (Rutgeers et al. 2005). Dennoch ist die Remissionsrate der CU-Patienten im Göttinger Kollektiv als positiv zu bewerten. Auch hier kann die Differenz in den Remissionsraten durch die unterschiedlichen Bewertungskriterien der endoskopischen Befunde erklärt werden (sowohl in der ACT I- als auch in der ACT II-Studie wurde ein endoskopischer *Mayo-score* von null und eins als mukosale Entzündungsfreiheit definiert).

Colombel et al. bewiesen 2011 in einer Nachanalyse der Daten der ACT I- und II-Studien, dass Patienten, die in Woche 8 eine endoskopische Remission aufwiesen (kein Anhalt für Entzündungszeichen in der Mukosa), in den nächsten 6-

12 Monaten weniger Krankenhausaufenthalte, niedrigere Operationsraten, niedrigere Rückfallraten und höhere kortikosteroidfreie Remissionsraten zeigten. Ähnliches konnte auch für den MC gezeigt werden (Rutgeers et al. 2004). In diesem Zusammenhang ist auch der Einfluss der mukosalen Entzündung auf die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms zu nennen. Rutter et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2004 zeigen, dass CU-Patienten, die eine makroskopische Krankheitsremission zeigten, gleiche 5-Jahres-Risiken wie die normale Population für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms zeigten. Allerdings ist ein striktes endoskopisches Früherkennungsprogramm unabdingbar vor dem Hinergrund, dass das Karzinomrisiko mit der Erkrankungsdauer stetig zunimmt (Eaden et al. 2001). Des Weiteren konnte in der Vergangenheit ein Zusammenhang zwischen der medikamentösen Therapie mit Infliximab und dem Erreichen sowie der Aufrechterhaltung der endoskopischen Remission gezeigt werden. In der Therapie mit Kortikosteroiden war dieser Zusammenhang nicht vorhanden (D´Haens et al. 1999, Olaison et al. 1990).

Aufgrund der zunehmenden Erkenntnis der Wichtigkeit der endoskopischen Remission als therapeutisches Ziel wurden im Göttinger Kollektiv Prädiktoren für das Erreichen der endoskopischen Remission gesucht. Getestet wurden relevante Faktoren wie der Endoskopiebefund zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion, das Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose, das Rauchverhalten, CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion, die Nebenmedikationen zum Zeitpunkt der ersten Infusion und die Nebenmedikationen zum Zeitpunkt der durchgeführten Endoskopie. Allerdings konnte keiner der Faktoren mit signifikanter Sicherheit als Prädiktor für das Erreichen der endoskopischen Remission identifiziert werden.

Die Remissionsrate derer, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion einen Endoskopie-Score von 1 hatten, lag mit 66,7 % vor denen, die mit einem Score von 3 bewertet wurden (45,5 %). Die niedrigste Remissionsrate mit 37,5 % hatten die Patienten, die mit einem Score von 2 in die Therapie mit Infliximab starteten. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen von 33 Patienten konnte keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,688$). In der aktuellen Literatur lassen sich keine Hinweise finden, ob der Endoskopiebefund zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion Einfluss auf das Erreichen mukosaler Entzündungsfreiheit hat. Allerdings ist hinzuzufügen, dass die in Göttingen verwendeten Beurteilungskriterien nichts über die Fläche der Entzündung oder etwaige Fisteln aus-

sagen. Folgende Untersuchungen, die diese Faktoren mit einbeziehen, wären sinnvoll.

Auch das Geschlecht schien in der Auswertung kein Prädiktor für das Erreichen endoskopischer Remission zu sein. Bei 42,9 % der Frauen und 35 % der Männer konnte im Verlauf der Therapie eine mukosale Entzündungsfreiheit diagnostiziert werden ($p = 0,606$). Auch hier lässt sich in der aktuellen Literatur kein Hinweis finden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf das Erreichen einer endoskopischen Remission hat.

Das mediane Alter bei der Erstdiagnosestellung lag mit 29 Jahren bei denen, die während der Therapie mit Infliximab eine Remission zeigten, etwas über dem medianen Alter derer, die keine endoskopische Remission aufwiesen (23 Jahre). Wie auch schon in der Studie von Björkesten et al. von 2011 festgestellt, scheint auch das Alter bei Diagnosestellung im Göttinger Kollektiv keinen Einfluss auf das Erreichen der endoskopischen Remission während der Therapie mit Infliximab zu haben. Andere Daten zeigen jedoch, dass das Alter bei Erstdiagnosestellung einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Beaugerie et al. suchten im Jahr 2006 Prädiktoren für einen schweren Verlauf des MC. Unter anderem konnten sie zeigen, dass ein früher Erkrankungsbeginn (vor dem 40. Lebensjahr) prädiktiv für einen schweren Verlauf ist.

Auch das Rauchverhalten schien im Göttinger Kollektiv keinen Einfluss auf das Erreichen der mukosalen Entzündungsfreiheit zu haben. 62,5 % der ehemaligen Raucher, 37,5 % der Nichtraucher und 22,2 % der Raucher wiesen während der Therapie mit Infliximab eine endoskopische Remission auf. Auch hier konnte wegen der niedrigen Fallzahl keine statistische Signifikanz festgestellt werden. In einer Studie von Kiss et al. jedoch von 2011 konnte das Nichtrauchen als Prädiktor für das Erreichen von mukosaler Entzündungsfreiheit erkannt werden. Allerdings wurden in dieser Studie 201 MC-Patienten mit Adalimumab behandelt im Gegensatz zum Göttinger Kollektiv, in dem MC- und CU-Patienten mit Infliximab behandelt wurden.

Die medianen CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion lagen mit 20,6 mg/l bei denen, die keine endoskopische Remission zeigten, deutlich höher als bei denen, die eine endoskopische Remission aufwiesen (4,05 mg/l). In der aktuellen Literatur lässt sich jedoch kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem CRP-Level zum Zeitpunkt der ersten Infusion und dem Erreichen

der endoskopischen Remission finden. Allerdings konnten Reinisch et al. im Jahr 2012 in einer nachträglichen Analyse der Daten der ACCENT I-Studie einen Zusammenhang zwischen hohem CRP-Level am Anfang der Infliximabtherapie und dem Erreichen der klinischen Remission finden. So erreichten 45 % der Patienten, deren CRP-Level über oder gleich 7 mg/l zum Zeitpunkt der ersten Infliximabinfusion lagen, eine klinische Remission im Gegensatz zu 22 % derjenigen, deren CRP-Level unter 7 mg/l lagen. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die SONIC-Studie, eine randomisierte doppel-blind-Studie von Colombel et al. aus dem Jahr 2010. Hier wurde die Wirksamkeit einer Infliximab-Monotherapie, einer Azathioprin-Monotherapie und einer Kombinationstherapie der beiden Medikamente bei 508 MC-Patienten untersucht und verglichen. So war die Remissionsrate bei Patienten der Infliximab-Gruppen, die zum Beobachtungsanfang ein CRP-Level von 8 mg/l oder höher zeigten, höher als bei denen, deren CRP-Level unter 8 mg/l lag. Allerdings können Verfälschungen der Ergebnisse auch dadurch bedingt sein, dass niedrige CRP-Werte Ausdruck einer narbigen Stenose oder eines irritablen Darmsyndroms sein können, die auf Infliximab nicht ansprechen.

Die Remissionsrate derer, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion Immunsuppressiva, aber keine Kortikosteroide einnahmen, war mit 60 % am höchsten, gefolgt von den Patienten, die beide Medikamente einnahmen mit 43,8 %. Die Remissionsrate derer, die nur Kortikosteroide einnahmen, lag bei 38,5 %, die niedrigste Remissionsrate mit 14,3 % hatten die Patienten, die weder Kortikosteroide noch Immunsuppressiva einnahmen. Davon abweichend zeigte sich die Verteilung zum Zeitpunkt der Endoskopie. Hier hatten Patienten, die beide Medikamente einnahmen, mit 57,1 % die höchste endoskopische Remissionsrate, gefolgt von den Patienten, die nur Immunsuppressiva einnahmen mit 44,4 %. Die Remissionsrate derer, die nur Kortikosteroide einnahmen, lag bei 33,3 %, die niedrigste Remissionsrate mit 30 % hatten die Patienten, die zum Zeitpunkt der Endoskopie weder Kortikosteroide noch Immunsuppressiva einnahmen. Die zusätzliche Einnahme von Immunsuppressiva im Verlauf der Therapie mit Infliximab scheint das Erreichen der endoskopischen Remission zu unterstützen. Die zusätzliche Einnahme von Kortikosteroiden scheint die mukosale Entzündungsfreiheit deutlich weniger zu unterstützen. Diese Ergebnisse decken sich mit international publizierten Daten. So konnte gezeigt werden, dass mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva und Infliximab eine

mukosale Entzündungsfreiheit erreicht werden kann, gehalten werden kann sie jedoch nur von Immunsuppressiva und Infliximab (Pineton de Chambrun et al. 2010). In der oben genannten SONIC-Studie zeigten 43,9 % der Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, *mucosal healing* in Woche 26. Nur 30,1 % bzw. 16,5 % der Patienten, die eine Infliximab- oder Azathioprin-Monotherapie erhielten, konnten eine endoskopische Remission erreichen. Wie im Göttinger Kollektiv war in dieser Studie die Kombinationstherapie von Azathioprin und Infliximab der Monotherapie mit Infliximab allein überlegen. Die Infliximab-Monotherapie war aber der Monotherapie mit Azathioprin überlegen.

Zusammenfassend konnten im Göttinger Kollektiv keine statistisch signifikanten Prädiktoren für das Erreichen der endoskopischen Remission gefunden werden. Dies ist vor allem der niedrigen Fallzahl geschuldet. Außerdem könnte die Zusammensetzung des Göttinger Kollektivs eine Rolle spielen, das viele Patienten mit einer langen Krankheitsvorgeschichte beherbergt. Besonders im Kontext der *top-down*-Strategie gesehen, sind Vorhersagen für einen positiven oder auch negativen Erkrankungsverlauf entscheidend. Patienten mit mittelschweren bis schweren Verläufen können frühzeitig für eine Therapie mit Biologika selektiert werden. Beachtet man den fortschreitend destruierenden Krankheitsverlauf des schweren MC, leuchtet eine frühe adäquate Behandlung ein, da sie den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen kann. Zwar konnten im Göttinger Kollektiv keine statistisch signifikanten Prädiktoren gefunden werden, in einigen anderen Untersuchungen spielten sie jedoch eine Rolle. So zeigte sich ein Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr, ein perianaler Befall bei Diagnosestellung, ein von Erkrankungsbeginn an schwerer Verlauf, ein ausgedehntes Befallsmuster bei Diagnosestellung sowie tiefe Kolonulzerationen als prädiktiv für einen schweren Erkrankungsverlauf, sobald 2 oder mehr der oben genannten Kriterien auf einen Patienten zutrafen (Beaugerie et al. 2006, Loly et al. 2008, Allez et al. 2002). Baert et al. verglichen im Jahr 2010 zwei medikamentöse Therapieoptionen bei 133 neu diagnostizierten MC-Patienten, bei denen die üblichen anfänglichen Behandlungsoptionen keine Besserung brachten. Einige Patienten wurden nach dem *step-up*-Prinzip behandelt (Kortikosteroidtherapie, bei Therapieversagen wurde auf Azathioprin oder Infliximab zurückgegriffen), andere bekamen von Anfang an Azathioprin und Infliximab verabreicht. 71 % der nach dem *top-down*-Prinzip behandelten Patienten zeigten nach 2 Jahren eine endoskopische Remission, versus 31 % der Patienten,

die nach der üblichen *step-up*-Methode behandelt wurden. Eine andere Studie zeigte sogar eine Kostenersparnis durch weniger Krankenhausaufenthalte bei neu diagnostizierten MC-Patienten mit mittelschweren bis schweren Verläufen, die nach der *top-down*-Strategie behandelt wurden. Beobachtet wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren (Marchetti et al. 2012). Eine sichere Selektion von Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf trüge somit zur Kostenersparnis bei.

Für eine genaue Analyse sind zukünftige prospektive Studien vonnöten, um mögliche Prädiktoren für das Erreichen der endoskopischen Remission zu finden.

5.5 Bewertung der Nebenmedikation im Verlauf der Therapie

Der Fokus der vorliegenden Studie lag auf der Begleitmedikation mit dem größten Nebenwirkungspotenzial: Oral eingenommene Kortikosteroide und Immunsuppressiva wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat (siehe Abschnitt 4.6 der vorliegenden Arbeit).

68,4 % der MC-Patienten und 37,5 % der CU-Patienten konnten im Verlauf ihrer Therapie mit Infliximab die Nebenmedikation mit Kortikosteroiden absetzen. In der Studie von Schnitzler et al. aus dem Jahr 2009 wurden vergleichbare Werte festgestellt. Hier konnten 71,2 % der MC-Patienten die Therapie mit Kortikosteroiden absetzen. In der ACCENT I-Studie waren es nur 29 % der MC-Patienten, die die Nebenmedikation mit Kortikosteroiden absetzen konnten (Hanauer et al. 2002). In den ACT I- und II-Studien lag die Rate derer, die die Kortikosteroideinnahme beenden konnte, in Woche 30 bei 24,3 % bzw. 18,3 % (Rutgeers et al. 2005). Allerdings wurden sowohl in der ACCENT I-Studie als auch in den ACT I- und II-Studien nur die Patienten gezählt, die gleichzeitig auch in klinischer Remission waren. Dies könnte die niedrigen Prozentzahlen erklären.

47,6 % der MC-Patienten, aber keiner der CU-Patienten, stoppten im Laufe der Therapie mit Infliximab die Nebenmedikation mit Azathioprin. Dies war in der Studie von Schnitzler et al. aus dem Jahr 2009 seltener der Fall. Hier konnten 34,1 % der MC-Patienten die Nebenmedikation mit Azathioprin absetzen.

Aufgrund der beträchtlichen Langzeitnebenwirkungen der Kortikosteroide ist der verringerte Einsatz dieser Begleitmedikation ein zentrales Ziel der Therapie mit Infliximab. Der steroideinsparende Effekt ist im Göttinger Kollektiv besonders bei den MC-, aber auch bei den CU-Patienten als positiv zu bewerten. Ähnlich positiv fielen die Werte bezüglich der Azathioprin-Nebenmedikation bei den MC-Patienten aus. Allerdings hat die Nebenmedikation mit Azathioprin durchaus positive Effekte. In der Studie von Colombel et al. aus dem Jahr 2010 war die Kombinationstherapie mit Infliximab und Azathioprin der Monotherapie mit Infliximab bezüglich kortikosteroidfreier klinischer Remission und endoskopischer Remission in Woche 26 überlegen. Ähnliches konnte für die endoskopische Remission in vorliegender Studie untermauert werden.

5.6 Operationen

Wie in Abschnitt 4.7 in vorliegender Studie beschrieben mussten sich 8,8 % des Teilkollektivs während der Therapie mit Infliximab mindestens einer Operation unterziehen. Alle Patienten litten an einem MC. Cosnes et al. untersuchten im Jahr 2005 die Wirkung eines frühen Einsatzes von Immunsuppressiva auf die Resektionsraten bei insgesamt 2573 MC-Patienten. Die Analyse erfolgte retrospektiv über einen Betrachtungszeitraum von 25 Jahren. Trotz eines verstärkten Einsatzes von Immunsuppressiva, besonders ab dem Jahr 1998, blieben die Resektionsraten zwischen den Jahren 1978 und 2002 konstant. 44 % der Patienten mussten sich im Laufe der Erkrankung einer Operation unterziehen. Ähnlich wie im Göttinger Kollektiv waren die häufigsten Indikationen für eine Operation strikturierende oder perforierende Komplikationen. Operationen aufgrund eines medikamentösen Therapieversagens jedoch sanken in den letzten Jahren. Die Autoren begründen die gleich bleibenden Resektionsraten mit einer zu späten Gabe von Immunsuppressiva. Zusätzlich zeigen die Daten des Göttinger Kollektivs mit einer niedrigen Operationsrate, dass die medikamentöse Therapie mit Azathioprin oder Methotrexat bei schweren Verläufen, insbesondere strikturierenden und perforierenden Verläufen, einer Infliximabtherapie in Bezug auf die Resektionsrate unterlegen ist. Eine kürzere Nachbeobachtungszeit im Göttinger Kollektiv (11 Jahre versus 25 Jahre) trägt sicher auch zu einer niedrigeren Resektionsrate bei und muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden. In einer anderen Studie von Järnerot et al. aus dem Jahr 2005 wurde

der Effekt von Infliximab auf die Kolektomierate untersucht. 54 CU-Patienten mit einem schweren Schub bekamen entweder Infliximab oder Placebo. Nach 3 Monaten mussten sich 21 % der Infliximab-Gruppe einer Kolektomie unterziehen im Gegensatz zu 67 % der Patienten, die Placebo bekamen. Dieser positive Effekt von Infliximab auf die Kolektomieraten von CU-Patienten kann durch das Göttinger CU-Kollektiv untermauert werden, in dem sich kein Patient einer Operation unterziehen musste. Diese Unterschiede sind sicher auch der Zusammensetzung der Kollektive geschuldet, da in Göttingen nicht ausschließlich CU-Patienten mit einem schweren Schub selektiert wurden.

5.7 Beendigung der Therapie

Wie in 4.8 der vorliegenden Studie beschrieben, beendeten 63,5 % des Göttinger Gesamtkollektivs die Therapie mit Infliximab nach im Mittel 16,9 Monaten wegen starker Nebenwirkungen (20 %), primärer Resistenzen (11,7 %), sekundärer Resistenzen (12,9 %) oder aus anderen Gründen (18,8 %). Im Leuener Kollektiv lag die Abbruchquote bei 36,6 % nach im Mittel 64,8 Monaten (Schnitzler et al. 2009). 21,6 % zeigten ähnlich wie im Göttinger Kollektiv eine sekundäre Resistenz, 12,8 % erlitten eine Nebenwirkung, 2,2 % stoppten aus anderen Gründen. Patienten, die initial nicht auf Infliximab ansprachen, wurden nicht ins Kollektiv eingeschlossen, was die deutlich niedrigere Abbruchquote im Leuener Kollektiv erklären könnte. In der Studie von Colombel et al. aus dem Jahr 2010 lag die Abbruchquote bei 44,9 %. Nach einem Betrachtungszeitraum von 50 Wochen brachen ähnlich wie im Göttinger Kollektiv 20,7 % die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die Abbruchquote in den ACT I- und II-Studien lag bei 46,4 % bzw. bei 29,1 %.

Im Vergleich zu den großen genannten Studien ist die Abbruchquote im Göttinger Kollektiv deutlich höher. Es ist anzumerken, dass in vorliegender Studie jeder Patient eingeschlossen wurde, der mindestens eine Infusion Infliximab bekommen hat. Somit erhöhten Patienten mit einer primären Resistenz die Abbruchquote um 11,7 %. Des Weiteren brachen 5,9 % die Therapie ab, da sie sich in klinischer Remission befanden, weitere 12,9 % beendeten die Therapie auf eigenen Wunsch oder aufgrund eines Wohnortwechsels.

5.8 Sicherheit der Therapie

Insgesamt trat bei 55,3 % des Göttinger Gesamtkollektivs eine Vielzahl von leichten bis schweren Nebenwirkungen auf (beschrieben in Abschnitt 4.9 der vorliegenden Studie). Die häufigsten leichten Nebenwirkungen, die in der ACCENT I-Studie beobachtet wurden, entsprechen in etwa denen im Göttinger Kollektiv. Neben Kopfschmerzen und häufigen leichten Infektionen waren Infusionsreaktionen die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (Hanauer et al. 2002). Dermatologische Nebenwirkungen wie trockene Haut oder ein Erythema anulare centrifugum betrafen 17,2 % des Göttinger Gesamtkollektivs. Ähnliche Werte wurden in einer Studie von Fidder et al. aus dem Jahr 2010 beschrieben. Hier wurde in 20 % der Fälle eine dermatologische Nebenwirkung beobachtet.

Im Göttinger Kollektiv wurden zwei außergewöhnliche Nebenwirkungen beobachtet (mehrmaliger Hörsturz und extreme Müdigkeit) und an den Hersteller des Medikaments gemeldet. In der Literatur sind keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Infliximab und einem mehrmaligen Hörsturz oder extremer Müdigkeit zu finden. Es wird sogar über eine Besserung der häufig bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung vorkommenden Müdigkeit unter Infliximab berichtet (Vogelaar et al. 2009). Ein Patient erkrankte während der Therapie an einem Lipom. Auch hier ist in der aktuellen Literatur kein Hinweis auf einen Zusammenhang zu finden.

7,1 % des Göttinger Kollektivs reagierten mit einer Serumkrankheit-ähnlichen Reaktion. Alle litten an einem MC. Im Kollektiv der ACCENT I-Studie trat nur bei 2 % des Gesamtkollektivs eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion ein (Hanauer et al. 2002). In den ACT I- und II-Studien konnten bei 17,4 % bzw. 13,2 % der Patienten, die 5 mg/kg Körpergewicht Infliximab bekamen, Arthralgien beobachtet werden (Rutgeers et al. 2005).

Infusionsreaktionen zeigten sich bei 20 % des Göttinger Gesamtkollektivs. Es wurden keine Unterschiede zwischen Patienten mit einer zusätzlichen Nebenmedikation mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin und fehlender Nebenmedikation gefunden. Die MC-Patienten erlitten tendenziell häufiger eine Infusionsreaktion als die CU-Patienten. In der ACCENT I-Studie erlitten 5,2 % des Kollektivs (Placebo ausgenommen) eine Infusionsreaktion. Hier konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Infusionsreaktionen und Nebenmedikation festge-

stellt werden. Die niedrigste Inzidenz einer Infusionsreaktion hatten die Patienten, die sowohl Kortikosteroide als auch Immunsuppressiva erhielten (Hanauer et al. 2002). In den ACT I- und II-Studien lag die Infusionsreaktionsrate bei 11 % bzw. bei 10,5 % (Rutgeers et al. 2005). Die mit 17 % dem Göttinger Kollektiv ähnlichste Infusionsreaktionsrate wurde in der Studie von Fidder et al. aus dem Jahr 2009 festgestellt. Sowohl MC- als auch CU-Patienten wurden in das Kollektiv eingeschlossen.

Lichtenstein et al. führten im Jahr 2012 eine große Meta-Analyse durch, in der sie die Häufigkeit von Infektionen, Malignomen und der Sterblichkeitsrate bei CED-Patienten, die mit Infliximab allein oder zusätzlich mit Azathioprin behandelt wurden, untersuchten. Unter anderem wurden die ACCENT I- und II-Studien, die ACT I- und II-Studien und die SONIC-Studie in die Meta-Analyse eingeschlossen (Hanauer et al. 2002, Sands et al. 2004, Rutgeers et al. 2005, Colombel et al. 2010). So lag die Rate an schweren Infektionen bei 4,7 % für alle Patienten unter Infliximab-Behandlung. Für alle Patienten, die mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt wurden, lag die Rate bei 4,9 %. Die häufigsten Entzündungen waren Abszesse, Gastroenteritiden und Pneumonien. Im Göttinger Kollektiv entsprach die Rate schwerer Infektionen mit 5,9 % (Abszesse, Pneumonien, Phlegmone) in etwa der der Meta-Analyse. Auffällig ist, dass ausschließlich Patienten mit einem MC an einer schweren Entzündung erkrankten. Anzuführen ist, dass weder im Göttinger Kollektiv noch in der Meta-Analyse im Zusammenhang mit schweren Infektionen eine Nebenmedikation mit Steroiden berücksichtigt wurde. Es ist aber bekannt, dass die Rate an schweren Infektionen bei einer Kortikosteroidtherapie mit einer Dosierung von mehr als 10 mg pro Tag bei 12,7 % liegt und somit deutlich höher ist als im Göttinger Kollektiv (Yang und Lichtenstein 2002). Die Rate der Malignome betrug in der Meta-Analyse 0,6 % für alle Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden. Die Rate derer, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden, lag nur um 0,1 Prozentpunkte darunter. Insgesamt konnte die Analyse kein erhöhtes Risiko für mit Infliximab behandelten Patienten feststellen, an einem Malignom zu erkranken (im Gegensatz zur Normalbevölkerung). Im Göttinger Kollektiv lag die Rate der Malignome jedoch mit 2 Kolonkarzinomen bei 2,4 %. Aufgrund des kleinen Göttinger Kollektivs mit 85 Patienten im Gegensatz zur Meta-Analyse mit 2385 Patienten, kann dieser erhöhte Prozentsatz jedoch als zufällig angesehen werden. Mit 5 Todesfällen auf 2385 Patien-

ten konnte die Meta-Analyse keine erhöhte Sterblichkeitsrate für Patienten unter Infliximabtherapie feststellen. Im Göttinger Kollektiv verstarben zwei Patienten an den Folgen eines Kolonkarzinoms.

Insgesamt lässt sich das Nebenwirkungsprofil des Göttinger Kollektivs gut in die aktuelle Datenlage einordnen. Infliximab scheint nicht mit einer erhöhten Rate an schweren Infektionen, Malignomen oder einer erhöhten Sterblichkeitsrate im Vergleich zur Verwendung konventioneller Immunsuppressiva assoziiert zu sein (Lichtenstein et al. 2012, Fidder et al. 2009). Dies untermauert die Indikation für Infliximab bei schweren Verläufen einer chronisch entzündlichen Darm-erkrankung, wo doch die Wirksamkeit belegt und das Nebenwirkungsprofil dem der herkömmlichen Immunsuppressiva ähnlich oder überlegen zu sein scheint. Des Weiteren sollte in diesem Zusammenhang die protektive Wirkung von *mucosal healing* in Bezug auf das Kolonkarzinomrisiko genannt werden. So kann eine langanhaltende endoskopische Remission, erreicht durch Infliximab, unter Umständen das Kolonkarzinomrisiko senken. Die am Anfang des 21. Jahrhunderts häufig beschriebene Furcht vor reaktivierter latenter Tuberkulose oder einer Neuinfektion mit dem *Mycobacterium paratuberculosis* im Zusammenhang mit Infliximab konnte in vorliegender Studie nicht belegt werden. Routinemäßige Screening-Tests vor Infliximabgabe helfen die Häufigkeit der Tuberkuloseinfektionen zu minimieren (Diel et al. 2009). Interessant ist das Ergebnis einer Kostenanalyse zweier groß angelegter Studien (CHARM und CLASSIC I), durchgeführt von Loftus et al. im Jahr 2009. Es konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Adalimumab bei mittelschwerem bis schwerem MC kosteneffektiver war im Gegensatz zu konventioneller Pharmatherapie. Weniger Krankenhausaufenthalte durch anhaltende Remission konnten die hohen Kosten des Medikaments mehr als ausgleichen.

5.9 Prädiktoren für die primäre Resistenz

Trotz der vielfach belegten Wirksamkeit von Infliximab spricht ein großer Anteil nicht auf das Medikament an. Für eine zunehmend sichere Indikationsstellung ist es entscheidend, mögliche Prädiktoren für das Ansprechen auf Infliximab herauszustellen. Evaluiert wurden die Faktoren Diagnose, Geschlecht, Rauchverhalten, Alter bei Erstdiagnose, Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der ersten Infusion, Befallsmuster, CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion, Ne-

benmedikation zum Zeitpunkt der ersten Infusion und der Erkrankungsverlauf bei den MC-Patienten (siehe Punkt 4.10 in vorliegender Arbeit).

Die Göttinger Resistenzrate ist mit 11,8 % vergleichbar mit der des Leuener Kollektivs, in dem 10,9 % des Gesamtkollektivs nicht auf Infliximab ansprachen (Schnitzler et al. 2009). In den großen ACCENT I-, ACT I- und ACT II-Studien fiel die Resistenzrate höher aus. Mit 30,6 % bis zu 42 % lagen die Raten derer, die nicht ansprachen, deutlich über dem Göttinger Kollektiv (Hanauer et al. 2002, Rutgeers et al. 2005). Die mehr als doppelt so hohen Raten sind sicher den Definitionskriterien geschuldet. Aufgrund der nicht in strenge Indizes eingeteilten Bewertung der klinischen Krankheitsaktivität lässt sich der Unterschied der Göttinger Ansprechrate zu den großen oben genannten Studien erklären. Da im Göttinger Kollektiv das Ansprechen primär über den klinischen Eindruck definiert wurde, bekamen auch Patienten mit einer niedrigeren Ansprechrate weiterhin Infliximab und wurden somit nicht zu den primären Therapieversagern gezählt.

Im Gegensatz zu 8,9 % der MC-Patienten, sprach ein etwas größerer Anteil der CU-Patienten (17,2%) nicht auf Infliximab an. In den großen Studien sind die Kollektive streng nach der Diagnose getrennt (Hanauer et al. 2002, Rutgeers et al. 2005). Vergleicht man die Rate der primären Resistenzen, so lässt sich kein deutlicher Unterschied zwischen MC- und CU-Patienten identifizieren.

Auch das Geschlecht war in der vorliegenden Arbeit kein eindeutiger Prädiktor für eine primäre Resistenz, jedoch war ein deutlicher Trend erkennbar ($p = 0,087$). 18,4 % der männlichen und 6,4 % der weiblichen Patienten entwickelten eine primäre Resistenz. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Laharie et al. im Jahr 2005: Bei 44 Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden, wurden Prädiktoren für das Ansprechen auf Infliximab gesucht. In Woche zwei zeigten 6 % der weiblichen und 17 % der männlichen Patienten eine primäre Resistenz.

Das Rauchverhalten konnte im Göttinger Kollektiv nicht als Prädiktor für eine primäre Resistenz identifiziert werden. Auch Vermeire et al. konnten im Jahr 2002 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ansprechrate und dem Rauchverhalten finden (das klinische Ansprechen auf Infliximab von 240 MC-Patienten wurde untersucht). Allerdings war das Rauchen in einer anderen Studie, in der 74 MC-Patienten mit Infliximab behandelt wurden, mit einer signifi-

kant verringerten Ansprechquote bei MC-Patienten assoziiert (Arnott et al. 2003).

Weder das Alter bei der Erstdiagnose noch die Erkrankungsdauer bei der ersten Infusion konnten in der vorliegenden Studie als Prädiktor für eine primäre Resistenz identifiziert werden. Über einen Zusammenhang sowohl zwischen dem Alter bei Erstdiagnose als auch zwischen der Erkrankungsdauer bei der ersten Infusion und der Entwicklung einer primären Resistenz sind in der Literatur nur wenige Hinweise zu finden. In der oben genannten Studie von Arnott et al. aus dem Jahr 2003 fehlte wie im Göttinger Kollektiv ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und der Entwicklung einer primären Resistenz.

Das Befallsmuster konnte nicht mit statistischer Signifikanz als Prädiktor für eine primäre Resistenz identifiziert werden, jedoch konnte im Göttinger Kollektiv eine eindeutige Tendenz abgelesen werden. Die höchste Resistenzrate bei den MC-Patienten hatten mit 25 % die Patienten mit einem isolierten Dünndarmbefall ($p = 0,061$). Vermeire et al. konnten im Jahr 2002 einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer Entzündungslokalisation im Ileum und der Entwicklung einer primären Resistenz identifizieren. Umgekehrt war der Befall des Kolons prädiktiv für ein Ansprechen auf die Therapie mit Infliximab. Arnott et al. fanden 2003 ähnliche Zusammenhänge. Die höchste Resistenzrate bei den CU-Patienten im Göttinger Kollektiv hatte der Patient mit der Entzündungslokalisation im Rektum. Aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n = 1$) sollte dieses Ergebnis jedoch als zufällig angesehen werden. Auch in der aktuellen Literatur lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem Befallsmuster und der Resistenzrate bei CU-Patienten feststellen (Lees et al. 2007, Oussalah et al. 2010).

Entgegen einigen Angaben in der Literatur konnten die CRP-Werte zum Zeitpunkt der ersten Infusion im Göttinger Kollektiv nicht als Prädiktoren für eine primäre Resistenz identifiziert werden. Jürgens et al. konnten im Jahr 2011 zeigen, dass signifikant mehr Patienten mit niedrigen CRP-Werten kein Ansprechen auf die Infliximabtherapie zeigten als diejenigen, die anfangs hohe CRP-Werte aufwiesen. In einer früheren Studie wurden ähnliche Ergebnisse gewonnen (Louis et al. 2002). Dieser Zusammenhang konnte wie im Göttinger Kollektiv von Arnott et al. im Jahr 2003 nicht bestätigt werden.

Im Göttinger Kollektiv waren die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden und bzw. oder Immunsuppressiva nicht mit einer höheren Resistenzrate assoziiert. Arnott et al. fanden 2003 jedoch einen Zusammenhang zwischen einer Nebenmedikation mit Immunsuppressiva und einer höheren Ansprechrate. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer anderen Studie gefunden (Vermeire et al. 2002).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Identifizierung von Prädiktoren für eine primäre Resistenz weitere Studien vonnöten sind. Insgesamt konnten im Göttinger Kollektiv keine statistisch signifikanten Prädiktoren gefunden werden. Tendenziell schienen jedoch männliches Geschlecht, MC-Patienten und ein isolierter Dünndarmbefall prädiktiv für eine primäre Resistenz zu sein. In der Literatur sind viele Analysen zu finden, die Faktoren für ein klinisches Ansprechen suchen, nicht jedoch Faktoren für eine primäre Resistenz. Aufgrund der wenigen Möglichkeiten in der Weiterbehandlung von Patienten, die nicht auf Infliximab ansprechen, stellen primäre Resistenzen ein großes Problem bei der Behandlung von schweren Verläufen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar. Eine möglichst individualisierte Indikationsstellung ist sowohl unter Therapiegesichtspunkten als auch unter Kostengesichtspunkten erstrebenswert. Im Kontext der *top-down*-Strategie kann bei den richtigen Patienten frühzeitig gehandelt werden, was den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen würde. Außerdem könnte eine teure Behandlung mit Infliximab bei Patienten verhindert werden, die für diese Therapieform nicht in Frage kommen.

6 Zusammenfassung

Zwischen August 1999 und August 2010 wurden in der Universitätsklinik der Georg-August-Universität Göttingen 56 MC-Patienten und 29 CU-Patienten aufgrund einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit Infliximab behandelt. Ziel dieser Arbeit war es, die bisherigen Erfahrungen mit Infliximab zu resümieren und durch den Vergleich mit bereits publizierten Daten einzuordnen. Ein Augenmerk sollte auf die Herausarbeitung prädiktiver Faktoren sowohl für das Erreichen der endoskopischen Remission als auch für die Entwicklung einer primären Resistenz gesetzt werden. Die Beobachtung umfasste einen Zeitraum von 11 Jahren, bei einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 110 Monaten. Die Aufarbeitung und Analyse der Behandlungsdaten erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten.

Jeder Patient bekam durchschnittlich 15 Infusionen Infliximab über einen mittleren Zeitraum von 26,9 Monaten. 46 % der MC-Patienten und 71 % der CU-Patienten zeigten ein positives Ansprechen auf die Therapie, ein Drittel der Patienten gelangte in Remission. Die Beurteilung erfolgte anhand der Endoskopiebefunde. Die univariate Analyse der in der Fragestellung genannten Parameter ergab keine statistisch signifikanten Prädiktoren für das Erreichen der endoskopischen Remission. Tendenziell jedoch schien die Nebenmedikation mit Immunsuppressiva das Erreichen der endoskopischen Remission zu begünstigen. 54,3 % der Patienten, die Kortikosteroide bekamen und 40 % der Patienten, die Immunsuppressiva bekamen, konnten das Medikament nach durchschnittlich 15,5 bzw. 20,5 Monaten absetzen. 63,5 % der Patienten (n = 54) beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, primären Resistenzen, sekundären Resistenzen oder aus anderen Gründen. Insgesamt konnten bei 55,3 % des Gesamtkollektivs (n = 47) leichte bis schwere Nebenwirkungen beobachtet werden. 6 Patienten entwickelten eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion, 5 Patienten erlitten eine starke Infektion, die zu einem stationären Aufenthalt führte, zwei Patienten erkrankten und verstarben an einem Kolonkarzinom, zwei unerwünschte Ereignisse wurden an den Hersteller des Medikaments gemeldet. 11,8 % des Gesamtkollektivs (n = 10) sprach nicht auf die Induktionstherapie mit Infliximab an, es konnten keine statistisch signifikanten Prädiktoren für eine primäre Resistenz gefunden werden. Getestet wurden in der Fragestellung genannte Parameter. Tendenziell schienen jedoch MC-Patienten, eine Entzündungslokalisation im Ileum und/oder Jejunum und

männliches Geschlecht prädisponiert für die Entwicklung einer primären Resistenz.

Die Wirksamkeit von Infliximab bezüglich Remissionsinduktion und Erreichen einer endoskopisch gesicherten mukosalen Entzündungsfreiheit konnte trotz des präselektierten heterogenen Göttinger Kollektivs durch diese Arbeit untermauert werden. Trotz einiger Tendenzen konnten aufgrund des mit 85 Patienten relativ kleinen Patientenkollektivs keine statistisch signifikanten Prädiktoren sowohl für die endoskopische Remission als auch für die primäre Resistenz gefunden werden. Weiterführende Studien sind vonnöten, denn eine optimierte medikamentöse Behandlung in Form von früher *top down*-Strategie bei den richtig selektierten Patienten führt zu einem positiven Krankheitsverlauf, der sowohl zu einer gesteigerten Lebensqualität der betroffenen Patienten als auch dementsprechend zu Kostenersparnissen führt. Die bei Einführung des Medikamentes große Sorge vor einer erhöhten Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Insgesamt konnten die in der Literatur beschriebenen Erfolge von Infliximab als wirksames, sicheres Medikament der Reserve bei schweren Verläufen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in der vorliegenden Arbeit erhärtet werden.

7 Literaturverzeichnis

Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R (2002): Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 97, 947-953

Anderson C A, Boucher G, Lees C W, Franke A, D'Amato M, Taylor K D, Lee J C, Goyette P, Imielinski M, Latiano A (2011): Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 43, 246-252

Arnott I D R, Mc Neill G, Satsangi J (2003): An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 17, 1451-1457

Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, Stokkers P, Hommes D, Rutgeers P, Vermeire S (2010): Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 138, 463-468

Bastida G, Beltrán B (2011): Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol* 17, 2740-2747

Beaugerie L, Seksik P, Nion-Laumurier I, Gendre J-P, Cosnes J (2006): Predictor's of Crohn's disease. *Gastroenterology* 130, 650-656

Bernstein C N, Blanchard J F, Kliewer E, Andre Wajda A (2001): Cancer Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease. A Population-Based Study. *Cancer* 91, 854-862

Best W R, Beckett J M, Singleton J W, Kern F Jr (1976): Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 70, 439-444

Björkesten C-G, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P E, Sipponen T, Färkkilä M A (2011): Endoscopic monitoring of Infliximab therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 17, 947-953

Bouhnik Y, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Rambaud J-C, Lémann M, Modigliani R, Mary J-Y (1996): Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *The Lancet* 347, 215-219

Bouma G, Strober W (2003): The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 3, 521-533

Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R (1995): A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 37, 674-678

Cellier C, Sahmoound T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne J-F, Florent C, Bouvry M, Mary J-Y, Modigliani R (1994): Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. *Gut* 35, 231-235

Colombel J-F, Loftus E, Tremaine W J, Egan L J, Harmsen W S, Schleck C D, Zinsmeister A R, Sandborn W J (2004): The safety profile of Infliximab in Patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 Patients. *Gastroenterology* 126, 19-31

Colombel J F, Sandborn W J, Reinisch W, Mantzaris G J, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond R H, Broussard D L (2010): Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 362, 1383-1395

Colombel J F, Rutgeers P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano C W, Strauss R, Oddens B J, Feagan B G (2011): Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 141, 1194-1201

Cornish J , Tan E, Similis C, Clark S K, Teare J, Tekkis P P (2008): The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 103, 2394-2400

Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, Di Paolo M, Riegler G, Rigo G-P, Ferraù O (1998): Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking oral contraception and breastfeeding in italy: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol* 27, 397-404

Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre J-P (2005): Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 54, 237-241

Cottone M, Criscouli V (2011): Infliximab to treat Crohn's disease: an update. *Clin Exp Gastroenterol* 4, 227-238

Cottone M, Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Guidi L, D'Inca R, Bossa F, Angelucci E, Biancone L, Gionchetti P (2011): Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9, 30-35

Cui D-J (2009): Early aggressive therapy for severe extensive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 15, 4218-4219

Dave M, Loftus E V (2012): Mucosal healing in Inflammatory Bowel Disease – A True Paradigm of Success? *Gastroenterol Hepatol* 8, 29-38

D'Haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeers P (1999): Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease. A European multicenter trial. *Gastroenterology* 116, 1029-1034

Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger K (2009): Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF- α -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Pneumologie* 63, 329–334

Dignass A, Preiß J C, Aust D E, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger K R (2011): Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol* 49, 1276–1341

Dubeau M-F, Ghosh S (2012): Commentary: optimizing infliximab therapy for inflammatory bowel disease – the tools are getting sharper. *Gastroenterol Hepatol* 8, 134-136

Eaden J A, Abrams K R, Mayberry J F (2001): The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48, 526-535

Faubion W A, V. Loftus Jr. E, Harmsen W S, Zinsmeister A R, Sandborn W J (2001): The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 121, 255-260

Fidler H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, Henckaerts L, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeers P (2009): Long-term safety of Infliximab

for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 58, 501-508

Franke A, Mc Govern D P, Barrett J C, Wang K, Radford-Smith G L, Ahmad T, Lees C W, Balschun T, Lee J, Roberts R (2010): Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42, 1118-1125

Gasche C (2002): Das Crohn-Syndrom: Sind Subgruppen für Therapie und Prognose von Bedeutung? *Chir Gastroenterol* 18, 314-318

Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer S B, Irvine E J, Jewell D P, Rachmilewitz D, Sachar D B, Sandborn W J (2000): A simple classification of Crohn's disease: Report of the working party for the World Congresses of gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 6, 8-15

Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K (2006): Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 12, 3668-3672

Hamilton M J (2012): The valuable role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Diagn Ther Endosc* 2012, 1-8

Hanauer S B (2006): Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 12, 3-9

Hanauer S B, Feagan B G, Lichtenstein G R, Mayer L F, Schreiber S, Colombel J F, Rachmilewitz D, Wolf D C, Olson A, Bao W (2002): Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *The Lancet* 359, 1541-1549

Hendrickson B A, Gokhale R, Cho J H (2002): Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 15, 79-94

Herrlinger K, Stange E F (2008): Aktuelle Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa. *Gastroenterologie up2date* 4, 311-318

Hibi T, Ogata H (2006): Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 41, 10-16

Hoffmann J C, Preiß J C, F. Autschbach F, Buhr H J, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Krieglstein C F, Kruis W (2008): S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ - Ergebnisse einer Evidenz-basierten

Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* **46**, 1094–1146

Hommes D W, Oldenburg B, van Bodegraven A A, van Hogezaand R A, de Jong D J, Romberg-Camps M J L, van der Woude J, Dijkstra G (2006): Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* **64**, 219-229

Iacucci M, Ghosh S (2011): Looking beyond symptom relief: evolution of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* **4**, 129-143

Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H (2005): Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* **128**, 1805-1811

Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen T I (2005): Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* **100**, 2724-2729

Jess T, Loftus E V, Harmsen W S, Zinsmeister A R, Tremaine W J, Melton L J, Munkholm P, Sandborn W J (2006): Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940–2004. *Gut* **55**, 1248-1254

Jürgens M, Mahachie John J M, Cleynen I, Schnitzler F, Fidler H, van Moerkercke W, Ballet V, Noman M, Hoffmann I (2011): Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **9**, 421-427

Keane J, Gershon S, Wise R P, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman W D, Siegel J N, Braun M M (2001): Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* **345**, 1098-1104

Khor B, Gardet A, Xavier R J (2011): Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* **474**, 307-317

Kim M J, Choe Y H (2010): Change in the treatment strategy for pediatric Crohn's disease. *Korean J Pediatr* **53**, 830-833

Kiss L S, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A (2011): Early clinical remission and normalization of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 34, 911-922

Klement E, Cohen R V, Boxman J, Joseph A, Reif S (2004): Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 80, 1342-1352

Kohno T, Tam L T, Stevens S R, Louie J S (2007): Binding characteristics of tumor necrosis factor receptor-Fc fusion proteins vs anti-tumor necrosis factor mAbs. *J Investing Dermatol Sym Proc* 12, 5-8

Koutroubakis I E, Vlachonikolis I G (2000): Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 95, 171-176

Laharie D, Salzmann M, Boubekeur H, Richy F, Amouretti M, Quinton A, Couzigou , Lamouliatte H, Zerbib F (2005): Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 29, 145-149

Lees C W, Heys D, Ho G T, Noble C L, Shand A G, Mowat C, Boulton-Jones R, Williams A, Church N, Satsangi J (2007): A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 26, 411-419

Lichtenstein G R, Rutgeers P (2010): Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16, 338-346

Lichtenstein G R, Feagan B G, Cohen R D, Salzberg B A, Diamond R H, Chen D M, Pritchard M L, Sandborn W J (2006): Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4, 621-630

Lichtenstein G R, Rutgeers P, Sandborn W J, Sands B E, Diamond R H, Blank M, Montello J, Tang L, Cornillie F, Colombel J-F (2012): A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in Infliximab- and Immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 107, 1051-1063

Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Järnerot G (1988): Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 29, 352-357

Loftus Jr E (2004): Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 126, 1504-1517

Loftus Jr E, Johnson S J, Yu A P, Wu E Q, Chao J, Mulani P M (2009): Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21, 1302-1309

Loly C, Belaiche J, Louis E (2008): Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 43, 948-954

Louis E, Vermeire S, Rutgeers P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G (2002): A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 37, 818-824

Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels H-G, Domschke W, Kucharzik T (2000): Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 121, 1145-1157

Marchetti M, Liberato NL, Di Sabatino A, Corazza GR (2012): Cost-effectiveness analysis of top-down versus step-up strategies in patients with newly diagnosed active luminal Crohn's disease. *Eur J Health Econ* 14, 853-861

Mitsuyama K, Tomiyasu N, Takaki K, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takeda T, Kitazaki S, Tsuruta O, Sata M (2006): Interleukin-10 in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Increased Serum Concentrations During the Recovery Phase. *Mediators of Inflamm* 6, 1-7

Molodecky N A, Kaplan G G (2010): Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 6, 339-346

Nakamura K, Honda K, Mizutani T, Akiho H, Harada N (2006): Novel strategies for the treatment of inflammatory bowel disease: selective inhibition of cytokines and adhesion molecules. *World J Gastroenterol* 12, 4628-4635

Nolde J, Kluge N, Bruch H-P, Schwandner O (2004): Morbus-Crohn-assoziierte colorektale Karzinome. *Coloproctology* 26, 134-138

Olaison G, Sjudahl R, Tagesson C (1990): Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 31, 325-328

Ordás I, Feagan B G, Sandborn W J (2011): Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 60, 1754-1763

Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, Filippi J, Flourié B, Hebuterne X, Bigard M A (2010): A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol* 105, 2617-2625

Pariante B, Cosnes J, Danese S, Sandborn W J, Lewin M, Fletcher J G, Chowers Y, D'Haens G, MD, Feagan B G, Hibi T (2011): Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lémann Score. *Inflamm Bowel Dis* 17, 1415-1422

Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel J-F (2010): Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Gastroenterol Hepatol* 7, 15-29

Pohl C, Hombach A, Kruis W (2000): Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 47, 57-70

Present D H, Rutgeers P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand R A, Podolsky D K, Sands B E, Braakman T, DeWoody K L (1999): Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl Med* 340, 1398-1405

Rachmilewitz D (1989): Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 298, 82-86

Regueiro M, Rodemann J, Kip K E, Saul M, Swoger J, Schwartz M, Barrie A, Binion D (2011): Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 17, 1008-1014

Reinisch W, Wang Y, Oddens B J, Link R (2012). C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther* 35, 568-576

Russel R K, Wilson D C, Satsangi J (2004): Unravelling the complex genetics of inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 89, 598–603

Rutgeers P, Feagan B G, Lichtenstein G R, Mayer L F, Schreiber S, Colombel J F, Rachmilewitz D, Wolf D C, Olson A, Bao W (2004): Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 126, 402-413

Rutgeers P, Sandborn W J, Feagan B G, Reinsch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer S B, Lichtenstein G R (2005): Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl Med* 353, 2462-2467

Rutter M D, Saunders B P, Wilkinson K H, Rumbles S, Schofield G, Kamm M A, Williams C B, Price A B, Talbot I C, Forbes A (2004): Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help to predict cancer risk. *Gut* 53, 1813-1816

Sands B E, Anderson F H, Bernstein C N, Chey W Y, Feagan B G, Fedorak R N, Kamm M A, Korzenik J R, Lashner B A, Onken J E (2004): Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl Med* 350, 876-885

Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffmann I, Van Stehen K, Vermeire S, Rutgeers P (2009): Long-term outcome of treatment with Infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 58, 492-500

Schreiber S, Stange E F (1997): Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Neue Erkenntnisse zur Immunpathogenese. *Dtsch Arztebl* 94, 1268-1274

Schroeder K W, Tremaine W J, Ilstrup D M (1987): Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 317, 1625-1629

Seiderer J, Schnitzler F, Brand S, Tillack C, Göke B, Ochsenkühn T (2005): Infliximab zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. *Dtsch Arztebl* 102, 828-833

Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M (1996): Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 39, 690-697

Siegmund B, Zeitz M (2007): Aktuelle Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn. *Gastroenterologie up2date* 3, 199-213

Silverberg M S, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C N, Brant S R, Caprilli R, Colombel J-F, Gasche C, Geboes K (2005): Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal world congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 19, 5-36

Soon I S, Molodecky N A, Rabi D M, Ghali W A, Barkema H W, Kaplan G G (2012): The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 12, 51-78

Targan S R, Hanauer S B, Van Deventer S J H, Mayer L, Present D H, Braakman T, DeWoody K L, Schaible T F, Rutgeerts P J (1997): A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 337, 1029-1035

Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch M P, van Deventer S J H (2002): Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 50, 206-211

Van der Heide F, Dijkstra A, Weersma R K, Albersnagel F A, van der Logt E M J, Faber K N, Sluiter W J, Kleibeuker J H, Dijkstra G (2009): Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 15, 1199-1207

Van Deventer S J H (1999): Anti-TNF antibody treatment of Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 58, 114-120

Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiassé R (2002): Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97, 2357-63

Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, Joossens S, Bossuyt X, Rutgeerts P (2003): Autoimmunity associated with anti-tumor ne-

crois factor α treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 125, 32-39

Vermeire S, Van Assche G, Rutgeers P (2006): Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 55, 426-431

Vogelaar L, van't Spijker A, van der Woude C J (2009): The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2, 101-109

Wetermann I T, Biemond I, Pena A S (1990): Mortality and causes of death in Crohn's disease. Review of 50 years' experience in Leiden University Hospital. *Gut* 31, 1387-1390

Xiao Y L, Chen B L, He Y, Gau X, Huang M J, Hu P J, Chen M H (2012): The clinical and endoscopic efficacy of step-up and op-down infliximab therapy in Crohn's disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 51, 100-103

Yanai Y, Hanauer S B (2011): Assessing response and loss of response to biological therapies in ibd. *Am J Gastroenterol* 106, 685-698

Yang Y-X, Lichtenstein G R (2002): Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97, 803-823

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dirk Raddatz für die Übernahme meiner Arbeit. Wertvolle Anregungen seinerseits habe ich sehr geschätzt.

Herrn Hans-Joachim Helms danke ich für zielgerichtete Hilfe bei statistischen Fragestellungen meiner Dissertation.

Daneben möchte ich allen Mitarbeitern des Zentralarchivs der Universitätsmedizin Göttingen für das zuverlässige Heraussuchen von Krankenakten danken.