

Aus der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie
(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss von fäkalem Calprotectin auf
klinische Entscheidungen bei Patienten mit
Morbus Crohn und Colitis ulcerosa**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anna Luisa Bathe

aus

Gütersloh

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. med. A. Amanzada

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. rer. nat. R. Hilgers

Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. med. A. Amanzada

Ko-Referent/in: Prof. Dr. rer. nat. R. Hilgers

Promotor/in: Prof. Dr. med. M. Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 23.02.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss von fäkalem Calprotectin auf klinische Entscheidungen bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	1
1.2 Morbus Crohn	2
1.2.1 Definition und Epidemiologie des MC.....	2
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese des MC.....	2
1.2.3 Klinik des MC.....	3
1.2.4 Diagnostik des MC.....	3
1.2.5 Therapie des MC.....	4
1.2.6 Evaluation der Krankheitsaktivität (Harvey-Bradshaw-Index) des MC	6
1.2.7 Montreal-Klassifikation des MC.....	7
1.3 Colitis ulcerosa.....	7
1.3.1 Definition und Epidemiologie der CU	7
1.3.2 Ätiologie und Pathogenese der CU.....	7
1.3.3 Klinik der CU.....	8
1.3.4 Diagnostik der CU.....	8
1.3.5 Therapie der CU.....	9
1.3.6 Evaluation der Krankheitsaktivität (partieller Mayo-Score) der CU.....	10
1.3.7 Montreal-Klassifikation der CU.....	10
1.4 Fäkales Calprotectin.....	11
1.5 Fragestellung.....	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Ethikkommission.....	13
2.2 Studiendesign	13
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.4 Datenerfassung und Datendokumentation.....	16
2.5 Statistische Analyse.....	18
2.5.1 Analyse der Gesamtpopulation und der Subpopulationen.....	18
2.5.2 Deskriptive Statistik.....	19
2.5.3 Schließende Statistik.....	20
3 Ergebnisse	22
3.1 Ergebnisse der Gesamtpopulation.....	22
3.1.1 Deskriptive Statistik der Gesamtpopulation.....	22
3.1.2 Univariate Analyse der Gesamtpopulation	27
3.2 Ergebnisse der Patientensubpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“	28

3.2.1	Deskriptive Statistik der Patientensubpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“	29
3.2.2	Univariate Analyse der Patientensubpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“	32
3.3	Ergebnisse der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“	33
3.3.1	Deskriptive Statistik der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“	33
3.3.2	Univariate und multivariate Analyse der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“	34
3.4	Ergebnisse der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“	37
3.4.1	Deskriptive Statistik der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“	37
3.4.2	Univariate und multivariate Analyse der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“	38
3.5	Ergebnisse der sekundären Fragestellung	40
4	Diskussion	42
4.1	Vergleich innerhalb der Gesamtpopulation	42
4.2	Vergleich zwischen der Patientensubpopulation „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“	43
4.3	Vergleich innerhalb der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“	44
4.3.1	Vergleich zwischen positiven und negativen Calprotectin-Werten innerhalb der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“	44
4.3.2	Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung innerhalb der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“	47
4.4	Vergleich innerhalb der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“	49
4.4.1	Vergleich zwischen positiven und negativen Calprotectin-Werten innerhalb der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“	49
4.4.2	Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung innerhalb der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“	52
4.5	Diskussion der sekundären Fragestellung	55
4.6	Stärken der Arbeit	56
4.7	Limitationen der Arbeit	57
4.8	Ausblick	58
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der eingeschlossenen bzw. ausgeschlossenen Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“ und der Subpopulation „Kontrollgruppe“	22
Abbildung 2: Verteilung der Calprotectin-Konzentration in der Subpopulation „Fallgruppe“	24
Abbildung 3: Verteilung der Thrombozytenzahlen in den Subpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“	25
Abbildung 4: Verteilung der CRP-Konzentration in den Subpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“	26
Abbildung 5: Verteilung der Calprotectin-Konzentration in den Subpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“	30
Abbildung 6: Verteilung der Thrombozytenzahlen in den Subpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“	31
Abbildung 7: Verteilung der CRP-Konzentration in den Subpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Montreal-Klassifikation für MC.....	7
Tabelle 2: Übersicht Montreal-Klassifikation für CU.....	10
Tabelle 3: Übersicht mHBI.....	14
Tabelle 4: Übersicht pMS.....	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der eingeschlossenen Medikamente zur Behandlung von MC und CU.....	17
Tabelle 6: Übersicht mHBI und pMS (Aktivität und Remission).....	20
Tabelle 7: Basistabelle der Gesamtpopulation.....	23
Tabelle 8: Anzahl (relative Häufigkeit) der Patienten mit bzw. ohne Konsequenzziehung in der Gesamtpopulation und den Subpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“.....	26
Tabelle 9: Anzahl (relative Häufigkeit) der einzelnen erfassten Konsequenzen in der Gesamtpopulation und den Subpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“.....	27
Tabelle 10: Univariate Analyse der Gesamtpopulation („Fall- vs. Kontrollgruppe“).....	28
Tabelle 11: Basistabelle der Subpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“.....	29
Tabelle 12: Univariate Analyse der Subpopulation „MC vs. CU“ der „Fallgruppe“.....	33
Tabelle 13: Anzahl (relative Häufigkeit) der Patienten mit bzw. ohne Konsequenzziehung in der Subpopulation „MC“ der „Fallgruppe“ bei positiven bzw. negativen Calprotectin-Werten.....	34
Tabelle 14: Anzahl (relative Häufigkeit) der einzelnen erfassten Konsequenzen in der Subpopulation „MC“ der „Fallgruppe“ bei positiven bzw. negativen Calprotectin-Werten.....	34
Tabelle 15: Univariate und multivariate Analyse der Subpopulation „MC“ der „Fallgruppe“.....	35
Tabelle 16: Anzahl (relative Häufigkeit) der Patienten mit bzw. ohne Konsequenzziehung in der Subpopulation „CU“ der „Fallgruppe“ bei positiven bzw. negativen Calprotectin-Werten.....	37
Tabelle 17: Anzahl (relative Häufigkeit) der einzelnen erfassten Konsequenzen in der Subpopulation „CU“ der „Fallgruppe“ bei positiven bzw. negativen Calprotectin-Werten.....	38
Tabelle 18: Univariate und multivariate Analyse der Subpopulation „CU“ der „Fallgruppe“.....	39

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylate
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CU	Colitis ulcerosa
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
IQR	<i>interquartile range</i>
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
MC	Morbus Crohn
mHBI	modifizierter Harvey-Bradshaw-Index
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Mayo-Score
n. a.	<i>not available</i>
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	Odds-Ratio
pMS	partieller Mayo-Score
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

1 Einleitung

Zum thematischen Verständnis der Arbeit soll nachfolgend eine Einführung in die Grundlagen und Zusammenhänge der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gegeben werden. Außerdem werden die wichtigsten Grundlagen zum fäkalen Calprotectin erläutert und es erfolgt eine Vorstellung der Fragestellung dieser Arbeit.

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Bei den CED handelt es sich um ein Krankheitsbild, welches durch eine chronisch rezidivierend verlaufende Entzündung der Darmschleimhaut gekennzeichnet ist (Rogler et al. 2013; Caccaro et al. 2016; Heida et al. 2017). Zu den CED zählen Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU). Beide sind durch schubweise auftretende Phasen der Entzündung und Phasen der Remission geprägt (Lin et al. 2014; Kostas et al. 2017; Rokkas et al. 2018). In Deutschland sind schätzungsweise 450 000 Personen an einer CED erkrankt, die Inzidenz und Prävalenz steigt jedoch weltweit an (Klag et al. 2014; Lin et al. 2014). Zu den Symptomen der Erkrankungen zählen u. a. chronische Durchfälle und abdominelle Schmerzen (Van Assche et al. 2010; Dignass et al. 2012; Rogler et al. 2013). Bei CED können darüber hinaus zum Teil extraintestinale Manifestationen beobachtet werden, welche v. a. die Gelenke, die Haut und die Augen betreffen (Iskandar und Ciorba 2012; Spekhorst et al. 2014). Zudem kann es bei CED zu Komplikationen wie beispielsweise Ulzerationen, Strikturen und Perforationen kommen (Lin et al. 2015). Auch das Risiko für Kolonkarzinome ist bei Patienten mit CED erhöht (Carter et al. 2004; Lin et al. 2015; Kostas et al. 2017). Die Diagnose einer CED wird anhand von Klinik, Endoskopie, Histologie, Bildgebung und Laborergebnissen gestellt (Podolsky 2002; Iskandar und Ciorba 2012; Rokkas et al. 2018). Das Therapiekonzept der CED besteht v. a. aus einer engmaschigen medikamentösen und/oder operativen Behandlung (Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017). Ziel der Therapie ist eine lang anhaltende Remission und mukosale Heilung (Wagner et al. 2008; Smith und Gaya 2012; Rogler et al. 2013). Ist dies nicht möglich, so ist das Ziel, eine Progression der Erkrankung zu verhindern (Heida et al. 2017).

Im Folgenden werden die beiden Erkrankungsentitäten genauer beschrieben, zunächst MC und schließlich CU.

1.2 Morbus Crohn

1.2.1 Definition und Epidemiologie des MC

Morbus Crohn gehört zu den CED und ist durch eine transmurale, granulomatöse und diskontinuierliche Entzündung der Darmschleimhaut gekennzeichnet (Carter et al. 2004; Van Assche et al. 2010; Feuerstein und Cheifetz 2017). Die Entzündung kann den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen, jedoch sind v. a. das terminale Ileum und das Kolon betroffen (Vermeire et al. 2005; Iskandar und Ciorba 2012; Feuerstein und Cheifetz 2017). Ein MC kann drei unterschiedliche Phänotypen aufweisen. Die Erkrankung kann entzündlich, stenosierend und/oder fistulierend verlaufen (Feuerstein und Cheifetz 2017). Ein entzündlich verlaufender MC kann in einen stenosierenden und/oder fistulierenden Verlauf übergehen (Feuerstein und Cheifetz 2017). Die Inzidenz beträgt 5–10 pro 100 000 Einwohner pro Jahr und die Prävalenz liegt bei 50–100 pro 100 000 Einwohner (Carter et al. 2004). Ein Auftreten ist häufiger in Industrieländern zu beobachten, v. a. in Westeuropa und Nordamerika (Feuerstein und Cheifetz 2017). In Europa lässt sich darüber hinaus ein Nord-Süd-Gradient beobachten, mit einer höheren Inzidenz in Nordeuropa (Van Assche et al. 2010). Die Diagnose wird hauptsächlich in der zweiten und dritten Lebensdekade gestellt, allerdings lässt sich ebenfalls ein Anstieg zu einem späteren Zeitpunkt feststellen (Quezada et al. 2013; Choi et al. 2015; Feuerstein und Cheifetz 2017). In der Geschlechterverteilung zeigt sich eine leichte Tendenz zum weiblichen Geschlecht (Feuerstein und Cheifetz 2017).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese des MC

Die Ätiologie und Pathogenese des MC sind weitestgehend unbekannt (Carter et al. 2004; Van Assche et al. 2010; Feuerstein und Cheifetz 2017). Fest steht jedoch, dass sowohl genetische Parameter als auch Umweltfaktoren entscheidend an der Entstehung eines MC beteiligt sind (Carter et al. 2004; Van Assche et al. 2010; Feuerstein und Cheifetz 2017).

Bei MC handelt es sich um eine genetisch heterogene Erkrankung (Lakatos et al. 2009; Jostins et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2017). Bislang konnten 140 Gene identifiziert werden, die mit der Entstehung eines MC assoziiert sind (Jostins et al. 2012). Von diesen 140 Genen sind 30 spezifisch für MC (Jostins et al. 2012). Besonders das *NOD2*-Gen scheint entscheidend an der Entstehung des MC beteiligt zu sein (Podolsky 2002; Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017).

Zu den Umweltfaktoren, welche die Entstehung eines MC begünstigen, zählen u. a. das Rauchen, gastrointestinale Infekte und die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika

(NSAR) bzw. Antibiotika (Podolsky 2002; Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2017). All diese Faktoren, sowohl die genetischen als auch die Umweltfaktoren, führen zu einer Änderung im Mikrobiom des Darms und zu einer Störung der intestinalen Mukosa (Feuerstein und Cheifetz 2017; Derwa et al. 2018).

1.2.3 Klinik des MC

Die Symptome des MC sind heterogen und unspezifisch (Van Assche et al. 2010; Feuerstein und Cheifetz 2017; Rokkas et al. 2018). Die häufigsten Symptome umfassen chronische Diarrhöen (länger als sechs Wochen), abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust (Carter et al. 2004; Van Assche et al. 2010; Feuerstein und Cheifetz 2017). Ein MC kann sich aber auch durch leichtes Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue äußern (Feuerstein und Cheifetz 2017). Zudem können bei einigen Patienten extraintestinale Manifestationen beobachtet werden. Zu diesen zählen u. a. die Arthritis, das Erythema nodosum, das Pyoderma gangraenosum, die Uveitis und die Skleritis (Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Es sind also vorwiegend die Gelenke, die Haut und die Augen betroffen. Bei Patienten mit MC kann es ferner zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. Am häufigsten lassen sich Obstruktionen, Strikturen, Fisteln und Abszesse beobachten (Carter et al. 2004; Papay et al. 2013; Ryan et al. 2013). Eine Obstruktion kann sich durch einen Mangel an Flatulenzen und Darmmotilität, hyperaktive Darmgeräusche und Übelkeit sowie Erbrechen äußern (Feuerstein und Cheifetz 2017). Bei Fisteln werden hingegen eher abdominelle Schmerzen, Fieber und Schüttelfrost beschrieben (Feuerstein und Cheifetz 2017).

1.2.4 Diagnostik des MC

Die Diagnostik eines MC gestaltet sich schwierig. Für eine Diagnosestellung werden die Klinik des Patienten, Endoskopien inklusive der Entnahme von Biopsien, bildgebende Verfahren und Laborergebnisse herangezogen (Podolsky 2002; Van Assche et al. 2010; Feuerstein und Cheifetz 2017).

Den Goldstandard in der Diagnostik des MC stellt die Endoskopie dar, und somit ist eine Endoskopie inklusive der Entnahme von Biopsien der erste Schritt in der Diagnostik (Van Assche et al. 2010; D'Inca und Caccaro 2014; D'Angelo et al. 2017). Die Gewinnung einer Histologie dient der Bestätigung der Diagnose (Feuerstein und Cheifetz 2017). Eine Endoskopie ist zudem hilfreich, um die mukosale Aktivität eines bereits gesicherten MC zu beurteilen und Rückfälle vorherzusagen (D'Inca und Caccaro 2014; Lin et al. 2014; Heida et al. 2017). Endoskopien sind hingegen invasiv, teuer sowie unangenehm für den Patienten und lassen lediglich eine Beurteilung des Kolons und des terminalen Ileums zu, nicht jedoch des

proximalen Ileums und des restlichen Dünndarms (D'Haens et al. 2012; Papay et al. 2013; D'Inca und Caccaro 2014).

Zu den bildgebenden Verfahren zählen die Sonografie, die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Computertomografie (CT). Sie werden hauptsächlich eingesetzt, um die Lokalisation und das Ausmaß der Erkrankung darzustellen (Van Assche et al. 2010; Papay et al. 2013; D'Inca und Caccaro 2014). Darüber hinaus stellen sie eine gute Methode dar, um Komplikationen zu detektieren (Van Assche et al. 2010; Papay et al. 2013; D'Inca und Caccaro 2014). In der MRT und der CT können im Gegensatz zur Endoskopie auch die tieferen Wandschichten dargestellt werden und eine Diagnostik des gesamten Dünn- und Dickdarms ist ebenfalls möglich (Van Assche et al. 2010; Papay et al. 2013; D'Inca und Caccaro 2014). Nachteile sind u. a. die Abhängigkeit vom Untersucher bei der Sonografie, der hohe Zeit- und Kostenfaktor bei der MRT- und die Strahlenbelastung bei der CT-Untersuchung (Van Assche et al. 2010; D'Inca und Caccaro 2014).

Um eine sichere Diagnose zu stellen, ist zudem ein Ausschluss pathogener Keime im Stuhl notwendig (Van Assche et al. 2010; Feuerstein und Cheifetz 2017). Des Weiteren hat sich ein großes Blutbild und die Bestimmung von Entzündungsparametern wie des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) als sinnvoll erwiesen (Carter et al. 2004; Solem et al. 2005; Van Assche et al. 2010). Um ein genaueres Bild von der Entzündung im Darm zu erhalten, wird eine Messung des darmspezifischen fäkalen Calprotectins ebenfalls empfohlen (Van Assche et al. 2010; Papay et al. 2013; Feuerstein und Cheifetz 2017).

1.2.5 Therapie des MC

Die Therapie des MC besteht aus einer Kombination aus medikamentöser und operativer Behandlung (Carter et al. 2004; Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Sie richtet sich nach der Schwere, der Lokalisation und dem Phänotyp der Erkrankung (Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Fortschritte in der Immunologie, der Biotechnologie und der Pharmakologie führen zu einer großen Bandbreite an verschiedenen Medikamenten, die zur Behandlung von MC eingesetzt werden (Sandborn et al. 2002). Zu den wichtigsten Medikamenten zählen 5-Aminosalicylate (5-ASA), Glukokortikoide, Immunsuppressiva wie Thiopurine und Methotrexat sowie Biologika wie TNF- α -, Integrin- und Interleukin-12-/Interleukin-23-Antagonisten (Podolsky 2002; Carter et al. 2004; Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Der Einsatz von Wirkstoffen und Dosierungen erfolgt stufenweise (Podolsky 2002; Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017).

Bei milden bis moderaten Verläufen sollte zunächst eine Therapie mit einem schwach wirksamen Glukokortikoid wie Budesonid begonnen werden, um eine Remission einzuleiten (Preiß et al. 2014). Eine weitere Therapieoption bei milder bis moderater Schubsymptomatik stellen 5-ASA dar (Preiß et al. 2014). Sie können oral und rektal verabreicht werden und weisen ein relativ geringes Nebenwirkungsprofil auf (Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2017). Eine Wirksamkeit sollte nach zwei bis vier Wochen einsetzen (Feuerstein und Cheifetz 2017).

Bei schweren Verläufen sollten systemisch wirksame Glukokortikoide verwendet werden, die oral, rektal oder intravenös verabreicht werden können (Podolsky 2002; Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Glukokortikoide sind durch ein schnelles Eintreten der Wirksamkeit gekennzeichnet (Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Sie sind jedoch für eine Vielzahl an Nebenwirkungen verantwortlich wie beispielsweise adrenale Insuffizienz, Katarakt, Glaukom, Gewichtszunahme, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2017).

In der Behandlung von moderaten bis schweren Verläufen haben sich zudem Biologika als wirksam erwiesen (Carter et al. 2004; Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Sie werden v. a. bei steroidrefraktären Verläufen eingesetzt (Preiß et al. 2014). Die wichtigsten Vertreter sind TNF- α -Hemmer, Integrin-Antagonisten und Antikörper gegen Interleukin-12/Interleukin-23 (Feuerstein und Cheifetz 2017). Sie können intravenös oder subkutan verabreicht werden (Feuerstein und Cheifetz 2017). TNF- α - und Interleukin-12-/Interleukin-23-Antagonisten zeigen einen relativ schnellen Wirkeintritt und sind aus diesem Grund sowohl für die Einleitung einer Remission als auch für die Erhaltungstherapie geeignet (Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Integrin-Antagonisten hingegen wirken langsam und sind für eine Akuttherapie eher ungeeignet (Feuerstein und Cheifetz 2017). Vor dem Beginn einer Therapie mit TNF- α -Antagonisten sollten alle Patienten auf eine latente Tuberkulose getestet werden, da das Risiko einer Reaktivierung durch eine Verabreichung erhöht werden kann (Podolsky 2002; Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2017). Eine Behandlung mit Biologika wird in der Regel von Patienten gut vertragen, lediglich Infusionsreaktionen sind gelegentlich zu beobachten (Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2017).

Für eine Erhaltungstherapie stehen neben TNF- α -Antagonisten auch Immunsuppressiva zur Verfügung (Preiß et al. 2014). Zu diesen zählen Thiopurine, welche oral verabreicht werden, und Methotrexat, welches subkutan oder intramuskulär appliziert wird (Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Da bei Thiopurinen eine Wirksamkeit erst nach Wochen bis Monaten zu erwarten ist, sind diese für die Induktion einer Remission nicht geeignet

(Podolsky 2002; Feuerstein und Cheifetz 2017). Methotrexat kann auch in der Akuttherapie ein wirksames Medikament sein (Preiß et al. 2014; Feuerstein und Cheifetz 2017). Immunsuppressiva sind in ihrer Anwendung reich an Nebenwirkungen, daher sollte ihr Einsatz gründlich evaluiert werden (Podolsky 2002; Feuerstein und Cheifetz 2017).

Trotz intensiver medikamentöser Therapie ist bei einem Großteil aller MC-Patienten während ihrer Erkrankungszeit eine Operation notwendig (Feuerstein und Cheifetz 2017). Das kumulative Risiko für eine Operation zehn Jahre nach der Diagnosestellung beträgt 40–55 % (Caccaro et al. 2016). Häufige Indikationen für eine Operation sind Strikturen, Abszesse, Fisteln oder das Versagen einer medikamentösen Therapie (Ryan et al. 2013; Caccaro et al. 2016; Feuerstein und Cheifetz 2017). Es konnte jedoch herausgestellt werden, dass etwa 50 % der operierten Patienten nach fünf Jahren einen Rückfall erleiden (Feuerstein und Cheifetz 2017).

1.2.6 Evaluation der Krankheitsaktivität (Harvey-Bradshaw-Index) des MC

Für eine Einschätzung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit MC eignet sich besonders der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) (Harvey und Bradshaw 1980). Für die Erhebung des HBI ist im Gegensatz zu dem Crohn's Disease Activity Index (CDAI) keine Dokumentation der letzten sieben Tage notwendig, was die Erhebung bedeutend vereinfacht (Harvey und Bradshaw 1980; Vermeire et al. 2010). In zwei Studien konnte eine stark positive Korrelation zwischen dem ursprünglich definierten CDAI und dem HBI festgestellt werden (Harvey und Bradshaw 1980; Vermeire et al. 2010). Somit stellt der HBI eine fast gleichwertige Alternative zu dem CDAI dar.

Der HBI umfasst fünf Faktoren (Harvey und Bradshaw 1980):

- Allgemeinbefinden,
- Bauchschmerzen,
- Anzahl ungeformter Stuhlgänge pro Tag,
- abdominelle Resistenz,
- Komplikationen (Arthralgie, Uveitis, Iritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, orale Aphthen, Analfissur, neue Fistel, Abszess).

Weiterhin existiert eine Modifikation des HBI, der sogenannte „modifizierte HBI“ (mHBI) (IBD Clinic 2016a). Für die Erhebung des mHBI ist keine Testung der abdominalen Resistenz nötig, er umfasst lediglich vier Faktoren (IBD Clinic 2016a).

1.2.7 Montreal-Klassifikation des MC

Ein mögliches Klassifikationssystem für MC stellt die Montreal-Klassifikation dar (Silverberg et al. 2005; Satsangi et al. 2006; Spektor et al. 2014). Die Klassifikation erfolgt anhand des bei Diagnosestellung festgestellten Alters, der Lokalisation und des Phänotyps. Tabelle 1 stellt eine Übersicht der Montreal-Klassifikation dar.

Tabelle 1: Übersicht Montreal-Klassifikation für MC

Alter bei Diagnose		Lokalisation		Phänotyp	
≤ 16 Jahre	A1	Dünndarm	L1	entzündlich	B1
17–40 Jahre	A2	Dickdarm	L2	stenosierend	B2
> 40 Jahre	A3	Dünn- und Dickdarm	L3	fistulierend	B3
		Oberer Gastrointestinaltrakt	L4		

1.3 Colitis ulcerosa

1.3.1 Definition und Epidemiologie der CU

Colitis ulcerosa gehört zu den CED und ist durch eine kontinuierliche, auf die Mukosa bzw. Submukosa beschränkte Entzündung der Darmschleimhaut gekennzeichnet (Dignass et al. 2012; Iskandar und Ciorba 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014). Die Entzündung beginnt vorwiegend im Rektum und kann sich bis zum Kolon ausbreiten (Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014). Die Inzidenz beträgt 10–20 pro 100 000 Einwohner pro Jahr und die Prävalenz liegt bei 100–200 pro 100 000 Einwohner (Carter et al. 2004). Wie auch MC tritt CU vorwiegend in Industrieländern auf, v. a. in Westeuropa und Nordamerika (Feuerstein und Cheifetz 2014). Auch bei CU lässt sich in Europa ein Nord-Süd-Gradient beobachten, mit einer höheren Inzidenz in Nordeuropa (Dignass et al. 2012). Die Diagnose wird wie bereits bei MC vorwiegend in der zweiten und dritten Lebensdekade gestellt, jedoch lässt sich ebenfalls ein kleiner Anstieg in der Anzahl der Diagnosestellungen nach der fünften Lebensdekade beobachten (Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014; Choi et al. 2015). Frauen und Männer sind von CU gleich häufig betroffen (Dignass et al. 2012).

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese der CU

Wie bei MC sind auch die Ätiologie und Pathogenese der CU weitestgehend unbekannt (Carter et al. 2004; Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014). Es lässt sich jedoch

festhalten, dass es sich um ein Zusammenspiel aus genetischen Parametern und Umweltfaktoren handelt (Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014).

Wie bereits MC ist auch CU eine genetisch heterogene Erkrankung (Lakatos et al. 2009; Jostins et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014). Bislang konnten 133 Gene detektiert werden, die an der Entstehung einer CU beteiligt sind (Jostins et al. 2012). Von diesen 133 Genen gelten 23 als CU-spezifisch (Jostins et al. 2012). Besonders die HLA-Region scheint bei CU eine entscheidende Rolle zu spielen (Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014).

Zu den Umweltfaktoren, welche die Entstehung einer CU begünstigen, zählen wie bereits bei MC gastrointestinale Infekte und die Einnahme von NSAR bzw. Antibiotika (Podolsky 2002; Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014). Im Gegensatz zu MC scheint Rauchen einen protektiven Effekt auf die Entstehung einer CU zu haben (Podolsky 2002; Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014). All diese Faktoren, sowohl die genetischen als auch die Umweltfaktoren, führen zu einer Änderung im Mikrobiom des Darms und zu einer Störung der intestinalen Mukosa (Feuerstein und Cheifetz 2014; Derwa et al. 2018).

1.3.3 Klinik der CU

Das Kardinalsymptom der CU ist blutiger Stuhlgang (Carter et al. 2004; Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014). Mehr als 90 % der CU-Patienten weisen dieses Symptom auf (Dignass et al. 2012). Weitere typische Symptome sind chronische Diarrhöen, kolikartige abdominelle Schmerzen, Tenesmus, rektale Schleimabsonderung und nächtliche Defäkation (Carter et al. 2004; Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014). Wie bereits bei MC lassen sich auch bei CU extraintestinale Manifestationen beobachten. Zu diesen zählen u. a. die Arthritis, die primär sklerosierende Cholangitis, das Erythema nodosum, das Pyoderma gangraenosum, die Skleritis und die Uveitis (Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014).

1.3.4 Diagnostik der CU

Auch die Diagnostik der CU gestaltet sich schwierig. Wie bei MC werden die Klinik des Patienten, Endoskopien inklusive der Entnahme von Biopsien und Laborergebnisse für die Diagnosestellung herangezogen (Podolsky 2002; Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014).

Bildgebende Verfahren wie die MRT und die CT spielen in der Diagnostik der CU eine untergeordnete Rolle (Dignass et al. 2012). Die Ultraschalldiagnostik wird hauptsächlich für die

Beurteilung der Ausdehnung der Erkrankung und des Therapieansprechens verwendet, jedoch nicht für die Diagnosestellung (Dignass et al. 2012).

Auch bei CU ist die Endoskopie die bevorzugte Untersuchungsmethode für die Diagnosestellung und für die Beurteilung des Umfangs der Erkrankung (Dignass et al. 2012; Kucharzik et al. 2018). Die Entnahme von Biopsien dient der Bestätigung der Diagnose (Feuerstein und Cheifetz 2014).

Wie bereits bei MC ist eine Testung auf pathogene Keime im Stuhl notwendig, um andere Ursachen einer Diarrhö auszuschließen (Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014; Kucharzik et al. 2018). Auch ein großes Blutbild und die Bestimmung von Entzündungsparametern wie des CRP und der BSG haben sich als sinnvoll erwiesen (Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014; Kucharzik et al. 2018). Zudem wird die Bestimmung von fäkalem Calprotectin empfohlen (Dignass et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2014; Kucharzik et al. 2018).

1.3.5 Therapie der CU

Die Therapie der CU gestaltet sich ähnlich wie die Therapie des MC und wird im Folgenden nur kurz erläutert. Sie besteht aus einer Kombination aus medikamentöser und operativer Behandlung und ist stufenweise aufgebaut (Podolsky 2002; Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2014). Zu den wichtigsten Medikamenten zählen 5-ASA, Glukokortikoide, Immunsuppressiva wie Thiopurine und Calcineurin-Inhibitoren und Biologika wie TNF- α - und Integrin-Antagonisten (Podolsky 2002; Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2014; Kucharzik et al. 2018).

Bei milden bis moderaten Verläufen werden zunächst 5-ASA eingesetzt (Feuerstein und Cheifetz 2014; Annaházi und Molnár 2015; Kucharzik et al. 2018). Sollte diese Therapie nicht ausreichen, um eine Remission zu erreichen, oder sollte der Patient unter einem schweren Schub leiden, wird eine Umstellung der Therapie auf systemische Glukokortikoide empfohlen (Podolsky 2002; Kucharzik et al. 2018). Bei steroidrefraktären Verläufen kommen TNF- α -Antagonisten oder Calcineurin-Inhibitoren zum Einsatz (Kucharzik et al. 2018). Ist eine Remission erreicht, sollten für die Erhaltungstherapie 5-ASA, Thiopurine oder Biologika eingesetzt werden (Feuerstein und Cheifetz 2014; Annaházi und Molnár 2015; Kucharzik et al. 2018).

Für den Fall, dass sich eine intensive medikamentöse Therapie als nicht hilfreich erweist, sollte eine Operation diskutiert werden (Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2014). Das Operationsverfahren der Wahl bei Patienten mit CU ist eine Proktokolektomie mit

ileoanaler Pouch-Anastomose (Caccaro et al. 2016). Es konnte jedoch herausgestellt werden, dass etwa 50 % aller Patienten mit einer Pouch im Verlauf eine Pouchitis bekommen (Feuerstein und Cheifetz 2014; Caccaro et al. 2016).

1.3.6 Evaluation der Krankheitsaktivität (partieller Mayo-Score) der CU

Für die Einschätzung der Krankheitsaktivität bei CU eignet sich der partielle Mayo-Score (pMS), eine Vereinfachung des ursprünglichen Mayo-Scores (MS) (D'Haens et al. 2007). Eine Studie konnte zeigen, dass die Erhebung des pMS eine gleich gute Aussagekraft über die Krankheitsaktivität wie die Erhebung des MS liefert (Lewis et al. 2008). Da für die Erhebung des pMS keine endoskopische Untersuchung nötig ist, eignet er sich besonders für retrospektive Studien (Lewis et al. 2008).

Der pMS umfasst folgende Faktoren (IBD Clinic 2016b):

- Stuhlfrequenz pro Tag,
- rektaler Blutabgang,
- globale Beurteilung des Arztes.

1.3.7 Montreal-Klassifikation der CU

Ein mögliches Klassifikationssystem für CU stellt die Montreal-Klassifikation dar (Silverberg et al. 2005; Satsangi et al. 2006; Spekhorst et al. 2014). Die Klassifikation erfolgt anhand des Umfangs und der Schwere der Erkrankung. Tabelle 2 stellt eine Übersicht der Montreal-Klassifikation dar.

Tabelle 2: Übersicht Montreal-Klassifikation für CU

Umfang der Erkrankung		Schwere der Erkrankung	
Proktitis	E1	Remission	S0
Linksseitenkolitis	E2	Mild	S1
Pankolitis	E3	Moderat	S2
		Schwer	S3

Eine Einteilung anhand der Schwere der Erkrankung ist für retrospektive Studien ungeeignet (Spekhorst et al. 2014).

1.4 Fäkales Calprotectin

Calprotectin ist ein 36 kDa schweres, kalzium- und zinkbindendes Protein (Vermeire et al. 2006; Lin et al. 2014; Mumolo et al. 2018). Es handelt sich um einen Heterokomplex aus den Proteinen S100A8 und S100A9 und wurde 1980 erstmals beschrieben (Fagerhol et al. 1980; Schäfer et al. 1995). Calprotectin macht 60 % der Proteine im Zytosol neutrophiler Granulozyten aus und ist sowohl im Plasma, Stuhl, Urin, Liquor, Speichel, in der Synovia als auch in Kolonbiopsien nachweisbar (Smith und Gaya 2012; Galgut et al. 2018; Rokkas et al. 2018). Neutrophile Granulozyten wandern bei einer Entzündung im Darm in die intestinale Mukosa ein und erscheinen im Stuhl (Tibble et al. 2000a; Bressler et al. 2015; D'Angelo et al. 2017). Fäkales Calprotectin ist direkt proportional zu der Migration neutrophiler Granulozyten in die Darmschleimhaut (Vermeire et al. 2006; Lin et al. 2014). Aus diesem Grund spielt fäkales Calprotectin bei CED eine entscheidende Rolle und dient der Detektion mukosaler Entzündung (Costa et al. 2005; Vermeire et al. 2006; D'Haens et al. 2012).

Die Bestimmung von fäkalem Calprotectin besitzt viele Vorteile. Die Calprotectin-Bestimmung ist einfach mittels Enzymimmunoassay (ELISA) durchführbar, günstig, verlässlich, objektiv, sensitiv und nicht-invasiv (Benítez und García-Sánchez 2015; Mumolo et al. 2018; Motaganahalli et al. 2019). Calprotectin weist somit viele Eigenschaften eines optimalen Biomarkers auf. Zudem sind geringe präanalytische Anforderungen erforderlich (Klag et al. 2014). Calprotectin ist über sieben Tage bei Raumtemperatur stabil, resistent gegen Stuhlproteasen, homogen im Stuhl verteilt und eine einfache Stuhlprobe ist ebenso aussagekräftig wie eine 24-Stunden-Sammelprobe (Smith und Gaya 2012; Naismith et al. 2013; Sipponen und Kolho 2015). Calprotectin korreliert zudem mit der fäkalen Exkretion von ¹¹¹Indiummarkierten Leukozyten (Røseth et al. 1999; Tibble et al. 2000a). Diese Methode stellt den eigentlichen Goldstandard für die Aktivitätsbestimmung bei CED dar (Røseth et al. 1999; Tibble et al. 2000a; Costa et al. 2005). Weiterhin ist Calprotectin spezifisch für den Gastrointestinaltrakt und somit anderen Entzündungsmarkern wie beispielsweise dem CRP und der BSG überlegen (Iskandar und Ciorba 2012; Benítez und García-Sánchez 2015).

Die Calprotectin-Bestimmung birgt auch einige Nachteile. Eine Messung von Calprotectin ist abhängig von der Konsistenz der Stuhlprobe (Rogler et al. 2013; Mumolo et al. 2018). Darüber hinaus konnten tagesabhängige Schwankungen in der Höhe des Calprotectins nachgewiesen werden (Røseth et al. 1999; Tibble et al. 2000a; Husebye et al. 2001). Es ist somit sinnvoll, eine Stuhlprobe immer aus dem ersten morgendlichen Stuhl zu gewinnen (Mumolo et al. 2018; Reenaers et al. 2018). Die Calprotectin-Werte im Stuhl steigen auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise bei gastrointestinalen Infekten, mikroskopischer bzw.

eosinophiler Kolitis, Kolonkarzinomen, Divertikulitis und Zöliakie (Iskandar und Ciorba 2012; Bressler et al. 2015). Ebenso stellt die Einnahme von NSAR und Protonenpumpeninhibitoren einen Störfaktor dar (Bressler et al. 2015). Alle Faktoren sollten bei erhöhten Calprotectin-Werten zunächst ausgeschlossen werden.

In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass Calprotectin bei aktiven CED-Patienten höher zu sein scheint als bei Patienten in Remission (Langhorst et al. 2008; Xiang et al. 2008; Chen et al. 2017; Yamamoto et al. 2018). Außerdem scheint mittels Calprotectin zwischen inaktiven Patienten und jenen mit milder Krankheitsausprägung sowie zwischen Patienten mit moderater und jenen mit schwerer Krankheitsausprägung unterschieden werden zu können (Chen et al. 2017).

Calprotectin-Bestimmungen finden im klinischen Alltag vielerlei Anwendungen. Eine Bestimmung ist beispielsweise zur Unterscheidung zwischen einer CED und einem Reizdarmsyndrom geeignet und findet sich somit in der Diagnostik der CED wieder (Tibble et al. 2000a; Iskandar und Ciorba 2012; D'Angelo et al. 2017). Zudem stellt Calprotectin einen guten Verlaufsparemeter zur Überwachung der Krankheitsaktivität dar (Rogler et al. 2013; Mumolo et al. 2018; Reenaers et al. 2018). Calprotectin lässt außerdem Rückschlüsse auf einen drohenden Rückfall zu, da es bereits einige Monate vor den Symptomen eines Rückfalls zu steigen beginnt (Tibble et al. 2000b; Costa et al. 2005; Benítez und García-Sánchez 2015; Heida et al. 2017). Des Weiteren ist eine Bestimmung sinnvoll, um das Ansprechen auf ein bestimmtes Medikament beurteilen zu können (Wagner et al. 2008; Sipponen und Kolho 2015). Calprotectin stellt ferner eine gute Entscheidungshilfe dar, um beispielsweise die Notwendigkeit einer Endoskopie zu evaluieren (Smith und Gaya 2012; Mosli et al. 2015). Schlussendlich ist fäkales Calprotectin bis zum heutigen Zeitpunkt der beste Biomarker für die Beurteilung mukosaler Aktivität (D'Haens et al. 2012; Mumolo et al. 2018).

1.5 Fragestellung

Im Rahmen dieser Dissertation soll geklärt werden, ob sich durch die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl die Anzahl der medikamentösen Entscheidungen, endoskopischen und sonografischen Untersuchungen sowie erneuter Calprotectin-Bestimmungen bei Patienten mit MC und CU verändert hat. Bislang existieren kaum Aussagen bzw. Studien über die Wertigkeit der Calprotectin-Bestimmung hinsichtlich sonografischer, endoskopischer und medikamentöser Interventionen.

Zudem soll ermittelt werden, ob die Höhe der Calprotectin-Werte zum Zeitpunkt der Bestimmung mit der klinischen Aktivität von Patienten mit MC und CU korreliert.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikkommission

Eine Anfrage über das Promotionsprojekt wurde an die Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen gestellt. Am 22.06.2018 erteilte die Ethikkommission ihre Zustimmung (Antragsnummer: 12/6/18). Alle Daten wurden pseudonymisiert erfasst und ausgewertet, sodass keine gesonderte Genehmigung der eingeschlossenen Patienten notwendig war.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, deren Daten anhand der digitalen Patientenakten aus dem Klinikinformationssystem „IXSERV“ der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) erhoben wurden. Es wurden 254 Patienten in die Studie eingeschlossen, die für regelmäßige Nachsorgebehandlungen bzw. stationäre Aufenthalte in der Klinik für Gastroenterologie der UMG vorstellig waren. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, wurden die Daten ausschließlich im klinischen Kontext bestimmt. Untersuchungen explizit für diese Studie wurden nicht veranlasst. Für diese Studie wurden die Patienten anhand ihrer Erkrankungsentität und anhand der Calprotectin-Bestimmung in verschiedene Subpopulationen eingeteilt. Patienten mit MC wurden der Subpopulation „MC“ zugeordnet, Patienten mit CU der Subpopulation „CU“. Patienten mit mindestens einer Calprotectin-Bestimmung bildeten die Subpopulation „Fallgruppe“, wohingegen alle Patienten ohne Calprotectin-Bestimmung die Subpopulation „Kontrollgruppe“ formten. Folgende Parameter wurden aus Arztbriefen, standardisierten CED-Anamnesebögen und Laborbefunden entnommen:

- MC oder CU,
- Alter,
- Geschlecht,
- klinische Aktivität anhand des mHBI oder pMS,
- Montreal-Klassifikation,
- Calprotectin in mg/kg,
- CRP in mg/l,
- Thrombozyten in $10^3/\mu\text{l}$,
- Konsequenz.

Es wurden nur vollständige Daten erhoben. Die Messungen der CRP-Konzentration und der Thrombozytenzahl erfolgten im Labor der UMG nach standardisierten Verfahren. Die Referenzbereiche lagen bei $< 5,0 \text{ mg/l}$ für die CRP-Konzentration und $150\text{--}350 \times 10^3/\mu\text{l}$ für die Thrombozytenzahl. Patienten, bei denen eine Calprotectin-Bestimmung veranlasst wurde, wurden aufgefordert, zeitnah nach ihrem Termin in der UMG oder während ihres stationären Aufenthaltes eine Stuhlprobe mithilfe eines Stuhlprobenröhrchens aus ihrem ersten morgendlichen Stuhl zu entnehmen. Alle Stuhlproben wurden im „amedes MVZ wagnerstippe für Laboratoriumsmedizin, medizinische Mikrobiologie und Immunologie“ in Göttingen ausgewertet. Mittels „Ridascreen® Calprotectin“, einem ELISA zum quantitativen Nachweis von humanem Calprotectin im Stuhl, wurden alle Stuhlproben untersucht (R-Biopharm AG 2017). Der Referenzbereich in diesem Labor betrug $< 50 \text{ mg/kg}$, die untere Nachweisgrenze $< 19,5 \text{ mg/kg}$ und die obere Nachweisgrenze $> 4000 \text{ mg/kg}$. Die Werte der oberen und unteren Nachweisgrenze wurden in dieser Studie als $19,5 \text{ mg/kg}$ bzw. 4000 mg/kg behandelt. Für diese Studie wurde der Cut-off-Wert für Calprotectin wie bereits in anderen ähnlichen Studien auf 250 mg/kg festgelegt (Huang et al. 2015; Abej et al. 2016; Rosenfeld et al. 2016; El-Matary et al. 2017; Derwa et al. 2018; Motaganahalli et al. 2019). Testergebnisse $> 250 \text{ mg/kg}$ wurden als positive Werte definiert und Testergebnisse $\leq 250 \text{ mg/kg}$ als negative Werte. Die Mitarbeiter beider Labore waren hinsichtlich der klinischen Patientendaten verblindet. Die klinischen Aktivitäts-Scores (mHBI und pMS) wurden mithilfe der Informationen aus den Arztbriefen und/oder standardisierten CED-Anamnesebögen ermittelt. Eine Übersicht über den mHBI und den pMS zeigen Tabelle 3 und Tabelle 4.

Tabelle 3: Übersicht mHBI

mHBI	
< 5	Remission
5–7	milde Aktivität
8–16	moderate Aktivität
> 16	schwere Aktivität

Tabelle 4: Übersicht pMS

pMS	
0–1	Remission
2–4	milde Aktivität
5–6	moderate Aktivität
7–9	schwere Aktivität

Die Montreal-Klassifikation wurde ebenfalls anhand von Arztbriefen und/oder CED-Anamnesebögen erfasst. Alle eingeschlossenen Patienten waren mindestens 18 Jahre alt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Daten aller Patienten, welche im Zeitraum von Januar 2016 bis Oktober 2018 in der Klinik für Gastroenterologie der UMG behandelt wurden, wurden analysiert. In die Subpopulation „Fallgruppe“ wurden nur folgende Patienten eingeschlossen:

1. Patienten, welche aufgrund von MC oder CU in der Klinik für Gastroenterologie behandelt wurden,
2. Patienten, bei denen mindestens eine Calprotectin-Bestimmung veranlasst wurde,
3. Patienten, bei denen der Zeitraum zwischen der Vorstellung in der UMG und der Calprotectin-Bestimmung nicht mehr als einen Monat betrug,
4. Patienten, mit regelmäßigen Nachsorgebehandlungen und/oder stationären Aufenthalten in der Klinik für Gastroenterologie,
5. Patienten, bei denen die klinischen Scores (mHBI für MC und pMS für CU) berechnet werden können,
6. Patienten, bei denen die Montreal-Klassifikation bestimmt werden kann.

Folgende Patienten wurden aus der Subpopulation „Fallgruppe“ ausgeschlossen:

1. Patienten, welche aufgrund einer anderen Erkrankung als MC oder CU in der Klinik für Gastroenterologie behandelt wurden,
2. Patienten mit fehlender Calprotectin-Bestimmung,
3. Patienten, bei denen der Zeitraum zwischen der Vorstellung in der UMG und der Calprotectin-Bestimmung mehr als einen Monat betrug,
4. Patienten ohne regelmäßige Nachsorgebehandlungen und/oder stationäre Aufenthalte in der Klinik für Gastroenterologie,
5. Patienten, bei denen die Berechnung der oben genannten klinischen Scores nicht möglich ist,
6. Patienten, bei denen eine Bestimmung der Montreal-Klassifikation nicht möglich ist.

In die Subpopulation „Kontrollgruppe“ wurden nur folgende Patienten eingeschlossen:

1. Patienten, welche aufgrund von MC oder CU in der Klinik für Gastroenterologie behandelt wurden,
2. Patienten mit fehlender Calprotectin-Bestimmung,
3. Patienten mit regelmäßigen Nachsorgebehandlungen und/oder stationären Aufenthalten in der Klinik für Gastroenterologie,
4. Patienten, bei denen die klinischen Scores (mHBI für MC und pMS für CU) berechnet werden können,

5. Patienten, bei denen die Montreal-Klassifikation bestimmt werden kann.

Ein Ausschluss aus der Subpopulation „Kontrollgruppe“ erfolgte bei folgenden Patienten:

1. Patienten, welche aufgrund einer anderen Erkrankung als MC oder CU in der Klinik für Gastroenterologie behandelt wurden,
2. Patienten mit vorhandener Calprotectin-Bestimmung,
3. Patienten ohne regelmäßige Nachsorgebehandlungen und/oder stationäre Aufenthalte in der Klinik für Gastroenterologie,
4. Patienten, bei denen die Berechnung der oben genannten klinischen Scores nicht möglich ist,
5. Patienten, bei denen eine Bestimmung der Montreal-Klassifikation nicht möglich ist.

Alle Einschlusskriterien mussten erfüllt sein, um in die jeweilige Subpopulation aufgenommen zu werden. Für den Ausschluss reichte das Zutreffen eines Ausschlusskriteriums.

2.4 Datenerfassung und Datendokumentation

Zur Datenerfassung wurden die digitalen Patientenakten der UMG von den zwischen Januar 2016 und Oktober 2018 wegen MC oder CU behandelten Patienten retrospektiv analysiert und mittels einer Datenbank in dem Programm „Microsoft® Access 2016“ erfasst. Zunächst wurde ermittelt, ob in dem untersuchten Zeitraum eine Calprotectin-Bestimmung veranlasst worden ist oder nicht. Lag mindestens ein Wert vor, so wurden die Patienten hinsichtlich weiterer Parameter untersucht und in die Patientensubpopulation „Fallgruppe“ eingeschlossen. Lag kein Calprotectin-Wert vor, wurden sie der Patientensubpopulation „Kontrollgruppe“ zugeordnet. Bei Patienten der „Fallgruppe“ wurde wie folgt verfahren: Bei allen Patienten, bei denen regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfanden oder die während stationärer Aufenthalte in der Klinik für Gastroenterologie der UMG behandelt wurden, wurden folgende Parameter zum Zeitpunkt der ersten Calprotectin-Bestimmung erfasst:

- Alter (obligat),
- Calprotectin in mg/kg (obligat),
- CRP in mg/l (fakultativ),
- Thrombozyten in $10^3/\mu\text{l}$ (fakultativ),
- Montreal-Klassifikation (obligat),
- mHBI bzw. pMS (obligat).

In dieser Studie wurde der Zeitpunkt der ersten Calprotectin-Bestimmung auf das Datum festgelegt, an dem alle obligaten Parameter vollständig mittels der Patientenakte erhoben werden konnten. Anschließend wurden die Konsequenzen bei der nächsten ambulanten Vorstellung oder während des stationären Aufenthaltes analysiert. Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass bei jedem Patienten der Zeitraum zwischen der Calprotectin-Bestimmung und der klinischen Konsequenz unterschiedlich lang war. Einige Konsequenzen wurden beispielsweise bei stationären Patienten bereits einen Tag nach der Calprotectin-Bestimmung veranlasst, bei ambulanten Patienten erst bei der nächsten Wiedervorstellung. Folgende Konsequenzen wurden in dieser Studie erfasst:

- keine Konsequenz im Verlauf,
- Sonografie im Verlauf,
- Endoskopie im Verlauf,
- medikamentöse Änderung im Verlauf,
- erneute Calprotectin-Bestimmung im Verlauf.

Pro Patient wurde eine Konsequenz erfasst. Medikamentöse Änderungen wurden in dieser Studie als eine Eskalation oder Deeskalation der Therapie definiert. Dabei wurde nicht zwischen Eskalation und Deeskalation unterschieden. Die eingeschlossenen Medikamente sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusammenfassung der eingeschlossenen Medikamente zur Behandlung von MC und CU

Glukokortikoide	5-Aminosalicylate	Calcineurin-Inhibitoren	Thiopurine	Biologika	Folsäure-Antagonisten
• Prednison	• Mesalazin	• Cyclosporin A	• Azathioprin	• TNF- α -Antikörper	• Methotrexat
• Prednisolon	• Sulfasalazin	• Tacrolimus	• 6-Mercaptopurin	- Infliximab	
• Methylprednisolon				- Adalimumab	
• Budesonid				• Vedolizumab	
				• Ustekinumab	

Bei Patienten der Subpopulation „Kontrollgruppe“ durfte keine Calprotectin-Bestimmung vorliegen. Aus diesem Grund wurde der Zeitpunkt der Datenerfassung auf das Datum festgelegt, an welchem alle oben genannten obligaten Parameter, ausgenommen Calprotectin, vollständig erhoben werden konnten. Außerdem musste im Verlauf eine Kontrolluntersuchung stattgefunden haben. Das weitere Verfahren war identisch mit dem Vorgehen in der

Subpopulation „Fallgruppe“ mit Ausnahme der Konsequenz „erneute Calprotectin-Bestimmung im Verlauf“.

Um eine möglichst vollständige und fehlerfreie Datenbank für die statistische Auswertung zu garantieren, erfolgte eine erneute Sichtung und Kontrolle der Datenbank mittels der elektronischen Patientenakten.

2.5 Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit dem Statistikprogramm „SPSS 25.0“ von IBM analysiert. Für die grafische Darstellung wurde ebenfalls dieses Programm verwendet.

2.5.1 Analyse der Gesamtpopulation und der Subpopulationen

Die Gesamtpopulation, bestehend aus 254 Patienten mit MC bzw. CU und mit vorhandener bzw. nicht-vorhandener Calprotectin-Bestimmung, wurde für die statistische Analyse weiter unterteilt.

Als Erstes erfolgte ein Vergleich zwischen der Patientensubpopulation „Fallgruppe“ und der Patientensubpopulation „Kontrollgruppe“, zunächst deskriptiv und anschließend univariat. Folglich wurden Patienten mit vorhandener Calprotectin-Bestimmung mit Patienten ohne Calprotectin-Bestimmung verglichen. Eine multivariate Analyse wurde nicht durchgeführt, da kaum signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden.

Anschließend wurde die Patientensubpopulation „MC“ mit der Patientensubpopulation „CU“ verglichen, erst deskriptiv und schließlich univariat. Es wurden nur Patienten der „Fallgruppe“, also Patienten mit Calprotectin-Bestimmung, in die Analyse eingeschlossen. Auch hier erfolgte aufgrund zu weniger signifikanter Unterschiede keine multivariate Analyse.

In einem nächsten Schritt erfolgten Vergleiche getrennt für die Patientensubpopulation „MC“ und für die Patientensubpopulation „CU“. Auch bei diesen Vergleichen wurden nur Patienten der „Fallgruppe“ in die Analyse eingeschlossen. Zunächst wurden die Variablen der Patienten mit einem negativen Calprotectin-Wert (≤ 250 mg/kg) mit den Variablen der Patienten mit einem positiven Calprotectin-Wert (> 250 mg/kg) verglichen, erst deskriptiv und schließlich univariat. Nach der univariaten Analyse erfolgte zudem eine multivariate Analyse. Eine multivariate Analyse war für die einzelnen erfassten Konsequenzen nicht möglich, da für jeden Patienten nur eine Konsequenz erfasst wurde und somit eine Unabhängigkeit dieser Daten bestand. Als Letztes wurde die Gruppe der Patienten, bei denen im Verlauf eine Konsequenz gezogen wurde, mit der Gruppe der Patienten, bei denen keine

Konsequenz gezogen wurde, verglichen. Nach der deskriptiven Beschreibung folgte eine univariate und schließlich eine multivariate Analyse.

2.5.2 Deskriptive Statistik

Zunächst wurde zur übersichtlichen Darstellung des Studienkollektivs eine deskriptive Analyse der Basisdaten sowie der demografischen und klinischen Parameter durchgeführt. Dazu wurden alle metrischen Variablen mithilfe von Histogrammen auf eine vorliegende Normalverteilung geprüft. Waren die Variablen normalverteilt, so wurden der Mittelwert und die Standardabweichung erhoben. Waren sie nicht normalverteilt, wurden für diese Variablen der Median und der Interquartilsabstand (IQR) bestimmt. Zur Darstellung von Variablen mit ordinalem Niveau und > 5 Kategorien wurden ebenfalls der Median und der IQR erhoben. Ordinale Variablen < 5 Kategorien, nominale und dichotome Variablen wurden mittels Angabe der absoluten Häufigkeit (Anzahl) und der Angabe der relativen Häufigkeit (% der Gesamtzahl) dargestellt. Alle Ergebnisse wurden in Basistabellen zusammengefasst.

Für eine übersichtliche Darstellung der Montreal-Klassifikation wurde diese für die einzelnen Variablen dichotomisiert. Junge Patienten mit MC (A1) haben ein höheres Risiko für einen strikturierenden und/oder penetrierenden MC und somit einen schwerwiegenderen Verlauf als ältere Patienten (A2 und A3) mit MC (Polito et al. 1996; Ryan et al. 2013; Choi et al. 2015). Zudem ist bei jungen Patienten häufiger und früher eine Operation indiziert (Polito et al. 1996; Choi et al. 2015). Deshalb wurde die Variable „Age at diagnosis“ für den weiteren Verlauf als „A1“ und „Nicht-A1“ behandelt. Ebenso stellt ein strikturierender (B2) und/oder penetrierender Verlauf (B3) bei MC einen prognostisch ungünstigen Faktor dar und ist darüber hinaus mit einer erhöhten Anzahl an Operationen assoziiert (Solberg et al. 2007; Ryan et al. 2013). Aus diesem Grund wurde die Variable „Behaviour“ in „B1“ und „Nicht-B1“ umgewandelt. Diese Umwandlung erfolgte ebenfalls in anderen Studien (Quezada et al. 2013; Choi et al. 2015). Ein Befall des Ileums (L1) bei Patienten mit MC ist ein Risikofaktor für einen Wechsel von einem nicht-strikturierenden und nicht-penetrierenden MC zu einem schwerwiegenden strikturierenden bzw. penetrierenden MC (Lakatos et al. 2009; Thia et al. 2010). Außerdem ist ein ilealer Befall mit einer erhöhten Anzahl an Operationen, Rückfällen und einem komplizierten Krankheitsverlauf assoziiert (Solberg et al. 2007; Tarrant et al. 2008; Romberg-Camps et al. 2009). Somit wurde die Variable „Location“ in „L1“ und „Nicht-L1“ umgewandelt. Die Variable „Extent“ bei Patienten mit CU wurde für weitere statistische Analysen als „E1“ und „Nicht-E1“ behandelt. Grund dafür ist, dass Patienten mit einer Proktitis (E1) einen mildereren Verlauf und zudem niedrigere Calprotectin-Werte aufweisen

als Patienten mit einer Linksseiten- bzw. Pankolitis (E2 bzw. E3) (Barreiro-de Acosta et al. 2010; Ricanek et al. 2011; Dignass et al. 2012; Waterman et al. 2016).

Für die grafische Darstellung von metrischen Variablen wurden zum Teil Box-Whisker-Plots erstellt. Dabei stellt die „Box“ das 25 %- und 75 %-Quartil sowie den Median dar. Die Whiskers markieren sowohl das Minimum als auch das Maximum. Beim Vorliegen von Ausreißern werden diese als Punkte (Ausreißer) und Sterne (extreme Ausreißer) dargestellt.

Alle Werte wurden auf maximal eine Nachkommastelle gerundet.

2.5.3 Schließende Statistik

2.5.3.1 Analyse von Unterschieden

Um zu untersuchen, ob sich die einzelnen Gruppen hinsichtlich ihrer Variablen unterscheiden, wurde zunächst eine univariate Analyse durchgeführt. Für normalverteilte metrische Variablen wurde der t-Test verwendet und für nicht-normalverteilte metrische Variablen der Mann-Whitney-U-Test. Für binäre Variablen wurde der exakte Test nach Fisher zur Analyse von Unterschieden herangezogen, da in den Subpopulationen zum Teil relativ geringe Fallzahlen vorlagen. Um die Analyse von ordinalen und nominalen Variablen zu vereinfachen, wurden diese zunächst dichotomisiert. Die ordinalen Variablen „mHBI“ und „pMS“ wurden für weitere Analysen als „Aktivität“ und „Remission“ behandelt. Eine Übersicht ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht mHBI und pMS (Aktivität und Remission)

Klinischer Aktivitäts-Score	Remission	Aktivität
mHBI	0–4	≥ 5
pMS	0–1	> 1

Für die Montreal-Klassifikation wurde eine Dichotomisierung bereits für die deskriptive Statistik vorgenommen.

Nach der univariaten Analyse wurde für alle Variablen mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ eine multivariate Analyse mittels binärer logistischer Regression (Rückwärtselimination nach Wald) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Odds-Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Als Signifikanzniveau für die uni- und multivariate Analyse wurde $p < 0,05$ festgelegt. Alle Werte wurden auf drei Nachkommastellen gerundet.

2.5.3.2 Korrelationsanalyse

Für die sekundäre Fragestellung wurde zusätzlich eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Hierfür wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet, da eine metrische und eine ordinale Variable in die Analyse eingeschlossen wurden. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Alle Werte wurden auf drei Nachkommastellen gerundet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisdarstellung erfolgt zunächst für die Gesamtpopulation und schließlich für die Subpopulationen.

3.1 Ergebnisse der Gesamtpopulation

3.1.1 Deskriptive Statistik der Gesamtpopulation

Entsprechend der oben beschriebenen Einschlusskriterien wurden 254 Patienten in die Studie aufgenommen. Abbildung 1 stellt übersichtlich die Zusammensetzung der ein- bzw. ausgeschlossenen Patienten dar.

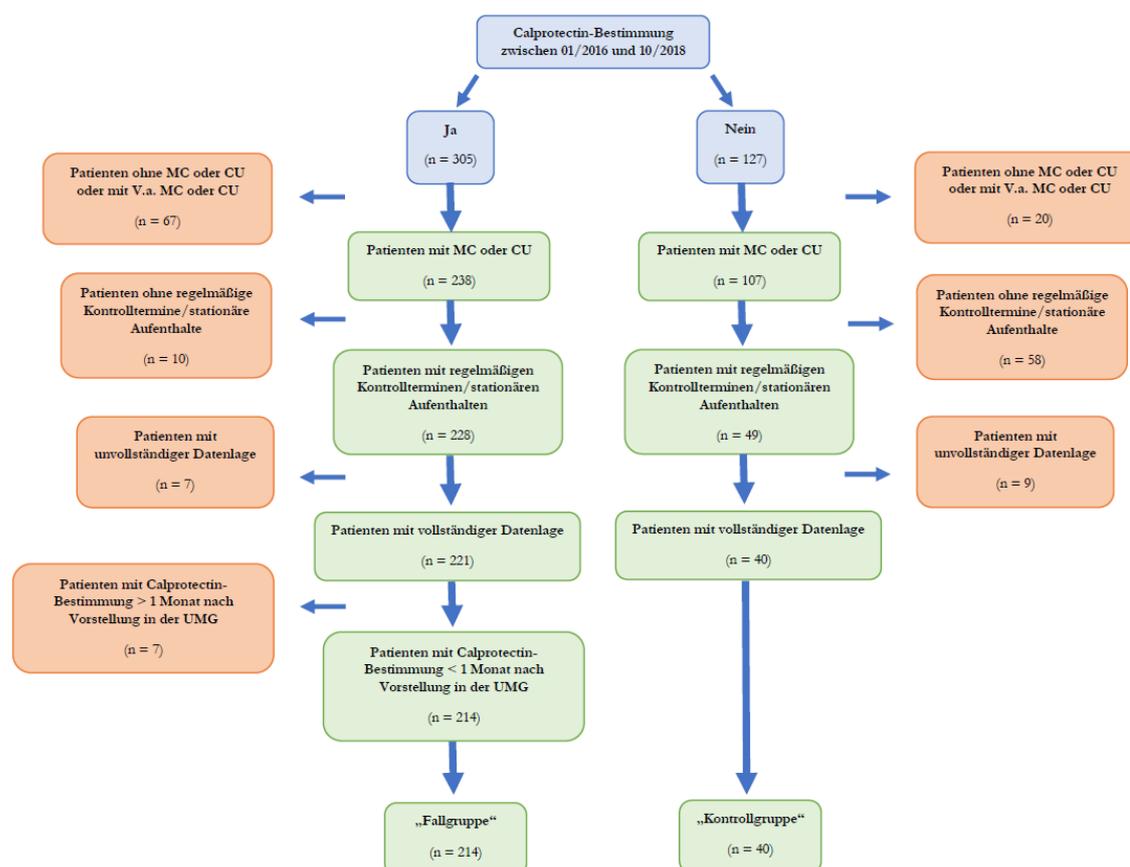


Abbildung 1: Übersicht der eingeschlossenen (grün) bzw. ausgeschlossenen (rot) Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“ und der Subpopulation „Kontrollgruppe“

Um eine Basistabelle für die erhobenen klinischen und demografischen Parameter zu erstellen, wurden diese zunächst auf eine vorhandene Normalverteilung mittels Histogrammen überprüft. Für keine der hier verwendeten Variablen lag eine Normalverteilung vor.

Tabelle 7 zeigt eine Darstellung der Patientencharakteristika für die Gesamtpopulation, untergliedert in die Patientensubpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“.

Tabelle 7: Basistabelle der Gesamtpopulation

		„Fallgruppe“ (n = 214)	„Kontrollgruppe“ (n = 40)
Alter in Jahren, Median (IQR)		44 (25,0)	34 (23,8)
Geschlecht, n (%)	männlich	97 (45,3)	18 (45,0)
	weiblich	117 (54,7)	22 (55,0)
Morbus Crohn, n (%)		140 (65,4)	23 (57,5)
Colitis ulcerosa, n (%)		74 (34,6)	17 (42,5)
mHBI, Median (IQR)		4 (5,8)	3 (5,0)
pMS, Median (IQR)		1,5 (5,0)	1 (4,0)
Remission, n (%)		109 (50,9)	25 (62,5)
Aktivität, n (%)		105 (49,1)	15 (37,5)
	mild	46 (43,8)	6 (40,0)
	moderat	45 (42,9)	8 (53,3)
	schwer	14 (13,3)	1 (6,7)
Montreal-Klassifikation, n (%)	A1	18 (12,9)	5 (21,7)
	Nicht-A1	122 (87,1)	18 (78,3)
	L1	26 (18,6)	2 (8,7)
	Nicht-L1	114 (81,4)	21 (91,3)
	B1	51 (36,4)	11 (47,8)
	Nicht-B1	89 (63,6)	12 (52,2)
	E1	6 (8,1)	1 (5,9)
	Nicht-E1	68 (91,9)	16 (94,1)

n = Anzahl

IQR = Interquartilsabstand

Alle Prozentangaben sind auf die jeweilige Gesamtfallzahl bezogen

Von den Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“ hatten 140 (65,4 %) einen MC und 74 (34,6 %) eine CU. In der Subpopulation „Kontrollgruppe“ war diese Verteilung ähnlich, mit einem geringfügig höheren Anteil an CU-Patienten. Patienten der Subpopulation „Kontrollgruppe“ schienen jünger zu sein als Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“. Die Geschlechterverteilung in beiden Subpopulationen war nahezu identisch, mit einer leichten Tendenz zum weiblichen Geschlecht. Die Mehrheit der MC-Patienten befand sich mit einem medianen mHBI von 4 in der Subpopulation „Fallgruppe“ bzw. 3 in der Subpopulation „Kontrollgruppe“ in Remission. Ein medianer pMS von 1,5 in der Subpopulation „Fallgruppe“ sprach hingegen für einen überwiegenden Anteil an CU-Patienten in milder Aktivität, wohingegen ein Großteil der Subpopulation „Kontrollgruppe“ in Remission war. Die

Montreal-Klassifikation für MC zeigte in der Subpopulation „Kontrollgruppe“ einen größeren Anteil an Patienten, welche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ≤ 16 Jahre alt waren, als in der Subpopulation „Fallgruppe“. Ein Befall des Ileums wurde häufiger in der Subpopulation „Fallgruppe“ vorgefunden. Ein Befall des restlichen Gastrointestinaltraktes war jedoch in beiden Subpopulationen weitaus häufiger vorhanden. Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“ zeigten eine starke Tendenz zum strikturierenden und/oder penetrierenden Verlauf. Bei Patienten der Subpopulation „Kontrollgruppe“ war die Verteilung hingegen ausgeglichen. Die Montreal-Klassifikation für CU zeigte für beide Subpopulationen eine ähnliche Verteilung mit einem deutlich erhöhten Anteil an Patienten mit einer Linksseiten- bzw. Pankolitis. Die genauen Angaben aller Variablen können Tabelle 7 entnommen werden.

Die Laborparameter werden grafisch mittels Box-Whisker-Plots dargestellt, getrennt für die Subpopulation „Fallgruppe“ und die Subpopulation „Kontrollgruppe“. Zusätzlich erfolgt eine Unterscheidung zwischen der Verteilung bei Aktivität und der Verteilung bei Remission. Aktivität und Remission wurden mithilfe der klinischen Scores definiert (s. Tabelle 6).

Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Calprotectin-Konzentration in der Subpopulation „Fallgruppe“. Da sich die Subpopulation „Kontrollgruppe“ durch das Fehlen einer Calprotectin-Bestimmung definiert, ist in diesem Fall eine solche Darstellung nicht möglich.

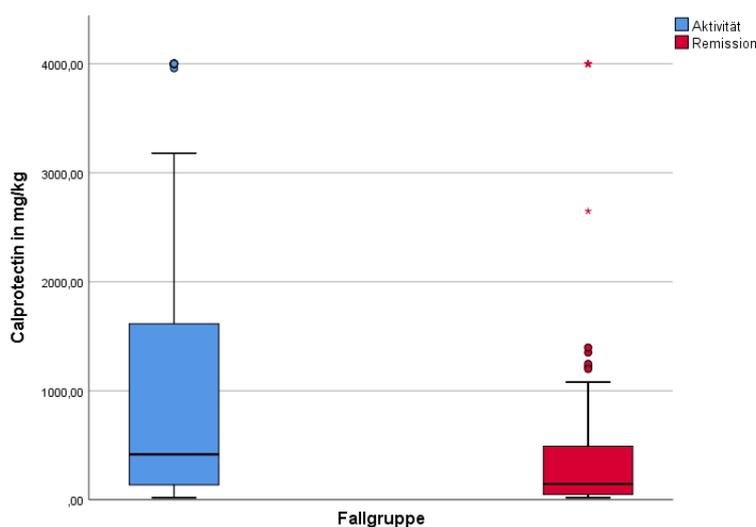


Abbildung 2: Verteilung der Calprotectin-Konzentration in der Subpopulation „Fallgruppe“ (Vergleich Aktivität vs. Remission)

Die mediane Konzentration des Calprotectins in der Subpopulation „Fallgruppe“ lag mit 416,7 mg/kg (IQR = 1494,9) bei Patienten in klinischer Aktivität deutlich höher als bei Patienten in klinischer Remission. Bei ihnen betrug die mediane Calprotectin-Konzentration 145,2 mg/kg (IQR = 460,2).

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Thrombozytenzahlen in der Subpopulation „Fallgruppe“ und in der Subpopulation „Kontrollgruppe“.

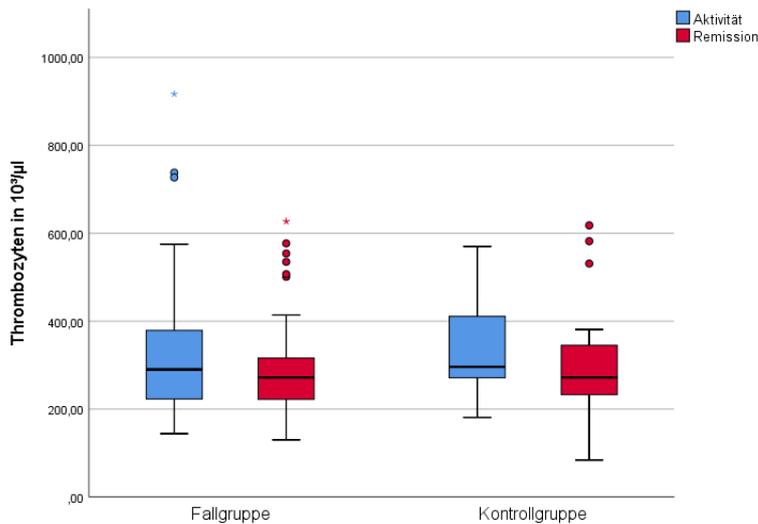


Abbildung 3: Verteilung der Thrombozytenzahlen in den Subpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“ (Vergleich Aktivität vs. Remission)

Die mediane Thrombozytenzahl in der Subpopulation „Fallgruppe“ während der aktiven Phase betrug $290 \times 10^3/\mu\text{l}$ (IQR = 159) und war somit geringfügig höher als die mediane Thrombozytenzahl während der Remissionsphase. Dort lag der Median bei $272 \times 10^3/\mu\text{l}$ (IQR = 98). In der Subpopulation „Kontrollgruppe“ verhielt es sich ähnlich: Die mediane Thrombozytenzahl in Aktivität betrug $296 \times 10^3/\mu\text{l}$ (IQR = 176) und in Remission $272 \times 10^3/\mu\text{l}$ (IQR = 123).

Abbildung 4 stellt die Verteilung der CRP-Konzentration in der Subpopulation „Fallgruppe“ und in der Subpopulation „Kontrollgruppe“ dar.

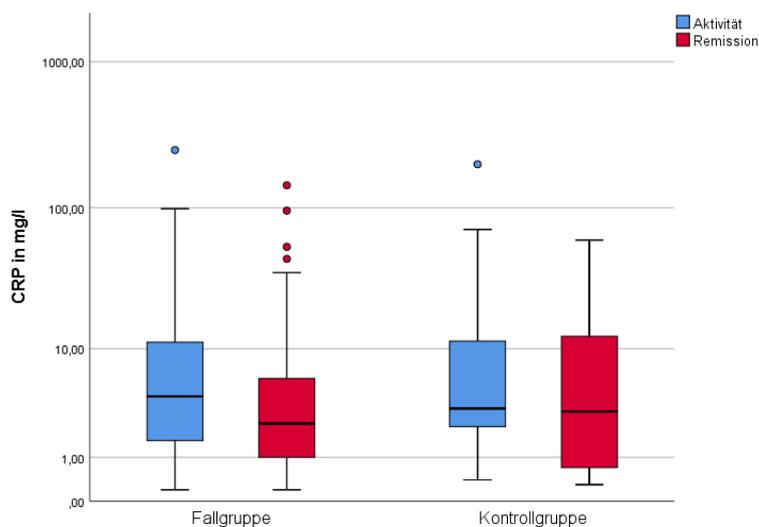


Abbildung 4: Verteilung der CRP-Konzentration in den Subpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“ (Vergleich Aktivität vs. Remission)

Die Konzentration des CRP in der Subpopulation „Fallgruppe“ war mit einem Median von 4,2 mg/l (IQR = 9,9) in der aktiven Phase höher als in der Remissionsphase. Der Median betrug hier 2,4 mg/l (IQR = 5,0). In der Subpopulation „Kontrollgruppe“ schienen die CRP-Konzentrationen während Aktivität und Remission fast identisch zu sein. Während der Aktivität lag der Median bei 3,3 mg/l (IQR = 14,1), wohingegen er in Remission den minimal geringeren Wert 3,1 mg/l (IQR = 13,1) annahm.

Tabelle 8 zeigt die Unterschiede in der Anzahl an Konsequenzziehungen zwischen der Subpopulation „Fallgruppe“ und der Subpopulation „Kontrollgruppe“.

Tabelle 8: Anzahl (relative Häufigkeit) der Patienten mit bzw. ohne Konsequenzziehung in der Gesamtpopulation und den Subpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“

	Konsequenz	Keine Konsequenz
Gesamt, n (%)	170 (66,9)	84 (33,1)
„Fallgruppe“, n (%)	155 (72,4)	59 (27,6)
„Kontrollgruppe“, n (%)	15 (37,5)	25 (62,5)

n = Anzahl

Alle Prozentangaben sind auf die jeweilige Gesamtfallzahl bezogen

Tabelle 8 macht deutlich, dass bei Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“ während der nächsten Vorstellung in der UMG deutlich mehr Konsequenzen gezogen wurden als in der Subpopulation „Kontrollgruppe“ („Fallgruppe“ = 72,4 % und „Kontrollgruppe“ = 37,5 %).

Somit wurden bei Patienten mit vorhandener Calprotectin-Bestimmung mehr klinische Entscheidungen getroffen als bei Patienten ohne Calprotectin-Bestimmung.

Tabelle 9 zeigt die Verteilung der einzelnen erhobenen Konsequenzen in der Subpopulation „Fallgruppe“ und in der Subpopulation „Kontrollgruppe“.

Tabelle 9: Anzahl (relative Häufigkeit) der einzelnen erfassten Konsequenzen in der Gesamtpopulation und den Subpopulationen „Fallgruppe“ und „Kontrollgruppe“

	Sonografie	Endoskopie	Medikamentöse Änderung	Erneute Calprotectin-Bestimmung	Keine Konsequenz
Gesamt, n (%)	27 (10,6)	25 (9,8)	91 (35,8)	27 (10,6)	84 (33,1)
„Fallgruppe“, n (%)	25 (11,7)	24 (11,2)	79 (36,9)	27 (12,6)	59 (27,6)
„Kontrollgruppe“, n (%)	2 (5,0)	1 (2,5)	12 (30,0)	n. a.	25 (62,5)

n = Anzahl

n. a. = not available

Alle Prozentangaben sind auf die jeweilige Gesamtfallzahl bezogen

Ergänzend wird deutlich, dass Sonografien, Endoskopien und medikamentöse Änderungen häufiger bei Patienten mit einer Calprotectin-Bestimmung als bei jenen ohne vorgenommen wurden.

3.1.2 Univariate Analyse der Gesamtpopulation

Bisher wurden alle Variablen der Gesamtpopulation ausschließlich deskriptiv erfasst und analysiert. Um signifikante Unterschiede zwischen der Subpopulation „Fallgruppe“ und der Subpopulation „Kontrollgruppe“ hinsichtlich der klinischen und demografischen Variablen sowie der Anzahl an Konsequenzziehungen herauszustellen, erfolgt an dieser Stelle eine univariate Analyse. Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse.

Tabelle 10: Univariate Analyse der Gesamtpopulation („Fall- vs. Kontrollgruppe“)

	„Fall- vs. Kontrollgruppe“
Variable	p-Wert
Alter	0,036
Geschlecht	1,000
MC vs. CU	0,371
Aktivität vs. Remission	0,227
A1 vs. Nicht-A1	0,328
B1 vs. Nicht-B1	0,356
L1 vs. Nicht-L1	0,373
E1 vs. Nicht-E1	1,000
CRP	0,681
Thrombozyten	0,463
Konsequenz (Ja/Nein)	0,000
Sonografie	0,020
Endoskopie	0,007
Medikamentöse Änderung	0,009
Erneute Calprotectin-Bestimmung	n. a.

n. a. = not available

Zwischen der Subpopulation „Fallgruppe“ und der Subpopulation „Kontrollgruppe“ bestand lediglich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters ($p = 0,036$). Darüber hinaus wurden bei Patienten mit einer Calprotectin-Bestimmung signifikant mehr Konsequenzen gezogen als bei Patienten ohne Calprotectin-Bestimmung ($p = 0,000$). Auch in der Subanalyse der einzelnen Konsequenzen ergaben sich signifikante Unterschiede. So wurden in der Subpopulation „Fallgruppe“ signifikant mehr Sonografien ($p = 0,020$), Endoskopien ($p = 0,007$) und medikamentöse Änderungen ($p = 0,009$) vorgenommen als in der Subpopulation „Kontrollgruppe“. Diese Ergebnisse belegen die Unterschiede, die in Tabelle 8 und Tabelle 9 bereits sichtbar wurden. Eine multivariate Analyse wurde an dieser Stelle nicht durchgeführt, wie bereits in Abschnitt 2.5.1 beschrieben.

3.2 Ergebnisse der Patientensubpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“

In diesem Teil der Arbeit erfolgt ein Vergleich zwischen der Patientensubpopulation „MC“ und der Patientensubpopulation „CU“. In die Analyse wurden lediglich Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“ eingeschlossen.

3.2.1 Deskriptive Statistik der Patientensubpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“

Um eine Übersicht für die erhobenen klinischen und demografischen Parameter zu erstellen, wurden diese zunächst auf eine vorhandene Normalverteilung mittels Histogrammen überprüft. Für keine der hier verwendeten Variablen lag eine Normalverteilung vor.

Tabelle 11 zeigt eine Darstellung der Patientencharakteristika für die Subpopulation „MC“ und die Subpopulation „CU“.

Tabelle 11: Basistabelle der Subpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“

		„MC“ (n = 140)	„CU“ (n = 74)
Alter in Jahren, Median (IQR)		44 (25,8)	43 (22,3)
Geschlecht, n (%)	männlich	59 (42,1)	38 (51,4)
	weiblich	81 (57,9)	36 (48,6)
mHBI, Median (IQR)		4 (5,8)	n. a.
pMS, Median (IQR)		n. a.	1,5 (5,0)
Remission, n (%)		72 (51,4)	37 (50,0)
Aktivität, n (%)		68 (48,6)	37 (50,0)
	mild	33 (48,5)	13 (35,1)
	moderat	33 (48,5)	12 (32,4)
	schwer	2 (2,9)	12 (32,4)
Montreal-Klassifikation, n (%)	A1	18 (12,9)	n. a.
	Nicht-A1	122 (87,1)	n. a.
	L1	26 (18,6)	n. a.
	Nicht-L1	114 (81,4)	n. a.
	B1	51 (36,4)	n. a.
	Nicht-B1	89 (63,6)	n. a.
	E1	n. a.	6 (8,1)
	Nicht-E1	n. a.	68 (91,9)

n = Anzahl

IQR = Interquartilsabstand

n. a. = not available

Alle Prozentangaben sind auf die jeweilige Gesamtfallzahl bezogen

Das mediane Alter in der Subpopulation „MC“ zum Zeitpunkt der Calprotectin-Bestimmung betrug 44 Jahre und in der Subpopulation „CU“ 43 Jahre. Die Geschlechterverteilung war in beiden Populationen ausgeglichen. MC-Patienten zeigten jedoch eine leichte Tendenz

zum weiblichen Geschlecht. Auch die Verteilung zwischen Patienten in Aktivität und Patienten in Remission war in beiden Subpopulationen ausgeglichen. In der Subpopulation „MC“ zeigte der überwiegende Anteil der Patienten eine milde bzw. moderate Aktivität. Nur 2,9 % der Patienten wiesen eine schwere Ausprägung der Krankheit auf. In der Subpopulation „CU“ waren alle Ausprägungen der Erkrankung ähnlich stark vertreten. Die Höhe der klinischen Scores und die Verteilung der Montreal-Klassifikation wurden bereits in Abschnitt 3.1.1 beschrieben. Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse in Tabelle 11 erneut dargestellt. Die genauen Angaben der restlichen Parameter können ebenfalls Tabelle 11 entnommen werden.

Die Darstellung der Laborparameter erfolgt grafisch mittels Box-Whisker-Plots, getrennt für die Subpopulation „MC“ und die Subpopulation „CU“. Zusätzlich erfolgt eine Unterscheidung zwischen der Verteilung bei Aktivität und der Verteilung bei Remission. Aktivität und Remission wurden mithilfe der klinischen Aktivitäts-Scores definiert (s. Tabelle 6).

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Calprotectin-Konzentration getrennt für die Subpopulation „MC“ und die Subpopulation „CU“.

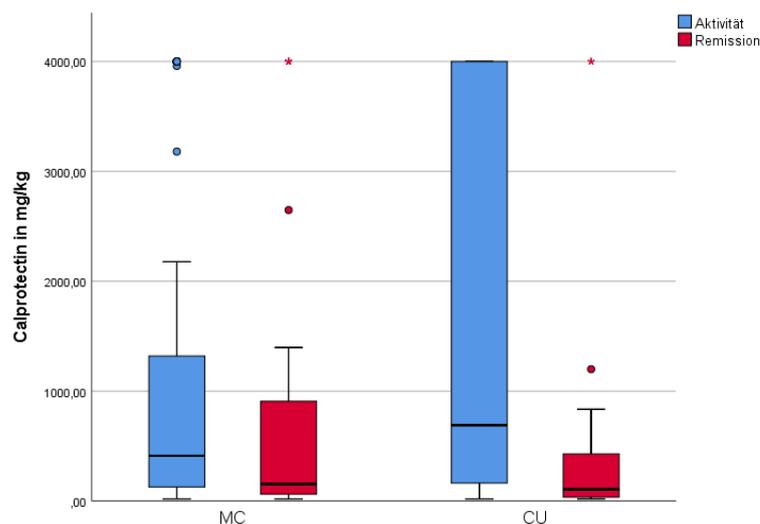


Abbildung 5: Verteilung der Calprotectin-Konzentration in den Subpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“ (Vergleich Aktivität vs. Remission)

Sowohl in der Subpopulation „MC“ als auch in der Subpopulation „CU“ war der Median der Calprotectin-Konzentration bei Patienten in der aktiven Phase höher als bei Patienten in Remission. Die mediane Calprotectin-Konzentration bei aktiven Patienten mit MC lag bei 412,3 mg/kg (IQR = 1199,3) und bei Patienten in Remission bei 155,2 mg/kg (IQR = 869,6). Bei CU-Patienten in Aktivität betrug der Median 690,5 mg/kg (IQR = 3850,0), wohingegen er in Remission lediglich bei 106,2 mg/kg (IQR = 409,5) lag. Es fällt auf, dass Patienten der

Subpopulation „CU“ insgesamt höhere Calprotectin-Werte aufwiesen als Patienten der Subpopulation „MC“. Darüber hinaus schwankten die Werte bei CU-Patienten in einem deutlich größeren Bereich.

Abbildung 6 stellt die Verteilung der Thrombozytenzahlen für die Subpopulation „MC“ und die Subpopulation „CU“ dar.

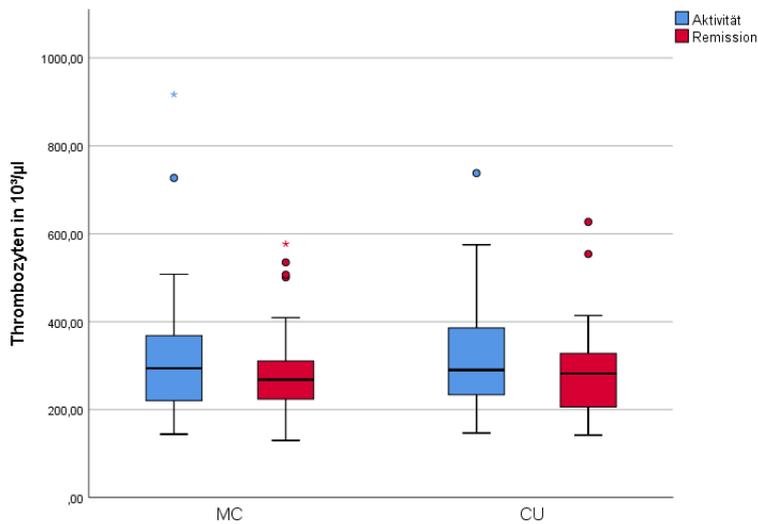


Abbildung 6: Verteilung der Thrombozytenzahlen in den Subpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“ (Vergleich Aktivität vs. Remission)

Die Thrombozytenzahlen der Subpopulation „MC“ und der Subpopulation „CU“ unterschieden sich nur geringfügig zwischen Aktivität und Remission. Der Median der MC-Patienten in Aktivität lag bei $294 \times 10^3/\mu\text{l}$ (IQR = 151), der Median in Remission bei $268 \times 10^3/\mu\text{l}$ (IQR = 87). Bei aktiver CU betrug der Median $290 \times 10^3/\mu\text{l}$ (IQR = 157), bei CU in Remission $282 \times 10^3/\mu\text{l}$ (IQR = 125).

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der CRP-Konzentrationen für die Subpopulation „MC“ und die Subpopulation „CU“.

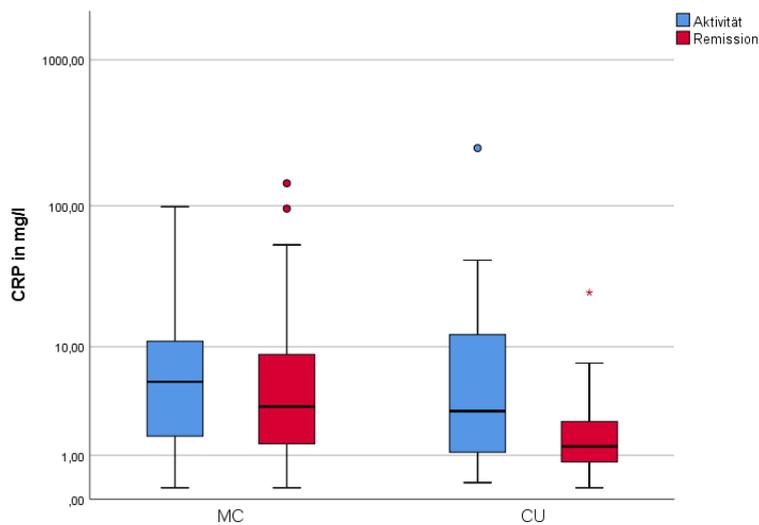


Abbildung 7: Verteilung der CRP-Konzentration in den Subpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“ (Vergleich Aktivität vs. Remission)

Es fällt auf, dass die CRP-Konzentration in der Subpopulation „MC“ höher war als die Konzentration in der Subpopulation „CU“. Des Weiteren war die Konzentration in beiden Subpopulationen in der aktiven Phase höher als in der Remissionsphase. Der Median der MC-Patienten bei gleichzeitiger Aktivität betrug 5,4 mg/l (IQR = 9,4), bei gleichzeitiger Remission 3,3 mg/l (IQR = 7,5). Die mediane CRP-Konzentration der CU-Patienten in Aktivität lag bei 3,0 mg/l (IQR = 12,5) und in Remission bei 1,3 mg/l (IQR = 1,6).

3.2.2 Univariate Analyse der Patientensubpopulationen „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“

In diesem Abschnitt erfolgt eine univariate Analyse der einzelnen Variablen, um signifikante Unterschiede zwischen den Subpopulationen „MC“ und „CU“ herauszustellen. Tabelle 12 zeigt eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse.

Tabelle 12: Univariate Analyse der Subpopulation „MC vs. CU“ der „Fallgruppe“

	„MC vs. CU“
Variable	p-Wert
Alter	0,956
Geschlecht	0,248
Aktivität vs. Remission	0,886
CRP	0,002
Thrombozyten	0,593
Calprotectin	0,777
Konsequenz (Ja/Nein)	0,873
Sonografie	1,000
Endoskopie	0,619
Medikamentöse Änderung	1,000
Erneute Calprotectin-Bestimmung	0,632

Lediglich die CRP-Konzentration war zwischen beiden Subpopulationen signifikant unterschiedlich ($p = 0,002$). Patienten mit MC wiesen signifikant höhere CRP-Konzentrationen auf als Patienten mit CU. Dieser Unterschied wurde bereits in Abbildung 7 sichtbar. Alle anderen klinischen und demografischen Parameter unterschieden sich nicht signifikant. Auch gab es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Konsequenzziehungen und ebenfalls nicht in der Anzahl der einzelnen Konsequenzen.

3.3 Ergebnisse der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“

Dieser Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Analyse der Subpopulation „MC“. In die Analyse wurden lediglich Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“ eingeschlossen.

3.3.1 Deskriptive Statistik der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“

Eine Übersicht der klinischen und demografischen Parameter der Subpopulation „MC“ kann Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 13 zeigt die Unterschiede in der Anzahl an Konsequenzziehungen bei Patienten mit positiven und Patienten mit negativen Calprotectin-Werten. Die Anzahl an Patienten, bei denen eine Konsequenz gezogen wurde, ist der Anzahl an Patienten gegenübergestellt, bei denen keine Konsequenz gezogen wurde. Beide Ergebnisse sind getrennt für positive (> 250 mg/kg) und negative Calprotectin-Werte (≤ 250 mg/kg) dargestellt.

Tabelle 13: Anzahl (relative Häufigkeit) der Patienten mit bzw. ohne Konsequenzziehung in der Subpopulation „MC“ der „Fallgruppe“ bei positiven bzw. negativen Calprotectin-Werten

	Konsequenz	Keine Konsequenz
MC „Fallgruppe“, n (%)	102 (72,9)	38 (27,1)
Calprotectin negativ, n (%)	42 (60,9)	27 (39,1)
Calprotectin positiv, n (%)	60 (84,5)	11 (15,5)

n = Anzahl

Alle Prozentangaben sind auf die jeweilige Gesamtfallzahl bezogen

Bei einem Calprotectin-Wert > 250 mg/kg wurde bei 84,5 % der Patienten bei der nächsten Vorstellung eine Konsequenz gezogen und lediglich bei 15,5 % der Patienten nicht. Demgegenüber wurde bei Calprotectin-Werten ≤ 250 mg/kg bei 39,1 % der Patienten keine Konsequenz gezogen.

Die Verteilung der einzelnen erhobenen Konsequenzen bei positiven und negativen Calprotectin-Werten ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Anzahl (relative Häufigkeit) der einzelnen erfassten Konsequenzen in der Subpopulation „MC“ der „Fallgruppe“ bei positiven bzw. negativen Calprotectin-Werten

	Sonografie	Endoskopie	Medikamentöse Änderung	Erneute Calprotectin-Bestimmung	Keine Konsequenz
MC „Fallgruppe“, n (%)	16 (11,4)	17 (12,1)	50 (35,7)	19 (13,6)	38 (27,1)
Calprotectin negativ, n (%)	5 (7,2)	4 (5,8)	26 (37,7)	7 (10,1)	27 (39,1)
Calprotectin positiv, n (%)	11 (15,5)	13 (18,3)	24 (33,8)	12 (16,9)	11 (15,5)

n = Anzahl

Alle Prozentangaben sind auf die jeweilige Gesamtfallzahl bezogen

Sowohl Sonografien, Endoskopien als auch erneute Calprotectin-Bestimmungen wurden bei Patienten mit positiven Calprotectin-Werten häufiger vorgenommen als bei Patienten mit negativen Werten. Lediglich die relative Häufigkeit von medikamentösen Änderungen war bei positiven Calprotectin-Werten etwas geringer als bei negativen Werten.

3.3.2 Univariate und multivariate Analyse der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“

In diesem Abschnitt erfolgt zunächst eine univariate Analyse und anschließend eine multivariate Analyse der Subpopulation „MC“, um signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit

positiven und Patienten mit negativen Calprotectin-Werten herauszustellen. Zudem wird eine Analyse für Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung durchgeführt, um Einflussfaktoren auf klinische Entscheidungen abzuleiten. Die Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Univariate und multivariate Analyse der Subpopulation „MC“ der „Fallgruppe“

Variable	Calprotectin positiv vs. negativ			Konsequenz vs. keine Konsequenz		
	Univariat	Multivariat		Univariat	Multivariat	
	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
Alter	0,769	n. a.	n. a.	0,342	n. a.	n. a.
Geschlecht	0,006	0,236 (0,102–0,548)	0,001	0,705	n. a.	n. a.
Aktivität vs. Remission	0,030	2,575 (1,152–5,756)	0,021	0,254	n. a.	n. a.
A1 vs. Nicht-A1	0,021	6,262 (1,641–23,887)	0,007	0,092	0,308 (0,103–0,919)	0,035
B1 vs. Nicht-B1	1,000	n. a.	n. a.	1,000	n. a.	n. a.
L1 vs. Nicht-L1	0,389	n. a.	n. a.	1,000	n. a.	n. a.
CRP	0,000	1,022 (0,988–1,057)	0,211	0,077	1,067 (1,001–1,138)	0,046
Thrombozyten	0,007	1,006 (1,001–1,010)	0,010	0,049	1,002 (0,996–1,007)	0,562
Calprotectin	n. a.	n. a.	n. a.	0,002	1,000 (1,000–1,001)	0,180
Konsequenz (Ja/Nein)	0,002	0,217 (0,080–0,590)	0,003	n. a.	n. a.	n. a.
Sonografie	0,014	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Endoskopie	0,001	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Medikamentöse Änderung	0,082	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Erneute Calprotectin-Bestimmung	0,021	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

OR = Odds-Ratio

95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall

n. a. = not available

3.3.2.1 Univariate und multivariate Analyse der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“ hinsichtlich des Calprotectin-Grenzwertes

Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit positiven und Patienten mit negativen Calprotectin-Werten zeigten sich nach der univariaten Analyse im Geschlecht ($p = 0,006$), im Aktivitätsstatus ($p = 0,030$), im Alter bei Diagnosestellung ($p = 0,021$), in der CRP-Konzentration ($p = 0,000$), in der Thrombozytenzahl ($p = 0,007$) und in der Anzahl an gezogenen Konsequenzen ($p = 0,002$). Patienten mit einem Calprotectin-Wert > 250 mg/kg waren also vermehrt männlich, in einem aktiven Status, bei Diagnosestellung ≤ 16 Jahre alt und wiesen erhöhte Thrombozytenzahlen sowie erhöhte CRP-Konzentrationen auf. Außerdem wurden

in dieser Patientengruppe signifikant mehr Konsequenzen gezogen als bei Patienten mit einem Wert ≤ 250 mg/kg. Eine Subanalyse der einzelnen Konsequenzen ergab zudem signifikante Unterschiede in der Anzahl an Sonografien ($p = 0,014$), Endoskopien ($p = 0,001$) und erneuten Calprotectin-Bestimmungen ($p = 0,021$). Jede dieser Konsequenzen wurde bei einem Calprotectin-Wert > 250 mg/kg häufiger gezogen als bei einem Wert ≤ 250 mg/kg. Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl an medikamentösen Änderungen bestand nicht ($p = 0,082$).

Nach der multivariaten Analyse für positive bzw. negative Calprotectin-Werte zeigte lediglich die CRP-Konzentration ($p = 0,211$) keinen signifikanten Unterschied mehr. Alle anderen Variablen, die bereits nach der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied zeigten, zeigten diesen auch nach der multivariaten Analyse. Patienten, bei denen eine Konsequenz gezogen wurde, hatten eine höhere Chance einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg aufzuweisen als Patienten, bei denen keine Konsequenz gezogen wurde (OR = 0,217; 95 %-KI = 0,080–0,590). Zudem hatten Männer eine höhere Chance auf einen positiven Calprotectin-Wert im Vergleich zu Frauen (OR = 0,236; 95 %-KI = 0,102–0,548). Darüber hinaus war die Chance für Patienten in einem aktiven Status einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg aufzuweisen um den Faktor 2,575 erhöht im Vergleich zu Patienten in Remission (OR = 2,575; 95 %-KI = 1,152–5,756). Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose ≤ 16 Jahre alt waren, hatten ebenfalls eine höhere Chance auf einen positiven Calprotectin-Wert (OR = 6,262; 95 %-KI = 1,641–23,887). Dieses galt auch für hohe Thrombozytenzahlen, wenngleich die Chance nur minimal erhöht war (OR = 1,006; 95 %-KI = 1,001–1,010). Für die einzelnen Konsequenzen war eine multivariate Analyse nicht möglich (s. Abschnitt 2.5.1).

3.3.2.2 Univariate und multivariate Analyse der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“ hinsichtlich möglicher Konsequenzziehungen

Ein Vergleich der Variablen zwischen Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung ergab nach der univariaten Analyse signifikante Unterschiede in der Thrombozytenzahl ($p = 0,049$) und den Calprotectin-Werten ($p = 0,002$). In der Gruppe mit Konsequenzziehung waren also sowohl die Calprotectin-Werte als auch die Thrombozytenzahlen signifikant höher als in der Gruppe ohne Konsequenzziehung.

Nach der multivariaten Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede im Alter bei Diagnosestellung ($p = 0,035$) und in der CRP-Konzentration ($p = 0,046$). Unterschiede in den Calprotectin-Werten ($p = 0,180$) und in den Thrombozytenzahlen ($p = 0,562$) bestanden nicht mehr. Eine Konsequenzziehung war bei Patienten mit MC also nicht mit erhöhten Calprotectin-Werten assoziiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose > 16 Jahre alt waren,

hatten eine höhere Chance auf eine Konsequenzziehung als Patienten, welche zum Diagnosezeitpunkt ≤ 16 Jahre alt waren (OR = 0,308; 95 %-KI = 0,103-0,919). Zudem war die Chance auf eine Konsequenzziehung bei erhöhten CRP-Werten minimal höher als bei niedrigen Werten (OR = 1,067; 95 %-KI = 1,001-1,138).

3.4 Ergebnisse der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“

Dieser Teil der Arbeit setzt sich mit der Analyse der Subpopulation „CU“ auseinander. In die Analyse wurden lediglich Patienten der Subpopulation „Fallgruppe“ eingeschlossen.

3.4.1 Deskriptive Statistik der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“

Eine Übersicht der klinischen und demografischen Parameter der Subpopulation „CU“ kann Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 16 zeigt die Unterschiede in der Anzahl an Konsequenzziehungen bei Patienten mit positiven und Patienten mit negativen Calprotectin-Werten. Die Anzahl an Patienten, bei denen eine Konsequenz gezogen wurde, ist der Anzahl an Patienten gegenübergestellt, bei denen keine Konsequenz gezogen wurde. Beide Ergebnisse sind getrennt für positive (> 250 mg/kg) und negative Calprotectin-Werte (≤ 250 mg/kg) dargestellt.

Tabelle 16: Anzahl (relative Häufigkeit) der Patienten mit bzw. ohne Konsequenzziehung in der Subpopulation „CU“ der „Fallgruppe“ bei positiven bzw. negativen Calprotectin-Werten

	Konsequenz	Keine Konsequenz
CU „Fallgruppe“, n (%)	53 (71,6)	21 (28,4)
Calprotectin negativ, n (%)	20 (54,1)	17 (45,9)
Calprotectin positiv, n (%)	33 (89,2)	4 (10,8)

n = Anzahl

Alle Prozentangaben sind auf die jeweilige Gesamtfallzahl bezogen

Auch in der Subpopulation „CU“ wurde bei einem Calprotectin-Wert > 250 mg/kg bei fast allen Patienten während der nächsten Vorstellung eine Konsequenz gezogen (89,2 %). Lediglich bei vier Patienten (10,8 %) wurde keine Konsequenz gezogen. Bei Patienten mit negativen Werten (≤ 250 mg/kg) erfolgte in 45,9 % der Fälle keine Konsequenzziehung.

Die Verteilung der einzelnen erhobenen Konsequenzen bei positiven und negativen Calprotectin-Werten ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Anzahl (relative Häufigkeit) der einzelnen erfassten Konsequenzen in der Subpopulation „CU“ der „Fallgruppe“ bei positiven bzw. negativen Calprotectin-Werten

	Sonografie	Endoskopie	Medikamentöse Änderung	Erneute Calprotectin-Bestimmung	Keine Konsequenz
CU „Fallgruppe“, n (%)	9 (12,2)	7 (9,5)	29 (39,2)	8 (10,8)	21 (28,4)
Calprotectin negativ, n (%)	3 (8,1)	5 (13,5)	10 (27,0)	2 (5,4)	17 (45,9)
Calprotectin positiv, n (%)	6 (16,2)	2 (5,4)	19 (51,4)	6 (16,2)	4 (10,8)

n = Anzahl

Alle Prozentangaben sind auf die jeweilige Gesamtfallzahl bezogen

Bis auf Endoskopien wurden alle erhobenen Konsequenzen in der Gruppe mit positiven Calprotectin-Werten häufiger gezogen als in der Gruppe mit negativen Werten.

3.4.2 Univariate und multivariate Analyse der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“

In diesem Abschnitt erfolgt zunächst eine univariate und anschließend eine multivariate Analyse der Subpopulation „CU“, um signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit positiven und Patienten mit negativen Calprotectin-Werten herauszustellen. Außerdem wird eine Analyse für Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung durchgeführt, um Einflussfaktoren auf klinische Entscheidungen abzuleiten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Univariate und multivariate Analyse der Subpopulation „CU“ der „Fallgruppe“

Variable	Calprotectin positiv vs. negativ			Konsequenz vs. keine Konsequenz		
	Univariat	Multivariat		Univariat	Multivariat	
	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert	p-Wert	OR (95 %-KI)	p-Wert
Alter	0,006	0,956 (0,920–0,995)	0,026	0,040	0,980 (0,936–1,027)	0,402
Geschlecht	1,000	n. a.	n. a.	0,010	6,402 (1,707–24,008)	0,006
Aktivität vs. Remission	0,005	4,525 (1,449–14,132)	0,009	0,121	n. a.	n. a.
E1 vs. Nicht-E1	0,674	n. a.	n. a.	0,343	n. a.	n. a.
CRP	0,010	1,032 (0,938–1,136)	0,516	0,019	1,214 (0,941–1,566)	0,136
Thrombozyten	0,013	1,004 (0,998–1,010)	0,169	0,760	n. a.	n. a.
Calprotectin	n. a.	n. a.	n. a.	0,000	1,003 (1,001–1,006)	0,020
Konsequenz (Ja/Nein)	0,002	0,225 (0,061–0,824)	0,024	n. a.	n. a.	n. a.
Sonografie	0,030	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Endoskopie	0,622	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Medikamentöse Änderung	0,002	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Erneute Calprotectin-Bestimmung	0,009	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

OR = Odds-Ratio

95 %-KI = 95 %-Konfidenzintervall

n. a. = not available

3.4.2.1 Univariate und multivariate Analyse der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“ hinsichtlich des Calprotectin-Grenzwertes

Der Vergleich zwischen Patienten mit positiven und Patienten mit negativen Calprotectin-Werten ergab nach der univariaten Analyse signifikante Unterschiede im Alter ($p = 0,006$), im Aktivitätsstatus ($p = 0,005$), in der CRP-Konzentration ($p = 0,010$) und der Thrombozytenzahl ($p = 0,013$) sowie in der Anzahl an gezogenen Konsequenzen ($p = 0,002$). Patienten mit einem Calprotectin-Wert > 250 mg/kg waren also im Vergleich zu Patienten mit einem Wert ≤ 250 mg/kg jünger, vermehrt in einem aktiven Status und wiesen erhöhte Thrombozytenzahlen sowie erhöhte CRP-Konzentrationen auf. Außerdem wurden in dieser Patientengruppe signifikant mehr Konsequenzen gezogen als bei Patienten mit einem Wert ≤ 250 mg/kg. Eine Subanalyse der einzelnen Konsequenzen ergab ebenfalls signifikante Unterschiede in der Anzahl an Sonografien ($p = 0,030$), an medikamentösen Änderungen ($p = 0,002$) und an erneuten Calprotectin-Bestimmungen ($p = 0,009$). Alle einzelnen Konsequenzen wurden bei einem Calprotectin-Wert > 250 mg/kg häufiger gezogen als bei einem Wert ≤ 250 mg/kg. Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl an Endoskopien bestand nicht ($p = 0,622$).

Nach der multivariaten Analyse zeigten sich weiterhin signifikante Unterschiede im Alter ($p = 0,026$), im Aktivitätsstatus ($p = 0,009$) und in der Anzahl an Konsequenzziehungen ($p = 0,024$). Nicht mehr signifikant unterschiedlich waren die CRP-Konzentration ($p = 0,516$) und die Thrombozytenzahl ($p = 0,169$). Patienten, bei denen eine Konsequenz gezogen wurde, hatten eine höhere Chance einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg aufzuweisen als Patienten, bei denen keine Konsequenz gezogen wurde (OR = 0,225; 95 %-KI = 0,061–0,824). Zudem hatten ältere Patienten eine minimal geringere Chance auf einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg im Vergleich zu jüngeren Patienten (OR = 0,956; 95 %-KI = 0,920–0,995). Ferner war die Chance auf einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg für Patienten in einem aktiven Status um den Faktor 4,525 erhöht im Vergleich zu Patienten in Remission (OR = 4,525; 95 %-KI = 1,449–14,132). Für die einzelnen Konsequenzen war eine multivariate Analyse nicht möglich (s. Abschnitt 2.5.1).

3.4.2.2 Univariate und multivariate Analyse der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“ hinsichtlich möglicher Konsequenzziehungen

Ein Vergleich der Variablen zwischen Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung ergab nach der univariaten Analyse signifikante Unterschiede im Alter ($p = 0,040$), im Geschlecht ($p = 0,010$), in der CRP-Konzentration ($p = 0,019$) und in den Calprotectin-Werten ($p = 0,000$). In der Gruppe mit Konsequenzziehung waren also sowohl die Calprotectin-Werte als auch die CRP-Konzentration signifikant höher als in der Gruppe ohne Konsequenzziehung. Zudem waren Patienten mit Konsequenzziehung vermehrt weiblich und jünger als Patienten der Gruppe ohne Konsequenzziehung.

Nach der multivariaten Analyse ergaben sich weiterhin signifikante Unterschiede im Geschlecht ($p = 0,006$) und in den Calprotectin-Werten ($p = 0,020$). Frauen hatten eine um den Faktor 6,402 erhöhte Chance auf eine Konsequenzziehung im Vergleich zu Männern (OR = 6,402; 95 %-KI = 1,707–24,008). Dies galt auch für Patienten mit hohen Calprotectin-Werten. Sie hatten eine minimal erhöhte Chance auf eine Konsequenzziehung (OR = 1,003; 95 %-KI = 1,001–1,006).

3.5 Ergebnisse der sekundären Fragestellung

Dieser Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob die Höhe der klinischen Aktivitäts-Scores (mHBI für MC und pMS für CU) mit der Höhe des Calprotectins korreliert.

Bereits in Abbildung 5 wurde ersichtlich, dass die Calprotectin-Werte bei Patienten in klinischer Aktivität höher waren als bei Patienten in klinischer Remission. Darüber hinaus konnte

in Tabelle 15 und Tabelle 18 gezeigt werden, dass ein aktiver Erkrankungsstatus signifikant häufiger mit einem Calprotectin-Wert > 250 mg/kg einherging als mit einem Wert ≤ 250 mg/kg. Dieses traf für die Subpopulation „MC“ und für die Subpopulation „CU“ zu, sowohl nach der univariaten als auch nach der multivariaten Analyse.

Im nächsten Abschnitt erfolgt zusätzlich eine Korrelationsanalyse für die Höhe des mHBI bzw. des pMS und die Höhe des Calprotectins.

Der mHBI für MC korrelierte signifikant positiv mit den Calprotectin-Werten (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman = 0,185; $p = 0,029$), wenngleich der Zusammenhang nur sehr schwach ausgeprägt war. Der pMS für CU korrelierte ebenfalls signifikant positiv mit den Calprotectin-Werten (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman = 0,352; $p = 0,002$). Allerdings war auch bei CU der Zusammenhang nur mäßig ausgeprägt.

4 Diskussion

Die Ergebnisse des vorherigen Kapitels sollen nachfolgend diskutiert und in den Kontext aktueller wissenschaftlicher Literatur eingeordnet werden. Darüber hinaus werden die Stärken und Limitationen der Arbeit herausgearbeitet. Es erfolgt zudem ein Ausblick über die Relevanz der Ergebnisse für den klinischen Alltag, und es werden Vorschläge für weitere Studien gegeben.

4.1 Vergleich innerhalb der Gesamtpopulation

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Subpopulation „Fallgruppe“ und der Subpopulation „Kontrollgruppe“ diskutiert werden.

Auffällig bei dem Vergleich zwischen beiden Subpopulationen war zunächst, dass die „Fallgruppe“ mit 214 Patienten um ein Vielfaches größer war als die „Kontrollgruppe“. Es wurde lediglich bei 40 Patienten mit MC oder CU, die zu regelmäßigen Kontrollterminen im Zeitraum von Januar 2016 bis Oktober 2018 erschienen sind, kein Calprotectin-Wert erhoben (s. Tabelle 7). Die Bestimmung von Calprotectin scheint demnach im klinischen Alltag der Klinik für Gastroenterologie der UMG einen großen Stellenwert einzunehmen. Diese Annahme wird durch die Studie von Abej et al. (2016) bestätigt. Dort wurde festgestellt, dass Ärzte viel Vertrauen in die Ergebnisse von Calprotectin-Bestimmungen haben (Abej et al. 2016). In einer weiteren Studie des Glasgow Royal Infirmary wurde gezeigt, dass die Anzahl der Calprotectin-Bestimmungen von ca. 50 Bestimmungen pro Monat im Jahr 2007 auf über 1000 Bestimmungen pro Monat im Jahr 2012 gestiegen ist (Naismith et al. 2013). Dieses Ergebnis unterstützt ebenfalls die wachsende Bedeutsamkeit von Calprotectin im klinischen Alltag.

In der Subpopulation „Fallgruppe“ wurden im Vergleich zu der Subpopulation „Kontrollgruppe“ signifikant mehr Konsequenzen gezogen ($p = 0,000$; s. Tabelle 10). Calprotectin scheint demnach einen großen Einfluss auf klinische Entscheidungen zu haben. So kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Bestimmung von fäkalem Calprotectin den Ärzten mehr Sicherheit in ihrer Entscheidung gibt und somit häufiger Konsequenzen gezogen werden, als wenn kein Calprotectin-Wert vorliegt. Dieses Ergebnis wird durch eine aktuelle Studie bestätigt. Huang et al. (2015) stellten fest, dass Ärzte ohne Wissen über die Höhe des Calprotectin-Wertes weniger Konsequenzen ziehen würden als mit Wissen über die Höhe des Wertes. Lagen als Entscheidungsgrundlage keine Calprotectin-Werte vor, hätten Ärzte

bei 6 von insgesamt 36 Patienten eine Konsequenz gezogen. Lagen jedoch Werte vor, wäre bei 17 von insgesamt 36 Patienten eine Konsequenz gezogen worden (Huang et al. 2015).

Auch die univariate Analyse der einzelnen erhobenen Konsequenzen ergab signifikante Unterschiede sowohl in der Anzahl an medikamentösen Änderungen ($p = 0,009$), an Endoskopien ($p = 0,007$) als auch an Sonografien ($p = 0,020$). Jede erhobene Konsequenz wurde folglich bei Patienten mit einer Calprotectin-Bestimmung häufiger gezogen als bei Patienten ohne eine Calprotectin-Bestimmung (s. Tabelle 10). In einer Studie von Rosenfeld et al. (2016) konnte gezeigt werden, dass bei 41 von 243 Patienten, bei denen zunächst keine medikamentöse Änderung geplant war, nach der Calprotectin-Bestimmung eine medikamentöse Änderung vorgenommen wurde (Rosenfeld et al. 2016). Weitere Studien belegen das Ergebnis in Hinblick auf die Konsequenz „Endoskopie“. Huang et al. (2015) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Ärzte ohne Wissen über den Calprotectin-Wert bei 4 von insgesamt 36 Patienten eine Endoskopie durchführen würden. Lagen jedoch Calprotectin-Werte vor, hätten Ärzte bei 16 von insgesamt 36 Patienten eine Endoskopie durchgeführt (Huang et al. 2015). Eine andere Studie stellte fest, dass 12 % der pädiatrischen Patienten mit MC oder CU nach der Calprotectin-Bestimmung eine Koloskopie erhielten (El-Matary et al. 2017). Im Vergleich dazu waren es in dieser Arbeit 11,2 % (s. Tabelle 9). In einer weiteren Studie wurde innerhalb von sechs Monaten nach der Calprotectin-Bestimmung bei 26,4 % der CED-Patienten eine Koloskopie durchgeführt (Motaganahalli et al. 2019). Ein möglicher Grund für den höheren Wert könnte sein, dass in der Studie von Motaganahalli et al. (2019) die Erkrankungen der eingeschlossenen Patienten in einigen Fällen schwerer ausgeprägt waren, als sie es in dieser Arbeit waren (Motaganahalli et al. 2019). Wissenschaftliche Literatur über durchgeführte Sonografien bei vorhandener Calprotectin-Bestimmung gibt es nach derzeitigem Wissensstand nicht.

4.2 Vergleich zwischen der Patientensubpopulation „MC“ und „CU“ der „Fallgruppe“

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Subpopulation „MC“ und der Subpopulation „CU“ diskutiert werden.

Die Subpopulationen „MC“ und „CU“ zeigten in dieser Studie bis auf eine Ausnahme keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die CRP-Konzentration war bei Patienten mit MC signifikant höher als bei Patienten mit CU ($p = 0,002$; s. Tabelle 12). Dieses Ergebnis stimmt mit Ergebnissen anderer Arbeiten überein (Saverymuttu et al. 1986; Vermeire et al. 2005).

4.3 Vergleich innerhalb der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“

Zunächst sollen in diesem Abschnitt alle auffälligen Ergebnisse der Patientensubpopulation „MC“ diskutiert werden, die bei dem Vergleich der Subpopulationen „Calprotectin negativ“ und „Calprotectin positiv“ aufgetreten sind. Anschließend erfolgt eine Diskussion über den Vergleich der Subpopulationen „Konsequenz“ und „keine Konsequenz“.

4.3.1 Vergleich zwischen positiven und negativen Calprotectin-Werten innerhalb der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“

Bei 84,5 % der MC-Patienten mit positiven Calprotectin-Werten wurde eine Konsequenz gezogen und lediglich bei 15,5 % der MC-Patienten nicht (s. Tabelle 13). Sowohl nach der univariaten ($p = 0,002$) als auch nach der multivariaten Analyse ($p = 0,003$) zeigte sich, dass bei Patienten mit positiven Calprotectin-Werten signifikant mehr Konsequenzen gezogen wurden als bei Patienten mit negativen Werten (s. Tabelle 15). Patienten, bei denen eine Konsequenz gezogen wurde, hatten eine höhere Chance einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg aufzuweisen als Patienten, bei denen keine Konsequenz gezogen wurde ($OR = 0,217$; 95% -KI = $0,080-0,590$). Dieses Ergebnis legt einen großen Einfluss des Calprotectins auf klinische Entscheidungen nahe. Zu diesem Schluss kamen auch Rosenfeld et al. (2016) in ihrer Studie. Hier wurden bei einem Calprotectin-Wert > 250 $\mu\text{g/g}$ ebenfalls signifikant mehr Konsequenzen gezogen als bei einem Wert ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ ($p < 0,0001$) (Rosenfeld et al. 2016). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass bei 87 % aller CED-Patienten mit einem Calprotectin-Wert ≥ 250 $\mu\text{g/g}$ eine Konsequenz gezogen wurde (Abej et al. 2016). In beiden Studien erfolgte allerdings weder eine Trennung zwischen MC und CU noch eine multivariate Analyse zum Ausschluss von Störvariablen.

Weiterhin war in dieser Arbeit auffällig, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten trotz negativer Calprotectin-Werte (≤ 250 mg/kg) eine Konsequenz gezogen wurde (s. Tabelle 13). Nicht nur positive, sondern auch negative Calprotectin-Werte führten somit zu einer relativ hohen Anzahl an Konsequenzen. Es scheint demnach schwierig zu sein, einen exakten Cut-off-Wert festzulegen. Zu diesem Ergebnis kamen auch zahlreiche Studien, Metaanalysen und Reviews (Lin et al. 2014; Benítez und García-Sánchez 2015; Mosli et al. 2015; Abej et al. 2016; D'Angelo et al. 2017).

Außerdem konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass Calprotectin-Werte > 250 mg/kg mit signifikant mehr Endoskopien ($p = 0,001$) einhergingen als Calprotectin-Werte ≤ 250 mg/kg (s. Tabelle 15). Von den durchgeführten Endoskopien wurden 13 von 17 bei

Patienten mit positiven Werten veranlasst (s. Tabelle 14). Diese Ergebnisse werden durch aktuelle wissenschaftliche Literatur bestätigt. Dort wurden 12 von 14 bzw. 21 von 34 Koloskopien bei einem Calprotectin-Wert $\geq 250 \mu\text{g/g}$ durchgeführt (Abej et al. 2016; El-Matary et al. 2017). Darüber hinaus stellten Motaganahalli et al. (2019) in ihrer Studie fest, dass bei Patienten mit positiven Calprotectin-Werten ($\geq 250 \mu\text{g/ml}$) die Zeit bis zur nächsten Koloskopie signifikant kürzer war ($p = 0,03$) als bei Patienten mit negativen Werten ($< 100 \mu\text{g/ml}$) (Motaganahalli et al. 2019). Allerdings erfolgte in keiner dieser Studien eine Trennung zwischen MC und CU.

In dieser Arbeit konnte gefolgert werden, dass ein positiver Calprotectin-Wert zu signifikant mehr Sonografien ($p = 0,014$) führte als ein negativer Calprotectin-Wert (s. Tabelle 15). Studien über die Anzahl an Sonografien bei hohen bzw. niedrigen Calprotectin-Werten existieren nach derzeitigem Wissensstand nicht. Sonografien liefern jedoch mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 91 % eine korrekte Aussage über den Aktivitätsstatus im Darm und mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 86 % eine richtige Aussage über die Lokalisation und die Ausdehnung der Erkrankung (Panés et al. 2011; Peyrin-Biroulet et al. 2016). Besonders gut geeignet ist eine Sonografie bei einem Befall des terminalen Ileums bzw. des Kolons u. a. für die Detektion möglicher Komplikationen (Van Assche et al. 2010; D'Inca und Caccaro 2014; Prager und Büning 2014). Möglicherweise wurden in der vorliegenden Studie bei Patienten mit positiven Calprotectin-Werten mehr Sonografien durchgeführt, um durch die Untersuchung den Verdacht einer aktiven Erkrankung und möglicher Komplikationen zu bestätigen.

Eine erneute Bestimmung des Calprotectins wurde signifikant häufiger bei Patienten mit einem positiven Calprotectin-Wert durchgeführt als bei Patienten mit einem negativen Wert ($p = 0,021$; s. Tabelle 15). Auch dieses Ergebnis lässt sich nach derzeitigem Wissensstand nicht mit wissenschaftlicher Literatur belegen. Jedoch kamen einige Reviews zu dem Schluss, dass eine einmalige Calprotectin-Bestimmung nicht aussagekräftig ist und wiederholte Bestimmungen erforderlich sind, um klinische Entscheidungen zu treffen (Caccaro et al. 2016; Galgut et al. 2018). Des Weiteren wurde in einigen Arbeiten festgestellt, dass Calprotectin bereits einige Monate vor einer Schubsymptomatik zu steigen beginnt (Benítez und García-Sánchez 2015; Heida et al. 2017). Auch aus diesem Grund ist eine regelmäßige Calprotectin-Bestimmung sinnvoll, um einen drohenden Schub rechtzeitig zu erkennen und zu therapieren. Patienten, die sich trotz hoher Calprotectin-Werte in klinischer Remission befanden, könnten ein weiterer Grund sein, warum Ärzte bei positiven Calprotectin-Werten bei der

nächsten Vorstellung häufiger eine erneute Bestimmung durchführen ließen als bei negativen Werten.

Ein signifikanter Unterschied in der Anzahl an medikamentösen Änderungen zwischen Patienten mit positiven und Patienten mit negativen Calprotectin-Werten konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden ($p = 0,082$; s. Tabelle 15). Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Derwa et al. (2018). Ein Calprotectin-Wert $\geq 250 \mu\text{g/g}$ war bei Patienten mit MC nicht mit einer Therapieeskalation assoziiert ($p = 0,19$) (Derwa et al. 2018).

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit ist jedoch zu beachten, dass in der Auswertung der einzelnen Konsequenzen ausschließlich eine univariate Analyse durchgeführt werden konnte. Eine multivariate Analyse war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Aus diesem Grund sind die zuvor beschriebenen Ergebnisse für die einzelnen Konsequenzen lediglich im explorativen Sinne zu bewerten.

Ein positiver Calprotectin-Wert war zudem sowohl nach der uni- als auch nach der multivariaten Analyse mit einer erhöhten Anzahl an aktiven Patienten ($p = 0,030$; $p = 0,021$), an Männern ($p = 0,006$; $p = 0,001$) und an Thrombozyten ($p = 0,007$; $p = 0,010$) assoziiert. Zudem waren Patienten mit einem positiven Calprotectin-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufiger 16 Jahre oder jünger ($p = 0,021$; $p = 0,007$). Nach der univariaten Analyse konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied für die CRP-Konzentration gezeigt werden ($p = 0,000$; s. Tabelle 15). Diese Erkenntnisse können durch wissenschaftliche Literatur bestätigt werden, wie im Folgenden gezeigt. Auf die Assoziation zwischen Aktivität und positiven Calprotectin-Werten wird zu einem späteren Zeitpunkt eingegangen (s. Abschnitt 4.5). Amati et al. (2006) kamen in ihrer Studie ebenfalls zu dem Schluss, dass Männer mit MC höhere Calprotectin-Werte aufweisen als Frauen (Amati et al. 2006). Ferner werden beim männlichen Geschlecht mehr und früher Operationen durchgeführt als beim weiblichen Geschlecht (Hofer et al. 2001; Nemetz et al. 2003).

Patienten, welche zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 16 Jahre oder jünger waren, weisen zu einem großen Teil einen gleichzeitigen Befall des Ileums und des Kolons auf (Freeman 2007). Gece et al. (2015) und Schoepfer et al. (2010) konnten in ihren Studien herausstellen, dass ein gleichzeitiger Befall des Ileums und des Kolons mit einem signifikant höheren Calprotectin-Wert einhergeht als ein singulärer Befall des Ileums (Schoepfer et al. 2010; Gece et al. 2015). Dieses könnte ein möglicher Grund dafür sein, weshalb Patienten mit Calprotectin-Werten $> 250 \text{ mg/kg}$ signifikant häufiger die Montreal-Klassifikation „A1“ aufwiesen als Patienten mit Werten $\leq 250 \text{ mg/kg}$.

Positive Calprotectin-Werte gingen in dieser Arbeit mit einer erhöhten Anzahl an Thrombozyten einher. Auch die Studie von D'Haens et al. (2012) kam zu dem Schluss, dass Thrombozyten und Calprotectin positiv miteinander korrelieren ($r = 0,311$; $p = 0,003$) (D'Haens et al. 2012).

Lediglich nach der univariaten Analyse konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei Patienten mit positiven Calprotectin-Werten signifikant häufiger erhöhte CRP-Konzentrationen vorlagen als bei Patienten mit negativen Calprotectin-Werten. Auch in vielen aktuellen Studien korrelieren Calprotectin und CRP (Lin et al. 2015; Kostas et al. 2017; Lee et al. 2019). Die Studie von El-Matary et al. (2017) konnte jedoch für pädiatrische Patienten keine Korrelation zwischen Calprotectin und CRP nachweisen (El-Matary et al. 2017).

4.3.2 Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung innerhalb der Patientensubpopulation „MC“ der „Fallgruppe“

Nun erfolgt eine Diskussion der Vergleichsergebnisse zwischen Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung.

Nach der univariaten Analyse zeigten hohe Calprotectin-Werte einen signifikanten Einfluss auf Konsequenzziehungen ($p = 0,002$), jedoch war dieses Ergebnis nach der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant ($p = 0,180$; s. Tabelle 15). Daraus lässt sich schließen, dass Calprotectin einen Einfluss auf klinische Entscheidungen zu haben scheint, dieser Einfluss allerdings nach Ausschluss aller Störvariablen wahrscheinlich gering ist. Viele Studien belegen die gute Aussagekraft des Calprotectins bei MC. So konnte eine Studie herausarbeiten, dass ein Cut-off-Wert von $250 \mu\text{g/g}$ bei Patienten mit MC mit einer Sensitivität von $60,4 \%$ und einer Spezifität von $79,5 \%$ große Ulzerationen im Darm voraussagt (D'Haens et al. 2012). Andere Arbeiten konnten bestätigen, dass Calprotectin mit Rückfällen nach MC-assoziierten Operationen in Zusammenhang steht (Wright et al. 2015; Tham et al. 2018). Eine weitere Studie stellte darüber hinaus fest, dass Calprotectin bei Kolonbefall und kombiniertem Kolon- und ilealem Befall stark mit endoskopischen Aktivitäts-Scores und histologischen Auffälligkeiten korreliert (Sipponen et al. 2008a). Diese Korrelation besteht jedoch nicht bei singulärem ilealem Befall (Sipponen et al. 2008a). Die CALM-Studie zeigte außerdem, dass eine Therapieeskalation auf Basis von Symptomen, einem Calprotectin-Wert $\geq 250 \mu\text{g/g}$, einer CRP-Konzentration $\geq 5 \text{ mg/l}$ und einem CDAI ≥ 150 bei MC-Patienten häufiger zu mukosaler Heilung sowie tiefer, steroidfreier und biologischer Remission führt als eine Therapieeskalation auf Basis von Symptomen allein (Colombel et al. 2017). Im Vergleich zu CU ist die Aussagekraft des Calprotectins bei MC allerdings eingeschränkt (Costa

et al. 2005; Lin et al. 2014; Mosli et al. 2015; Rokkas et al. 2018). Dieses könnte ein möglicher Grund sein, weshalb Ärzte der UMG ihre Entscheidungen über mögliche Konsequenzen nur zu einem geringen Teil vom Calprotectin-Wert abhängig machten und somit Calprotectin lediglich nach der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss hatte.

Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor auf Konsequenzziehungen bei Patienten mit MC war die Anzahl an Thrombozyten (s. Tabelle 15). Hohe Thrombozytenzahlen waren demnach mit einer erhöhten Anzahl an Konsequenzziehungen assoziiert. Jedoch zeigt e auch dieser Einflussfaktor ausschließlich nach der univariaten Analyse einen signifikanten Wert ($p = 0,049$). Iskandar und Ciorba (2012) konnten in ihrer Arbeit herausstellen, dass eine Thrombozytose ein Alarmzeichen für eine Entzündung im Darm ist (Iskandar und Ciorba 2012). Des Weiteren belegten Öztürk et al. (2013), dass aktive MC-Patienten einen signifikant höheren Thrombozytenhämatokrit aufweisen als gesunde Personen (Öztürk et al. 2013). Jedoch ist die Aussagekraft der Thrombozytenzahl aufgrund des großen Wertebereichs eingeschränkt (Vermeire et al. 2006). Dieses ist eine mögliche Erklärung für den lediglich geringen Einfluss der Thrombozytenzahl auf klinische Entscheidungen.

Nach der multivariaten Analyse zeigte das Alter bei Diagnosestellung einen signifikanten Einfluss auf Konsequenzziehungen bei Patienten mit MC ($p = 0,035$; s. Tabelle 15). Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 16 Jahre waren, hatten eine größere Chance, dass bei ihnen eine Konsequenz gezogen wurde als Patienten die 16 Jahre oder jünger waren ($OR = 0,308$; $95\% \text{-KI} = 0,103\text{--}0,919$). Dieses Ergebnis lässt sich mit aktueller wissenschaftlicher Literatur weder belegen noch widerlegen. Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis könnte sein, dass die A1-Gruppe mit 18 Patienten deutlich kleiner war als die Nicht-A1-Gruppe ($n = 122$; s. Tabelle 11). Die hohe Anzahl an älteren Patienten könnte das Ergebnis verfälscht haben.

Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor nach der multivariaten Analyse war die CRP-Konzentration ($p = 0,046$; s. Tabelle 15). Die Chance auf eine Konsequenzziehung bei erhöhten CRP-Konzentrationen war jedoch nur um den Faktor 1,067 erhöht im Vergleich zu niedrigen Konzentrationen ($OR = 1,067$; $95\% \text{-KI} = 1,001\text{--}1,138$). Wie bereits Abbildung 7 und die univariate Analyse zwischen MC und CU zeigten, wiesen Patienten mit MC signifikant höhere CRP-Konzentrationen auf als Patienten mit CU. Dieses wird, wie bereits in Abschnitt 4.2 erwähnt, durch wissenschaftliche Literatur belegt (Saverymuttu et al. 1986; Vermeire et al. 2005). Darüber hinaus korreliert die CRP-Konzentration bei MC besser mit der klinischen Aktivität als bei CU (Solem et al. 2005; Vermeire et al. 2005; Dignass et al. 2012). Solem et al. (2005) beschrieben in ihrer Studie, dass 86 % der Patienten mit Zeichen einer klinischen

Aktivität und zusätzlich erhöhten CRP-Konzentrationen ebenfalls in der Endoskopie eine Aktivität zeigten (Solem et al. 2005). Allerdings ist eine Bestimmung der CRP-Konzentration nicht spezifisch für CED und ein Anstieg der Konzentration ist auch bei anderen Erkrankungen zu verzeichnen (Iskandar und Ciorba 2012). Ferner stellten weitere Studien eine geringere Sensitivität des CRP in der Detektion endoskopischer Aktivität im Vergleich zu fäkalem Calprotectin fest (Sipponen et al. 2008b; Schoepfer et al. 2010). Dieses sind mögliche Gründe, weshalb die CRP-Konzentration bei Ärzten der UMG zwar einen signifikanten Einfluss auf klinische Entscheidungen zu nehmen scheint, dieser Einfluss jedoch gering ist.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass bei positiven Calprotectin-Werten signifikant mehr Konsequenzen gezogen wurden als bei negativen Werten, jedoch auch andere Faktoren einen zum Teil größeren Einfluss auf klinische Entscheidungen nahmen als Calprotectin.

4.4 Vergleich innerhalb der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“

In diesem Abschnitt sollen zunächst alle auffälligen Ergebnisse der Patientensubpopulation „CU“ diskutiert werden, die bei dem Vergleich der Subpopulationen „Calprotectin negativ“ und „Calprotectin positiv“ aufgetreten sind. Anschließend erfolgt eine Diskussion über den Vergleich der Subpopulationen „Konsequenz“ und „keine Konsequenz“.

4.4.1 Vergleich zwischen positiven und negativen Calprotectin-Werten innerhalb der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“

Bei Patienten mit diagnostizierter CU und einem positiven Calprotectin-Wert (> 250 mg/kg) wurden in dieser Arbeit signifikant mehr klinische Entscheidungen getroffen als bei Patienten mit einem negativen Wert ($p = 0,002$; s. Tabelle 18). Bei 89,2 % der Patienten mit Calprotectin-Werten > 250 mg/kg wurde bei ihrer nächsten Vorstellung eine Konsequenz gezogen (s. Tabelle 16). Auch nach der multivariaten Analyse hatten Patienten, bei denen eine Konsequenz gezogen wurde, eine höhere Chance einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg aufzuweisen als Patienten, bei denen keine Konsequenz gezogen wurde (OR = 0,225; 95 %-KI = 0,061–0,824; s. Tabelle 18). Dieses legt einen großen Einfluss des Calprotectins auf klinische Entscheidungen nahe. Wie bereits in der Diskussion der Patientensubpopulation „MC“ erwähnt (s. Abschnitt 4.3.1), konnte eine Studie von Rosenfeld et al. (2016) zeigen, dass bei CED-Patienten mit einem Calprotectin-Wert > 250 $\mu\text{g/g}$ signifikant mehr Konsequenzen gezogen wurden als bei Patienten mit einem Wert ≤ 250 $\mu\text{g/g}$ ($p < 0,0001$)

(Rosenfeld et al. 2016). In einer anderen Studie wurde bei CED-Patienten mit positiven Calprotectin-Werten ($\geq 250 \mu\text{g/g}$) in 87 % der Fälle eine Konsequenz gezogen (Abej et al. 2016). Wie bereits bei MC wurde auch bei CU bei knapp über der Hälfte der Patienten trotz negativer Calprotectin-Werte ($\leq 250 \text{ mg/kg}$) eine Konsequenz gezogen (s. Tabelle 16). Nicht nur positive, sondern auch negative Calprotectin-Werte führten somit relativ häufig zu einer Konsequenzziehung. Es scheint demnach auch bei CU schwierig zu sein, einen exakten Cut-off-Wert festzulegen. Dieses Ergebnis wird durch zahlreiche Studien, Metaanalysen und Reviews belegt (Lin et al. 2014; Benítez und García-Sánchez 2015; Mosli et al. 2015; Abej et al. 2016; Sandborn et al. 2016; D'Angelo et al. 2017).

Bei der Analyse der einzelnen Konsequenzen war auffällig, dass signifikant mehr medikamentöse Änderungen, Sonografien und erneute Calprotectin-Bestimmungen vorgenommen wurden, wenn der Calprotectin-Wert den Cut-off von 250 mg/kg überschritt (s. Tabelle 18). Lediglich die Anzahl an Endoskopien war in der Gruppe „Calprotectin negativ“ höher als in der Gruppe „Calprotectin positiv“.

Patienten mit positiven Calprotectin-Werten erhielten signifikant mehr medikamentöse Änderungen als Patienten mit negativen Werten ($p = 0,002$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Derwa et al. (2018) in ihrer Studie. Sie fanden heraus, dass ein positiver Calprotectin-Wert ($\geq 250 \mu\text{g/g}$) lediglich bei Patienten mit CU ($p < 0,001$), nicht allerdings bei Patienten mit MC ($p = 0,19$), mit einer Therapieeskalation assoziiert war (Derwa et al. 2018).

Darüber hinaus erhielten Patienten mit positiven Calprotectin-Werten signifikant mehr Sonografien ($p = 0,030$). Wie bereits in Abschnitt 4.3.1 beschrieben, existiert nach derzeitigem Wissensstand keine Literatur über die Höhe des Calprotectins und die Anzahl an Sonografien. Ein abdominaler Ultraschall ist in der Lage mit einer Sensitivität von 80–90 % Entzündungen im Dünn- und Dickdarm zu detektieren (Dignass et al. 2012). Außerdem bieten Sonografien bei Patienten mit CU die Möglichkeit, das Therapieansprechen zu bewerten und den Krankheitsverlauf vorherzusagen (Dignass et al. 2012). Zudem können Sonografie-Scores nach dreimonatiger Steroidtherapie das Outcome des Patienten nach 15 Monaten voraussagen. Dieses wiesen Parente et al. (2010) in ihrer Studie nach (Parente et al. 2010). Eine weitere Studie zeigte, dass Doppler-Sonografien der oberen und unteren Mesenterialarterie eine gute Option darstellen, um die Krankheitsaktivität zu beurteilen, die Ausdehnung der Erkrankung einzuschätzen und das Therapieansprechen zu bewerten (Siğirci et al. 2001). Möglicherweise führten Ärzte der UMG bei Patienten mit positiven Calprotectin-Werten mehr Sonografien durch, um den Verdacht einer Aktivität oder eines Nicht-Ansprechens auf eine Therapie zu erhärten.

Nicht nur bei MC, sondern auch bei CU wurden bei einem positiven Calprotectin-Wert signifikant häufiger erneut Calprotectin-Bestimmungen durchgeführt als bei einem negativen Wert ($p = 0,009$). Auch bei CU könnten Patienten, die sich trotz erhöhter Calprotectin-Werte in klinischer Remission befanden, ein möglicher Grund sein, warum Ärzte bei positiven Calprotectin-Werten bei der nächsten Vorstellung häufiger eine erneute Bestimmung durchführen ließen als bei negativen Werten. Des Weiteren wird auch in aktueller Literatur zu einer mehrmaligen Calprotectin-Bestimmung geraten. De Vos et al. (2013) stellten in ihrer Studie fest, dass eine zweimalige Calprotectin-Bestimmung mit Werten > 300 mg/kg einen Rückfall bei Patienten mit CU präziser voraussagt als eine einmalige Bestimmung (De Vos et al. 2013). Eine weitere Arbeit kam zu dem Schluss, dass eine einmalige Calprotectin-Bestimmung bei CED-Patienten nicht aussagekräftig genug ist, um eine klare Indikation für weitere Behandlungsschritte zu stellen (Galgut et al. 2018). Prager und Büning (2014) raten in ihrer Arbeit ebenfalls dazu, alle drei bis sechs Monate eine Calprotectin-Bestimmung durchzuführen (Prager und Büning 2014).

In der Patientensubpopulation „CU“ war weiterhin auffällig, dass Patienten mit positiven Calprotectin-Werten weniger Endoskopien erhielten als Patienten mit negativen Werten (s. Tabelle 17). Dies lässt sich eventuell damit begründen, dass bei CU die Calprotectin-Konzentration sehr stark und signifikant mit endoskopischen Scores korreliert und diese Korrelation bei CU stärker ausgeprägt ist als bei MC (D'Haens et al. 2012; Schoepfer et al. 2013; Lin et al. 2015; Fluxá et al. 2017; Lee et al. 2017). So kann die Hypothese aufgestellt werden, dass bei positiven Calprotectin-Werten Endoskopien überflüssig sind und eingespart werden können.

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit ist jedoch zu beachten, dass in der Auswertung der einzelnen Konsequenzen ausschließlich eine univariate Analyse durchgeführt werden konnte. Eine multivariate Analyse war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Aus diesem Grund sind die zuvor beschriebenen Ergebnisse für die einzelnen Konsequenzen lediglich im explorativen Sinne zu bewerten.

Neben einer vermehrten Anzahl an Konsequenzziehungen konnte bei CU-Patienten mit positiven Calprotectin-Werten ebenfalls festgestellt werden, dass sie signifikant häufiger jünger waren ($p = 0,006$), sich in einem aktiven Status befanden ($p = 0,005$) und eine vermehrte Anzahl an Thrombozyten ($p = 0,013$) sowie erhöhte CRP-Konzentrationen ($p = 0,010$) aufwiesen als Patienten mit negativen Werten (s. Tabelle 18). Nach der multivariaten Analyse zeigten sich lediglich signifikante Unterschiede im Alter ($p = 0,026$) und im Aktivitätsstatus ($p = 0,009$). Aktive Patienten hatten demnach eine um den Faktor 4,525 erhöhte Chance auf

einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg im Vergleich zu Patienten in klinischer Remission (OR = 4,525; 95 %-KI = 1,449–14,132; s. Tabelle 18). Die Assoziation zwischen Aktivität und positiven Calprotectin-Werten wird zu einem späteren Zeitpunkt diskutiert (s. Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten hatten gegenüber jüngeren Patienten eine minimal geringere Chance einen Calprotectin-Wert > 250 mg/kg aufzuweisen (OR = 0,956; 95 %-KI = 0,920–0,995). Der Einfluss des Alters auf die Höhe des Calprotectins scheint demnach gering zu sein. Tarrant et al. (2008) wiesen in ihrer Studie nach, dass junge Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig unter einer Pankolitis leiden (Tarrant et al. 2008). Darüber hinaus ist eine Pankolitis bzw. eine Linksseitenkolitis mit signifikant höheren Calprotectin-Werten assoziiert als eine Proktitis (Ricanek et al. 2011; Waterman et al. 2016). Möglicherweise waren aus diesem Grund in dieser Arbeit Patienten mit positiven Calprotectin-Werten signifikant häufiger jünger als Patienten mit negativen Werten.

Die Höhe des CRP war in dieser Arbeit signifikant mit positiven Calprotectin-Werten assoziiert, jedoch nur nach der univariaten Analyse. Eine Korrelation zwischen der Höhe des Calprotectins und der Höhe des CRP bei CU konnte bereits in vielen Studien nachgewiesen werden (Lee et al. 2017; Urushikubo et al. 2018; Lee et al. 2019). Wie bereits in Abschnitt 4.3.1 erwähnt, konnte eine Studie von El-Matary et al. (2017) keine Korrelation zwischen Calprotectin und CRP bei pädiatrischen CED-Patienten nachweisen (El-Matary et al. 2017). Zudem zeigte sich nach der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen Thrombozytenzahlen und positiven Calprotectin-Werten. Auch andere Studien konnten eine Korrelation zwischen der Höhe des Calprotectins und der Thrombozytenzahl feststellen (Lee et al. 2017; Urushikubo et al. 2018). Die Korrelation war jedoch in beiden Studien relativ schwach ausgeprägt ($r = 0,313$; $p < 0,001$ und $r = 0,300$; $p = 0,0018$). Eine Studie von D'Haens et al. (2012) konnte ausschließlich für MC eine Korrelation zwischen der Höhe des Calprotectins und der Thrombozytenzahl nachweisen, nicht jedoch für CU (D'Haens et al. 2012). Möglicherweise zeigte sich aus diesen Gründen in dieser Arbeit ein signifikantes Ergebnis lediglich nach der univariaten Analyse.

4.4.2 Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Konsequenzziehung innerhalb der Patientensubpopulation „CU“ der „Fallgruppe“

Im Folgenden sollen die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Patientensubpopulation mit und der Patientensubpopulation ohne Konsequenzziehung diskutiert werden.

Signifikante Einflussfaktoren auf eine Konsequenzziehung bei Patienten mit CU nach der univariaten Analyse waren das weibliche Geschlecht ($p = 0,010$), die Höhe des Calprotectins ($p = 0,000$), die CRP-Konzentration ($p = 0,019$) sowie ein jüngeres Alter ($p = 0,040$; s. Tabelle 18). Um Störvariablen auszuschließen wurde nach der univariaten eine multivariate Analyse durchgeführt. Nach dieser zeigten sich weiterhin das weibliche Geschlecht ($p = 0,006$) und die Höhe des Calprotectins ($p = 0,020$) als signifikante Einflussfaktoren (s. Tabelle 18).

Im Vergleich zu MC hatte bei Patienten mit CU die Höhe des Calprotectins auch nach der multivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung, ob eine Konsequenz gezogen wurde oder nicht. Die Chance auf eine Konsequenzziehung war jedoch bei Patienten mit hohen Calprotectin-Werten lediglich um den Faktor 1,003 im Vergleich zu Patienten mit niedrigen Werten erhöht (OR = 1,003; 95 %-KI = 1,001–1,006). Somit scheint der Einfluss des Calprotectins signifikant, aber nicht sehr stark ausgeprägt zu sein. Eine Überlegenheit der Aussagekraft des Calprotectins bei CU im Vergleich zu MC wird auch durch aktuelle Literatur belegt (Costa et al. 2005; Lin et al. 2014; Mosli et al. 2015; Rokkas et al. 2018). Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 erwähnt, wurde in vielen Publikationen eine starke Korrelation des Calprotectins mit endoskopischen Scores für CU nachgewiesen (D'Haens et al. 2012; Schoepfer et al. 2013; Lin et al. 2015; Fluxá et al. 2017; Lee et al. 2017). Diese Korrelation scheint bei CU stärker ausgeprägt zu sein als bei MC (D'Haens et al. 2012; Lin et al. 2015). Ferner kann die Höhe des Calprotectins Rückfälle und mukosale Heilung voraussagen und zwischen milder, moderater und schwerer Aktivität unterscheiden (Tibble et al. 2000b; Costa et al. 2005; Xiang et al. 2008; Lee et al. 2017). Zudem liefert Calprotectin eine Aussage über ein mögliches Therapieansprechen (Sandborn et al. 2016). Dass der Einfluss des Calprotectins jedoch nur gering zu sein scheint, konnten auch Derwa et al. (2018) in ihrer Studie nachweisen. Dort hatte ein Calprotectin-Wert $\geq 250 \mu\text{g/g}$ lediglich nach der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf angeordnete Untersuchungen und Therapieeskalationen bei Patienten mit CU ($p = 0,01$), nicht jedoch nach der multivariaten Analyse (OR = 2,06; 95 %-KI = 0,60–7,13). Einflussfaktoren nach der multivariaten Analyse waren ein Simple Clinical Colitis Activity Index ≥ 5 und ein nach Patientenselbsteinschätzung vorliegender Krankheitsschub (Derwa et al. 2018).

Darüber hinaus hatte in dieser Arbeit das weibliche Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf eine Konsequenzziehung, sowohl nach der univariaten als auch nach der multivariaten Analyse. Frauen hatten eine um den Faktor 6,402 erhöhte Chance, dass bei ihnen eine Konsequenz gezogen wurde im Vergleich zu Männern (OR = 6,402; 95 %-KI = 1,707–24,008).

In der Studie von Derwa et al. (2018) hingegen war das weibliche Geschlecht bei Patienten mit CU nicht mit einer erhöhten Anzahl an Konsequenzen assoziiert ($p = 0,26$) (Derwa et al. 2018). In der IBSEN-Studie jedoch wurde festgestellt, dass ein weibliches Geschlecht ein Risikofaktor für das Auftreten eines Rückfalls ist (Henriksen et al. 2006). Dieses ist ein möglicher Grund, weshalb Ärzte der UMG bei Frauen häufiger und ggf. früher eine Konsequenz zogen als bei Männern.

Lediglich nach der univariaten Analyse hatte auch ein jüngeres Alter einen Einfluss auf Konsequenzziehungen. Viele Studien konnten bereits nachweisen, dass ein jüngeres Alter mit einem schwerwiegenden Verlauf assoziiert ist. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 16 Jahre oder jünger waren, haben ein erhöhtes Risiko für ein plötzliches Auftreten schwerer Symptome, Komplikationen und Kolonkarzinome (Silverberg et al. 2005). Zudem weisen junge Patienten einen vermehrten Gebrauch an Immunmodulatoren auf (Barreiro-de Acosta et al. 2010). Außerdem leiden sie bei Diagnose häufiger als ältere Patienten unter einer Pankolitis und haben folglich einen höheren Bedarf an Steroiden und Operationen (Tarrant et al. 2008; Romberg-Camps et al. 2009). Ein jüngeres Alter stellt darüber hinaus einen Risikofaktor für das Auftreten von Rückfällen dar (Henriksen et al. 2006). All diese Ergebnisse könnten ein möglicher Grund sein, weshalb auch das Alter einen signifikanten Einfluss zu haben scheint.

Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor auf klinische Entscheidungen war die Höhe des CRP. Eine Signifikanz bestand allerdings ausschließlich nach der univariaten Analyse. Das CRP ist ein allgemeiner Entzündungsmarker und gibt einen ersten Eindruck über eine mögliche Entzündung im Darm (Vermeire et al. 2005; Iskandar und Ciorba 2012). Außerdem konnte in einer Studie herausgearbeitet werden, dass die CRP-Konzentration bei aktiven CU-Patienten signifikant höher ist als bei inaktiven CU-Patienten (Xiang et al. 2008). Daher spielt es möglicherweise auch bei der Entscheidungsfindung im klinischen Alltag eine Rolle. Jedoch ist die Aussagekraft des CRP bei Patienten mit CU im Vergleich zu Patienten mit MC, wie bereits in Abschnitt 4.3.2 erwähnt, eingeschränkt (Solem et al. 2005; Vermeire et al. 2006; Dignass et al. 2012). Auch in dieser Arbeit war eine erhöhte CRP-Konzentration bei MC-Patienten mit einer signifikant erhöhten Anzahl an Konsequenzen assoziiert (nach der uni- und multivariaten Analyse), bei CU-Patienten jedoch lediglich nach der univariaten Analyse.

Es nahmen in dieser Studie demnach viele Faktoren Einfluss auf eine klinische Entscheidung bei Patienten mit CU, und eine Herauskristallisierung eines einzelnen Faktors war kaum möglich. Festgehalten werden kann jedoch, dass positive Calprotectin-Werte zu signifikant mehr Konsequenzen führten als negative Werte.

4.5 Diskussion der sekundären Fragestellung

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der sekundären Fragestellung diskutiert und in den Kontext aktueller Literatur eingeordnet werden, zunächst für MC und anschließend für CU.

Bereits in Tabelle 15 wurde ersichtlich, dass aktive MC-Patienten sowohl nach der univariaten ($p = 0,030$) als auch nach der multivariaten Analyse ($p = 0,021$) signifikant häufiger Calprotectin-Werte > 250 mg/kg aufwiesen als Patienten in Remission. Eine klinische Aktivität scheint in dieser Arbeit demnach mit positiven Calprotectin-Werten assoziiert zu sein. In einem nächsten Schritt wurde zusätzlich eine Korrelationsanalyse für den mHBI und die Höhe des Calprotectins durchgeführt. Diese konnte die ersten Ergebnisse nicht bestätigen. Es konnte zwar eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($p = 0,029$), der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug jedoch lediglich 0,185. Aktuelle Studien, welche die Korrelation zwischen dem mHBI und Calprotectin analysierten, existieren nach derzeitigem Wissensstand nicht. Es liegen lediglich Studien vor, welche die Korrelation zwischen dem HBI und Calprotectin untersuchten. D'Haens et al. (2012) und Ricanek et al. (2011) konnten in ihren Studien keine signifikante Korrelation zwischen dem HBI und Calprotectin nachweisen ($r = 0,116$; $p = 0,290$ und $p = 0,5$) (Ricanek et al. 2011; D'Haens et al. 2012). In den Studien von Lamb et al. (2009) und Tibble et al. (2000a) jedoch konnte eine signifikante Korrelation gezeigt werden ($r = 0,53$; $p < 0,001$ und $r = 0,37$; $p < 0,05$) (Tibble et al. 2000a; Lamb et al. 2009).

Wie bereits bei MC wiesen aktive CU-Patienten signifikant häufiger Calprotectin-Werte > 250 mg/kg auf als Patienten in Remission. Die Ergebnisse waren sowohl nach der univariaten ($p = 0,005$) als auch nach der multivariaten Analyse ($p = 0,009$) signifikant (s. Tabelle 18). Den Signifikanzen nach zu urteilen, bestand zwischen dem pMS und Calprotectin ein stärkerer Zusammenhang als zwischen dem mHBI und Calprotectin. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman konnte das Ergebnis bestätigen, dass die Korrelation zwischen dem pMS und Calprotectin bei CU ($r = 0,352$; $p = 0,002$) stärker ausgeprägt war als die Korrelation bei MC. Zu diesem Schluss kamen auch D'Haens et al. (2012). In ihrer Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen Calprotectin und dem MS nachgewiesen werden ($r = 0,561$; $p < 0,001$), eine signifikante Korrelation zwischen Calprotectin und dem HBI jedoch nicht ($r = 0,116$; $p = 0,290$) (D'Haens et al. 2012). Zudem konnte in weiteren Studien eine signifikante Korrelation zwischen Calprotectin und dem pMS ($r = 0,423$ und $r = 0,428$; $p < 0,001$ und $r = 0,548$; $p < 0,001$ und $r = 0,541$; $p = 0,000$) gezeigt werden (Fluxá et al. 2017; Lee et al. 2017; Urushikubo et al. 2018; Lee et al. 2019). Darüber hinaus sagt

Calprotectin (Cut-off-Wert = 322,5 mg/kg) mit einer Sensitivität von 62,8 % und einer Spezifität von 82,1 % einen pMS > 1 und somit eine aktive Erkrankung voraus (Kim et al. 2018). Diese Arbeit konnte zeigen, dass sowohl der mHBI für MC als auch der pMS für CU eine gute Maßnahme darstellen, um einen ersten Eindruck über eine mögliche Aktivität zu erhalten. Jedoch kann weder der mHBI noch der pMS die Erhebung des Calprotectins ersetzen. Eine alleinige Bestimmung der klinischen Aktivitäts-Scores scheint somit nicht sinnvoll.

4.6 Stärken der Arbeit

Nach derzeitigem Wissensstand ist diese Arbeit die einzige dieser Art, welche den Einfluss von fäkalem Calprotectin auf klinische Entscheidungen bei Patienten mit MC und CU untersuchte.

Bei einem sehr großen Anteil an Studien ähnlicher Art wurde keine Analyse getrennt für MC und CU durchgeführt, sondern ausschließlich eine Analyse für beide Erkrankungen gemeinsam (Huang et al. 2015; Abej et al. 2016; Rosenfeld et al. 2016; El-Matary et al. 2017; Motaganahalli et al. 2019). Lediglich eine Studie von Derwa et al. (2018) führte ihre Analysen getrennt für MC und CU durch (Derwa et al. 2018). Es ist allerdings zu betonen, dass es sich bei MC und CU um verschiedene Erkrankungen handelt. Beide Erkrankungen bedürfen einer individuellen Behandlung, sowohl medikamentös als auch operativ (Carter et al. 2004; Feuerstein und Cheifetz 2014, 2017). Außerdem unterscheiden sich beide Erkrankungen hinsichtlich der Höhe des Calprotectins, wie bereits in Abbildung 5 ersichtlich. Diese Erkenntnis wird durch andere Studien bestätigt (D'Haens et al. 2012; Lin et al. 2015). Wie sich nach der Analyse herausstellte, war es eine gute Entscheidung, beide Erkrankungen zu trennen, da sich einige Unterschiede in den Ergebnissen zeigten.

Des Weiteren wurden in dieser Arbeit nicht nur die Konsequenzen „Endoskopie“ und „medikamentöse Änderung“ erfasst, wie in anderen Studien (Huang et al. 2015; Abej et al. 2016; Rosenfeld et al. 2016; El-Matary et al. 2017; Derwa et al. 2018; Motaganahalli et al. 2019), sondern auch die Konsequenzen „Sonografie“ und „erneute Calprotectin-Bestimmung“. Auch diese beiden Konsequenzen spielen im klinischen Alltag eine wichtige Rolle in der Behandlung von CED-Patienten, wie bereits weiter oben erwähnt.

Ein weiterer Punkt ist, dass in dieser Arbeit nicht nur der Einfluss von fäkalem Calprotectin auf klinische Entscheidungen untersucht wurde, sondern auch der Einfluss weiterer Faktoren wie beispielsweise des Alters, des Geschlechts, der Montreal-Klassifikation, der CRP-Konzentration und der Thrombozytenzahl.

Diese Arbeit gehört zudem zu einer der wenigen, in welcher neben einer univariaten Analyse der einzelnen Faktoren auch eine multivariate Analyse durchgeführt wurde. Lediglich eine weitere Studie nahm sowohl eine uni- als auch eine multivariate Analyse vor (Derwa et al. 2018). Die multivariate Analyse ist besonders wichtig, um Störvariablen auszuschließen und die Anzahl der Variablen auf eine limitierte Anzahl wichtiger Einflussfaktoren zu begrenzen. Zudem existieren bislang lediglich zwei weitere Studien, welche die Anzahl an Konsequenzen vor einer Calprotectin-Bestimmung mit der Anzahl an Konsequenzen nach einer Calprotectin-Bestimmung miteinander verglichen (Huang et al. 2015; Rosenfeld et al. 2016). Diese Arbeit ist jedoch die Einzige, welche eine Patientengruppe mit mindestens einer Calprotectin-Bestimmung in einem bestimmten Zeitraum mit einer anderen Gruppe verglich, bei der im selben Zeitraum keine Calprotectin-Bestimmung veranlasst worden war.

Sieben Patienten schickten ihre Stuhlprobe mehr als einen Monat nach ihrem Termin in der UMG zu dem Labor. Um den Zeitraum zwischen dem ersten Kontrolltermin und dem Datum der Calprotectin-Bestimmung möglichst kurz zu halten und um die Aussagekraft dieser Arbeit zu erhöhen, wurden diese sieben Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Es wurden folglich nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen der Zeitraum zwischen dem ersten Kontrolltermin und der Calprotectin-Bestimmung weniger als einen Monat betrug.

Zudem ist diese Arbeit einzigartig hinsichtlich der Korrelationsanalyse zwischen der Höhe des Calprotectins und dem mHBI. Andere Studien untersuchten bisher lediglich die Korrelation zwischen dem HBI und Calprotectin (Tibble et al. 2000a; Lamb et al. 2009; Ricanek et al. 2011; D'Haens et al. 2012). Für den HBI ist bei jedem Patienten eine Testung der abdominalen Resistenz erforderlich (Harvey und Bradshaw 1980). Da im retrospektiven Studiendesign eine Einschätzung der abdominalen Resistenz nicht für alle Studienpatienten möglich gewesen wäre, wäre eine Berechnung des HBI in vielen Fällen nicht umsetzbar gewesen. Der mHBI jedoch kann auch in retrospektiven Studien erhoben werden und gibt einen guten Überblick über den klinischen Aktivitätsstatus des Patienten.

4.7 Limitationen der Arbeit

Diese Arbeit weist jedoch auch einige Limitationen auf, die nachfolgend Erwähnung finden. Einen ersten möglichen Kritikpunkt stellt das retrospektive Studiendesign dar. Mögliche systematische Fehlerquellen können bei retrospektivem Studiendesign der Selektionsfehler, der Informationsfehler und der Störfaktor sein. Der Selektionsfehler wurde in dieser Studie durch eine Analyse der Strukturmerkmale der einzelnen Subpopulationen minimiert. Der Informationsfehler konnte reduziert werden, indem fast alle Daten aus standardisierten

Dokumenten (CED-Anamnesebögen) erhoben wurden. Außerdem wurden alle erhobenen Laborwerte nach standardisierten Verfahren und stets im selben Labor ermittelt. Durch die Erhebung aller relevanten Parameter, den Ausschluss von fehlenden Daten, die Analyse von Kovariablen und die Durchführung von multivariaten Analysen konnten Störfaktoren minimiert werden.

Kritisch reflektiert werden sollten weiterhin die zum Teil relativ kleinen Fallzahlen, welche durch die Trennung der Erkrankungen MC und CU entstanden sind. Diese Fallzahlen sind jedoch mit anderen Studien dieser Art vergleichbar (Huang et al. 2015; El-Matary et al. 2017).

Um eine möglichst große Studienpopulation zu erhalten und um eine Trennung zwischen MC und CU zu ermöglichen, wurden in dieser Arbeit Aktivität und Remission anhand der klinischen Aktivitäts-Scores bestimmt (mHBI für MC und pMS für CU). Dieses war im retrospektiven Studiendesign für alle Patienten möglich. Eine Einschätzung anhand von endoskopischen Scores wäre allerdings genauer gewesen.

Eine weitere Limitation besteht in den Zeiträumen zwischen dem ersten und dem zweiten Kontrolltermin. Dadurch, dass bei einigen Patienten der Zeitraum zwischen dem ersten und dem zweiten Kontrolltermin relativ lang war und somit auch der Abstand zwischen dem Datum der Calprotectin-Bestimmung und dem Datum des zweiten Kontrolltermins, ist es schwierig einzuschätzen, wie groß der Einfluss des Calprotectins auf die Konsequenzziehungen wirklich war. Um die Studienpopulation möglichst groß zu halten, wurde an dieser Stelle jedoch kein zeitliches Limit festgelegt.

All diese Punkte müssen bei der Betrachtung der Ergebnisse bedacht werden und führen ggf. zu Einschränkungen in der Auswertung.

4.8 Ausblick

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Bestimmung von fäkalem Calprotectin bei der Behandlung von CED-Patienten im klinischen Alltag angekommen ist und Ärzte der UMG großes Vertrauen in die Bestimmung haben.

Positive Calprotectin-Werte führten in dieser Arbeit zu signifikant mehr Konsequenzziehungen als negative Werte, sowohl bei MC als auch bei CU. Allerdings wurde auch bei negativen Calprotectin-Werten in vielen Fällen eine Konsequenz gezogen. Die Festlegung auf einen bestimmten Cut-off-Wert gestaltet sich somit weiterhin schwierig. Hierzu bedarf es weiterer Studien. Eine Festlegung auf einen Cut-off-Wert von 250 mg/kg scheint noch nicht optimal zu sein.

Weiterhin hatten hohe Calprotectin-Werte, sowohl bei MC als auch bei CU, Einfluss auf klinische Entscheidungen. Der Calprotectin-Wert war jedoch nicht allein ausschlaggebend für eine Konsequenzziehung. Auch andere Faktoren schienen eine entscheidende Rolle zu spielen. Eine Bewertung des Calprotectin-Wertes im klinischen Kontext jedes einzelnen Patienten ist somit wichtig und sollte von Ärzten beachtet werden.

Um die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit zu verifizieren, sind weitere Studien notwendig. Hierbei sollte es sich bestenfalls um randomisierte prospektive Studien handeln. Da diese Studie für die Subpopulationen „MC“ und „CU“ und auch für die Subpopulation „Kontrollgruppe“ ein relativ kleines Patientenkollektiv aufweist, ist es zudem notwendig, größere Studien durchzuführen. Bei zukünftigen Studien sollte weiterhin darauf geachtet werden, dass die Abstände zwischen dem ersten und dem zweiten Kontrolltermin für alle Patienten möglichst identisch gehalten werden. Ein Vorschlag wäre beispielsweise alle Patienten in einem dreimonatigen Abstand erneut einzubestellen. Darüber hinaus wäre es sinnvoll, die behandelnden Ärzte darum zu bitten, nach dem zweiten Kontrolltermin einen standardisierten Fragebogen über die Faktoren auszufüllen, welche die Entscheidung über ggf. gezogene Konsequenzen beeinflussten. Zudem wäre in zukünftigen Studien eine Einschätzung der Aktivität anhand von endoskopischen Scores der Einschätzung anhand von klinischen Scores vorzuziehen.

5 Zusammenfassung

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, der Fragestellung nachzugehen, ob sich durch die Bestimmung von fäkalem Calprotectin bei Patienten mit MC bzw. CU die Anzahl an medikamentösen Entscheidungen, endoskopischen und sonografischen Untersuchungen sowie erneuten Calprotectin-Bestimmungen verändert hat. Dafür wurden 254 Patienten mit MC bzw. CU in die Studie eingeschlossen, die für regelmäßige Nachsorgebehandlungen bzw. stationäre Aufenthalte in der Klinik für Gastroenterologie der UMG vorstellig waren. Die Daten der 254 eingeschlossenen Patienten wurden retrospektiv analysiert.

Zunächst erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne Calprotectin-Bestimmung. Es konnte herausgestellt werden, dass bei Patienten mit einer Calprotectin-Bestimmung signifikant mehr Konsequenzen im Verlauf gezogen wurden als bei Patienten ohne Calprotectin-Bestimmung ($p = 0,000$). Darüber hinaus wurden bei Vorlage eines Calprotectin-Wertes signifikant mehr medikamentöse Änderungen ($p = 0,009$) vorgenommen und Endoskopien ($p = 0,007$) sowie Sonografien ($p = 0,020$) durchgeführt.

Anschließend erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten mit MC und Patienten mit CU. Dieser ergab keine Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an Konsequenzziehungen.

In einem nächsten Schritt erfolgte eine Analyse aller Patienten mit MC. Es konnte gezeigt werden, dass bei MC-Patienten mit positiven Calprotectin-Werten (> 250 mg/kg) sowohl nach der univariaten ($p = 0,002$) als auch nach der multivariaten Analyse ($p = 0,003$) signifikant mehr Konsequenzen gezogen wurden als bei Patienten mit negativen Werten (≤ 250 mg/kg). Zudem wurden signifikant mehr Endoskopien ($p = 0,001$), Sonografien ($p = 0,014$) und erneute Calprotectin-Bestimmungen ($p = 0,021$) durchgeführt. Ein signifikanter Anstieg an medikamentösen Änderungen konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,082$). Eine weitere Analyse konnte darlegen, dass eine Konsequenzziehung lediglich nach der univariaten Analyse ($p = 0,002$) mit hohen Calprotectin-Werten assoziiert war, jedoch nicht nach der multivariaten Analyse ($p = 0,180$). Nach der multivariaten Analyse war eine Konsequenzziehung lediglich mit einem Alter bei Diagnosestellung > 16 Jahre ($p = 0,035$) und mit hohen CRP-Konzentrationen ($p = 0,046$) vergesellschaftet.

Anschließend erfolgte eine Analyse aller Patienten mit CU. Bei CU-Patienten mit positiven Calprotectin-Werten wurden ebenfalls signifikant mehr Konsequenzen gezogen als bei Patienten mit negativen Werten. Die Signifikanz dieses Zusammenhangs konnte sowohl nach der univariaten ($p = 0,002$) als auch nach der multivariaten Analyse ($p = 0,024$) bestätigt werden. Des Weiteren wurden bei positiven Calprotectin-Werten mehr medikamentöse

Änderungen vorgenommen ($p = 0,002$) und mehr Sonografien ($p = 0,030$) sowie erneute Calprotectin-Bestimmungen ($p = 0,009$) durchgeführt. Signifikant mehr Endoskopien wurden nicht veranlasst ($p = 0,622$). Eine Konsequenzziehung war bei Patienten mit CU sowohl nach der univariaten ($p = 0,000$) als auch nach der multivariaten Analyse ($p = 0,020$) mit hohen Calprotectin-Werten assoziiert. Ferner schien das weibliche Geschlecht einen bedeutenden Einfluss auf eine Konsequenzziehung zu haben ($p = 0,006$).

Sekundäres Ziel der Arbeit war die Klärung der Korrelation zwischen der Höhe des fäkalen Calprotectins und der Höhe der klinischen Aktivitäts-Scores mHBI und pMS. Dazu wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Sowohl für den mHBI ($r = 0,185$; $p = 0,029$) als auch für den pMS ($r = 0,352$; $p = 0,002$) konnte eine signifikante Korrelation mit fäkalem Calprotectin nachgewiesen werden. Die Korrelation war jedoch nur gering bis mäßig stark ausgeprägt. Die Bestimmung klinischer Aktivitäts-Scores kann somit eine Bestimmung von fäkalem Calprotectin nicht ersetzen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch die Bestimmung von fäkalem Calprotectin bei Patienten mit MC und CU mehr klinische Entscheidungen getroffen wurden. Außerdem führten Calprotectin-Werte > 250 mg/kg zu mehr Konsequenzen als Werte ≤ 250 mg/kg. Der Einfluss von Calprotectin auf die Entscheidungsfindung schien allerdings bei Patienten mit CU stärker ausgeprägt zu sein als bei Patienten mit MC. Darüber hinaus zeigten andere Parameter wie das Alter, das Geschlecht und die CRP-Konzentration ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf klinische Entscheidungen. Eine Bewertung des fäkalen Calprotectins im klinischen Kontext des Patienten ist somit wichtig.

6 Literaturverzeichnis

Abej E, El-Matary W, Singh H, Bernstein CN (2016): The Utility of Fecal Calprotectin in the Real-World Clinical Care of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016, 2483261

Amati L, Passeri ME, Selicato F, Mastronardi ML, Penna A, Jirillo E, Covelli V (2006): New Insights into the Biological and Clinical Significance of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 28, 665–681

Annaházi A, Molnár T (2015): Optimal Endpoint of Therapy in IBD: An Update on Factors Determining a Successful Drug Withdrawal. *Gastroenterol Res Pract* 2015, 832395

Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, Lago P, Echarri A, Cotter J, Pereira S, Gonçalves R, Lorenzo A, Carvalho L et al. (2010): Ulcerative Colitis in Northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 16, 1227–1238

Benítez JM, García-Sánchez V (2015): Faecal calprotectin: Management in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 6, 203–209

Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, Seidman EG (2015): Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 29, 369–372

Caccaro R, Angriman I, D'Inca R (2016): Relevance of fecal calprotectin and lactoferrin in the post-operative management of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Surg* 8, 193–201

Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP (2004): Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 53, V1–V16

Chen JM, Liu T, Gao S, Tong XD, Deng FH, Nie B (2017): Efficacy of noninvasive evaluations in monitoring inflammatory bowel disease activity: A prospective study in China. *World J Gastroenterol* 23, 8235–8247

Choi JH, Kim ES, Cho KB, Park KS, Lee YJ, Lee SM, Kang YJ, Jang BI, Kim KO (2015): Old Age at Diagnosis Is Associated With Favorable Outcomes in Korean Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Intest Res* 13, 60–67

Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, Danalioglu A, Novacek G, Armuzzi A, Hébuterne X et al. (2017): Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 390, 2779–2789

Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, Ricchiuti A, Marchi S, Bottai M (2005): Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 54, 364–368

- D'Angelo F, Felley C, Frossard JL (2017): Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion* 95, 293–301
- De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, Vandervoort JG, Noman M, Dewit O, D'Haens GR, Franchimont D, Baert FJ, Torp RA et al. (2013): Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 19, 2111–2117
- Derwa Y, Williams CJM, Sood R, Mumtaz S, Bholah MH, Selinger CP, Hamlin PJ, Ford AC, Gracie DJ (2018): Factors affecting clinical decision-making in inflammatory bowel disease and the role of point-of-care calprotectin. *Therap Adv Gastroenterol* 11, 1–18
- D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J et al. (2007): A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 132, 763–786
- D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G et al. (2012): Fecal Calprotectin is a Surrogate Marker for Endoscopic Lesions in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 18, 2218–2224
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S et al. (2012): Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 6, 965–990
- D'Inca R, Caccaro R (2014): Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician. *Clin Exp Gastroenterol* 7, 151–161
- El-Matary W, Abej E, Deora V, Singh H, Bernstein CN (2017): Impact of Fecal Calprotectin Measurement on Decision-making in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr* 5, 7
- Fagerhol MK, Dale I, Anderson T (1980): Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1). *Scand J Haematol* 24, 393–398
- Feuerstein JD, Cheifetz AS (2014): Ulcerative Colitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 89, 1553–1563
- Feuerstein JD, Cheifetz AS (2017): Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 92, 1088–1103
- Fluxá D, Simian D, Flores L, Ibáñez P, Lubascher J, Figueroa C, Kronberg U, Pizarro G, Castro M, Piottante A et al. (2017): Clinical, endoscopic and histological correlation and measures of association in ulcerative colitis. *J Dig Dis* 18, 634–641
- Freeman HJ (2007): Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients. *Can J Gastroenterol Hepatol* 21, 363–366

Galgut BJ, Lemberg DA, Day AS, Leach ST (2018): The Value of Fecal Markers in Predicting Relapse in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Pediatr* 5, 292

Gecse KB, Brandse JF, van Wilpe S, Löwenberg M, Ponsioen C, van den Brink G, D'Haens G (2015): Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 50, 841–847

Harvey RF, Bradshaw JM (1980): A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1, 514

Heida A, Park KT, van Rheenen PF (2017): Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis* 23, 894–902

Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevoid Ø, Schulz T, Vatn MH, Moum B (2006): Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 12, 543–550

Hofer B, Böttger T, Hernandez-Richter T, Seifert JK, Junginger T (2001): The impact of clinical types of disease manifestation on the risk of early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Hepato-gastroenterology* 48, 152–155

Huang VW, Prosser C, Kroeker KI, Wang H, Shalapay C, Dhami N, Fedorak DK, Halloran B, Dieleman LA, Goodman KJ et al. (2015): Knowledge of Fecal Calprotectin and Infliximab Trough Levels Alters Clinical Decision-making for IBD Outpatients on Maintenance Infliximab Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 21, 1359–1367

Husebye E, Tøn H, Johne B (2001): Biological Variability of Fecal Calprotectin in Patients Referred for Colonoscopy Without Colonic Inflammation Or Neoplasm. *Am J Gastroenterol* 96, 2683–2687

IBD Clinic (2016a): Modified Harvey Bradshaw Index Assessment for Crohn's Disease Activity. Version 1; IBD unit. University of Alberta. http://www.ibdclinic.ca/media/uploads/harvey_bradshaw_index_09_2016.pdf, Zugriff am 15.01.2019

IBD Clinic (2016b): Partial Mayo Scoring Index Assessment for Ulcerative Colitis Activity. Version 1; IBD unit. University of Alberta. http://www.ibdclinic.ca/media/uploads/partial_mayo_09_2016.pdf, Zugriff am 15.01.2019

Iskandar HN, Ciorba MA (2012): Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res* 159, 313–325

Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Shama Y, Anderson CA et al. (2012): Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491, 119–124

Kim DJ, Jeoun YM, Lee DW, Koo JS, Lee SW (2018): Usefulness of fecal immunochemical test and fecal calprotectin for detection of active ulcerative colitis. *Intest Res* 16, 563–570

- Klag T, Stange EF, Wehkamp J (2014): Labordiagnostik bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, einschließlich Blut- und Stuhldiagnostik. *Gastroenterologe* **2**, 117–126
- Kostas A, Siakavellas SI, Kosmidis C, Takou A, Nikou J, Maropoulos G, Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV, Papaconstantinou I, Bamias G (2017): Fecal calprotectin measurement is a marker of short-term clinical outcome and presence of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* **23**, 7387–7396
- Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengießer K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A et al. (2018): Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* **56**, 1087–1169
- Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J et al. (2009): Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* **15**, 3504–3510
- Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, Mansfield JC (2009): Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* **96**, 663–674
- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ (2008): Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* **103**, 162–169
- Lee SH, Kim MJ, Chang K, Song EM, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ et al. (2017): Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* **17**, 110
- Lee YW, Lee KM, Lee JM, Chung YY, Kim DB, Kim YJ, Chung WC, Paik CN (2019): The usefulness of fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Korean J Intern Med* **34**, 72–80
- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH (2008): Use of the Noninvasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* **14**, 1660–1666
- Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B (2014): Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis* **20**, 1407–1415

Lin WC, Wong JM, Tung CC, Lin CP, Chou JW, Wang HY, Shieh MJ, Chang CH, Liu HH, Wei SC (2015): Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 21, 13566–13573

Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG (2015): C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 110, 802–819

Motaganahalli S, Beswick L, Con D, van Langenberg DR (2019): Faecal calprotectin delivers on convenience, cost reduction and clinical decision making in inflammatory bowel disease: a real world cohort study. *Intern Med J* 49, 94–100

Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Di Fluri G, Albano E, Tapete G, Costa F (2018): From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol* 24, 3681–3694

Naismith GD, Smith LA, Barry SJ, Munro JI, Laird S, Rankin K, Morris AJ, Winter JW, Gaya DR (2013): A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 37, 613–621

Nemetz A, Molnár T, Zágoni T, Kovács A, Tulassay Z, Nagy F, Salvador Peña A (2003): Phenotypes defined by the "Vienna Classification" in 100 Hungarian patients with Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 95, 533–538

Öztürk ZA, Dag MS, Kuyumcu ME, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, Aydinli M, Kadayifci A, Kepekci Y (2013): Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17, 334–341

Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, Mendoza JL, Paredes JM, Quiroga S, Ripollés T et al. (2011): Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 34, 125–145

Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Milheller P, Feagan B, D'Haens G, Marteau P, Reinisch W, Sturm A et al. (2013): Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *J Crohns Colitis* 7, 653–669

Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S, Sampietro G, Foschi D, Gallus S (2010): Are Colonoscopy and Bowel Ultrasound Useful for Assessing Response to Short-Term Therapy and Predicting Disease Outcome of Moderate-to-Severe Forms of Ulcerative Colitis?: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 105, 1150–1157

Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, Colombel JF, Hanauer SB, Rycroft B (2016): Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14, 348–354

- Podolsky DK (2002): Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347, 417–429
- Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM (1996): Crohn's disease: Influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 111, 580–586
- Prager M, Büning C (2014): Klinik, CRP, Calprotectin, MRT oder Endoskopie? Strategien zur sinnvollen Therapieüberwachung bei CED. *Coloproctology* 36, 250–258
- Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W et al. (2014): Aktualisierte S3-Leitlinie -"Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014. *Z Gastroenterol* 52, 1431–1484
- Quezada SM, Steinberger EK, Cross RK (2013): Association of age at diagnosis and Crohn's disease phenotype. *Age Ageing* 42, 102–106
- R-Biopharm AG (2017): RIDASCREEN® Calprotectin. <https://clinical.r-biopharm.com/wp-content/uploads/sites/3/2012/06/g09036ridascreen-calprotectin2017-03-30-dt.pdf>, Zugriff am 15.01.2019
- Reenaers C, Bossuyt P, Hindryckx P, Vanpoucke H, Cremer A, Baert F (2018): Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical practice. *United European Gastroenterol J* 6, 1117–1125
- Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, Sponheim J, Holme O, Høie O, Rydning A, Vatn MH (2011): Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 46, 1081–1091
- Rogler G, Aldeguer X, Kruis W, Lasson A, Mittmann U, Nally K, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Vatn M, Vavricka S et al. (2013): Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: Expert clinical opinion. *J Crohns Colitis* 7, 670–677
- Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE (2018): Fecal Calprotectin in Assessing Inflammatory Bowel Disease Endoscopic Activity: a Diagnostic Accuracy Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 27, 299–306
- Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, Van Deursen C, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG et al. (2009): Influence of Phenotype at Diagnosis and of Other Potential Prognostic Factors on the Course of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 104, 371–383
- Rosenfeld G, Greenup AJ, Round A, Takach O, Halparin L, Saadeddin A, Ho JK, Lee T, Enns R, Bressler B (2016): FOCUS: Future of fecal calprotectin utility study in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 22, 8211–8218

- Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK (1999): Correlation between Faecal Excretion of Indium-111-Labelled Granulocytes and Calprotectin, a Granulocyte Marker Protein, in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol* 34, 50–54
- Ryan JD, Silverberg MS, Xu W, Graff LA, Targownik LE, Walker JR, Carr R, Clara I, Miller N, Rogala L et al. (2013): Predicting complicated Crohn's disease and surgery: phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 38, 274–283
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, Present DH, Rutgeerts P, Schölmerich J, Stange EF et al. (2002): A Review of Activity Indices and Efficacy Endpoints for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults with Crohn's Disease. *Gastroenterology* 122, 512–530
- Sandborn WJ, Panés J, Zhang H, Yu D, Niezychowski W, Su C (2016): Correlation Between Concentrations of Fecal Calprotectin and Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis in a Phase 2 Trial. *Gastroenterology* 150, 96–102
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF (2006): The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 55, 749–753
- Saverymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB (1986): Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 27, 809–813
- Schäfer BW, Wicki R, Engelkamp D, Mattei MG, Heizmann CW (1995): Isolation of a YAC Clone Covering a Cluster of Nine S100 Genes on Human Chromosome 1q21: Rationale for a New Nomenclature of the S100 Calcium-Binding Protein Family. *Genomics* 25, 638–643
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F (2010): Fecal Calprotectin Correlates More Closely With the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 105, 162–169
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, Schmidt C, Trummel M, Pittet V, Vavricka SR (2013): Fecal Calprotectin More Accurately Reflects Endoscopic Activity of Ulcerative Colitis than the Lichtiger Index, C-reactive Protein, Platelets, Hemoglobin, and Blood Leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 19, 332–341
- Siğirci A, Baysal T, Kutlu R, Aladağ M, Saraç K, Harputluoğlu H (2001): Doppler sonography of the inferior and superior mesenteric arteries in ulcerative colitis. *J Clin Ultrasound* 29, 130–139
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K et al. (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, 5A–36A
- Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M (2008a): Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 28, 1221–1229

Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M (2008b): Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 14, 40–46

Sipponen T, Kolho KL (2015): Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 50, 74–80

Smith LA, Gaya DR (2012): Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 18, 6782–6789

Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I (2007): Clinical Course in Crohn's Disease: Results of a Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5, 1430–1438

Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ (2005): Correlation of C-Reactive Protein with Clinical, Endoscopic, Histologic, and Radiographic Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 11, 707–712

Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, van der Wouden EJ, Dijkstra G, Weersma RK (2014): Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 20, 15374–15381

Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Geary RB (2008): Perianal Disease Predicts Changes in Crohn's Disease Phenotype-Results of a Population-Based Study of Inflammatory Bowel Disease Phenotype. *Am J Gastroenterol* 103, 3082–3093

Tham YS, Yung DE, Fay S, Yamamoto T, Ben-Horin S, Eliakim R, Koulaouzidis A, Kopylov U (2018): Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 11, 1–12

Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV (2010): Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology* 139, 1147–1155

Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I (2000a): A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 47, 506–513

Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I (2000b): Surrogate Markers of Intestinal Inflammation Are Predictive of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 119, 15–22

Urushikubo J, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki K, Akasaka R, Sato K, Toya Y, Asakura K, Gonai T, Sugai T et al. (2018): Practical fecal calprotectin cut-off value for Japanese patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 24, 4384–4392

- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E et al. (2010): The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 4, 7–27
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2005): The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2, 580–586
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2006): Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 55, 426–431
- Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P (2010): Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8, 357–363
- Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M (2008): Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14, 5584–5589
- Waterman M, Chayut D, Kaplan M, Chowers Y (2016): Tu1971 Fecal Calprotectin Correlates Well With Extent of Active Endoscopic Inflammation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 150, S993–S994
- Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Leach S, Gorelik A, Liew D, Prideaux L et al. (2015): Measurement of Fecal Calprotectin Improves Monitoring and Detection of Recurrence of Crohn's Disease After Surgery. *Gastroenterology* 148, 938–947
- Xiang JY, Ouyang Q, Li GD, Xiao NP (2008): Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 14, 53–57
- Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K (2018): Endoscopic score vs. fecal biomarkers for predicting relapse in patients with ulcerative colitis after clinical remission and mucosal healing. *Clin Transl Gastroenterol* 9, 136

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. A. Amanzada für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas sowie für die engagierte und motivierende Betreuung während der Erstellung meiner Dissertationsarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. R. Hilgers vom Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen für die Unterstützung und Hilfeleistung bei der statistischen Auswertung meiner Dissertationsarbeit.