

Aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie

Prof. Dr. med. V. Ellenrieder

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Evaluation von Serum IL6 & sIL2R-Spiegeln
als kontinuierliche Variable hinsichtlich der
klinischen und endoskopischen
Erkrankungsaktivität bei Patienten mit
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sarina Heier

aus

Frankfurt am Main

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer*in: Prof. Dr. med. A. Amanzada

Ko-Betreuer*in: PD Dr. S. Unkel

Prüfungskommission

Referent*in: Prof. Dr. med. A. Amanzada

Ko-Referent*in: PD Dr. S. Unkel

Drittreferent*in: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 27.06.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Evaluation von Serum IL6 & sIL2R-Spiegeln als kontinuierliche Variable hinsichtlich der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 26.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Einführung in die Thematik	1
1.2 Definition.....	1
1.3 Epidemiologie.....	2
1.4 Studienlage der ätiologischen Faktoren	2
1.4.1 Genetik.....	2
1.4.2 Endogene Einflüsse	3
1.4.3 Umweltfaktoren.....	4
1.5 Entzündungskaskade	5
1.6 Klinik.....	8
1.7 Etablierte diagnostische Verfahren.....	9
1.7.1 Klinische Scores.....	9
1.7.2 Labordiagnostik	11
1.7.3 Endoskopie.....	13
1.7.4 Weitere bildgebende Verfahren	14
1.8 Therapiestandards und neue Erkenntnisse	14
1.8.1 Therapieziele	15
1.8.2 Medikamentöse Therapie.....	15
1.8.3 Operative Therapie	19
1.9 Die Rolle von IL6 und sIL2R in der heutigen Medizin	20
1.10 Zielsetzung/ Fragestellung	20
2 Patienten, Material und Methoden.....	23
2.1 Patientenkollektiv und Subgruppen	23
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
2.3 Material.....	24
2.4 Hard- und Software	24
2.5 Methoden.....	24
2.6 Studiendesign	25
2.7 Statistik.....	28
2.7.1 Deskriptive Statistik	28
2.7.2 Explorative Analyse	28
2.7.3 Multiple logistische Regressionsanalyse.....	29
2.7.4 ROC-Analysen.....	29
2.7.5 Prognostische logistische Regressionsanalysen	29

3	Ergebnisse	31
3.1	Basischarakteristika der Studienteilnehmer	31
3.1.1	Demographische Parameter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt t0	31
3.1.2	Demographische Parameter bei CU zum Zeitpunkt t0	32
3.1.3	Demographische Parameter bei MC zum Zeitpunkt t0.....	32
3.1.4	Vergleich der Basischarakteristika der Gruppen CU und MC zum Zeitpunkt t0.....	33
3.2	Test auf Normalverteilung.....	36
3.3	Ergebnisse der Subgruppe CU zum Zeitpunkt t0.....	36
3.3.1	Vergleich der medianen Laborwerte für CU zum Zeitpunkt t0	36
3.3.2	Assoziation der Variablen mit der klinischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0.....	37
3.3.3	Assoziation der Variablen mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0.....	39
3.3.4	ROC-Analysen bei CU zum Zeitpunkt t0.....	40
3.3.5	ROC-Analysen der Interleukinspiegel für CU zum Zeitpunkt t1	43
3.3.6	Vergleich der Unterschiede der Subgruppe CU zum Zeitpunkt t0 und t1	44
3.3.7	Finale Modelle der logistischen Regressionsanalyse als prognostischer Test bei CU für die Zeitpunkte t0 – t3.....	45
3.4	Ergebnisse der Subgruppe MC zum Zeitpunkt t0	46
3.4.1	Vergleich der medianen Laborwerte für MC zum Zeitpunkt t0.....	46
3.4.2	Assoziation der Variablen mit der klinischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0.....	47
3.4.3	Assoziation der Variablen mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0.....	50
3.4.4	ROC-Analysen bei MC zum Zeitpunkt t0	51
3.4.5	ROC-Analysen der Interleukinspiegel für MC zum Zeitpunkt t1	53
3.4.6	Vergleich der Unterschiede der Subgruppe MC zum Zeitpunkt t0 und t1.....	55
3.4.7	Finale Modelle der logistischen Regressionsanalyse als prognostischer Test bei MC für die Zeitpunkte t0 – t3.....	55
4	Diskussion	56
4.1	Bewertung der Ergebnisse	56
4.1.1	Bewertung der Ergebnisse für die Gruppe CU	57
4.1.2	Bewertung der Ergebnisse für die Gruppe MC.....	60
4.2	Reflektion zur durchgeführten Studie/ Limitationen.....	62
4.2.1	Stichprobe und Studiendesign.....	62
4.2.2	Datenerhebung	63
4.2.3	Statistik.....	64
4.3	Literaturkontext und Einordnung der Ergebnisse.....	64
4.4	Ausblick und Schlussfolgerung	67
5	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der in die Studie aufgenommenen CED-Patienten.....	27
Abbildung 2.1: ROC-Kurven für CU zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich der klinischen Erkrankungsaktivität.....	42
Abbildung 2.2: ROC-Kurven für CU zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität.....	42
Abbildung 3: ROC-Kurven für CU zum Zeitpunkt t1 hinsichtlich der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität.....	44
Abbildung 4.1: ROC-Kurven für MC zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich der klinischen Erkrankungsaktivität.....	52
Abbildung 4.2: ROC-Kurven von für MC zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität.....	53
Abbildung 5: ROC-Kurven für MC zum Zeitpunkt t1 hinsichtlich der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika der CED-Patienten und Vergleich zwischen den Gruppen CU und MC.....	34-35
Tabelle 2.1: Vergleich der medianen Laborwerte und 25% & 75%-Quartil für CU zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich klinischer und endoskopischer Krankheitsaktivität.....	37
Tabelle 2.2: Assoziation der Variablen mit der klinischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0.....	38
Tabelle 2.3: Assoziation der Variablen mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0.....	39
Tabelle 2.4: Ergebnisse der ROC-Analysen sowie diagnostische Güte der Entzündungsparameter für CU hinsichtlich klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t0.....	41
Tabelle 3: Ergebnisse der ROC-Analysen sowie diagnostische Güte der Interleukinspiegel für CU hinsichtlich klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1.....	43
Tabelle 4: Vergleich zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 der Subgruppe CU.....	44
Tabelle 5: Finale Modelle der logistischen Regressionsanalyse mit <i>Backward elimination</i> der Laborparameter für die Gruppe CU zu den Zeitpunkten t0-t3.....	45
Tabelle 6.1: Vergleich der medianen Laborwerte und 25% & 75%-Quartil für MC zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich klinischer und endoskopischer Krankheitsaktivität.....	47
Tabelle 6.2: Assoziation der Variablen mit der klinischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0.....	49
Tabelle 6.3: Assoziation der Variablen mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0.....	50
Tabelle 6.4: Ergebnisse der ROC-Analysen sowie diagnostische Güte der Entzündungsparameter für MC hinsichtlich klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t0.....	51-52
Tabelle 7: Ergebnisse der ROC-Analysen sowie diagnostische Güte der Interleukinspiegel für MC hinsichtlich klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1.....	54
Tabelle 8: Vergleich zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 der Subgruppe MC.....	55

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
25% 75% Q	25% und 75% Quartil
AUROC	<i>Area under the Receiver Operating Characteristic curve</i>
CDAI	<i>Crohn's disease activity index</i>
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
BMI	Body-Mass-Index
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CU	Colitis ulcerosa
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
HB	Hämoglobin
HBI	Harvey-Bradshaw Index
sIL2R	<i>Soluble Interleukin 2 Receptor</i> , (löslicher Interleukin 2 Rezeptor)
IL6	Interleukin 6
IL6-R	Interleukin 6 Rezeptor
IQR	Interquartilsrange
JAK-STAT	<i>Janus Tyrosinkinase-Signaltransducer and activator of transcription</i>
KI	Konfidenzintervall
MAB	Monoklonaler Antikörper
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
nCRP	Natives C-reaktives Protein
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NPW	Negativ prädiktiver Wert
pANCA	perinukleäre Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
PBC	Primär biliäre Cholangitis
pMayo	Partieller Mayo Score
PPW	Positiv prädiktiver Wert
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RNS	Reaktive nitrogene Spezies
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
Th 17	T-Helferzellen 17
Treg	Regulatorische T-Zellen
UMG	Universitätsmedizin Göttingen

1 Einleitung

Die folgende Einleitung soll eine Einführung in die Thematik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und der damit verbundenen Labordiagnostik vermitteln und den Stand der aktuellen Forschung strukturiert darstellen.

1.1 Einführung in die Thematik

Obwohl die Gruppe der CED bereits seit circa einem Jahrhundert bekannt ist (Allchin 1909; Crohn et al. 1932) gibt es in Forschung und klinischer Praxis eine Reihe ungeklärter Fragestellungen. Gegenstand der aktuellen CED-Forschung sind allen voran die Ursachen des drastischen Anstiegs der Betroffenen, ebenso wie die nach wie vor ungeklärte genaue Ätiologie dieser Erkrankungen. Forscher und Kliniker versuchen stets Diagnostik und Therapie der CED derart zu optimieren, um ein besseres klinisches und endoskopisches Outcome der Patienten zu ermöglichen. Diese sind neben der hierdurch erhöhten Lebensqualität, ebenso mit einer verbesserten Langzeitprognose für betroffene Patienten verbunden (Calviño-Suárez et al. 2021; Ashton et al. 2019). Ein Ansatzpunkt hierbei stellt die optimierte Labordiagnostik dar, welche spezifisch die neuen Erkenntnisse der Entzündungskaskaden sowohl von Colitis ulcerosa (CU) als auch Morbus Crohn (MC) miteinbezieht. Hier setzen die dieser Arbeit zugrunde liegenden Interleukine an. Im nächsten Schritt lassen sich durch das bessere Verständnis der molekularen Entzündungsprozesse und die frühzeitige Diagnosestellung anhand von minimalinvasiven Parametern, wie serologischen Markern, optimierte Therapiekonzepte durch Neuentwicklung passender Therapeutika oder Biologika sowie den gezielten Einsatz bisher anderweitig eingesetzter Therapien, wie weitere Monoklonale Antikörper, umsetzen. Diese Ansätze gelten dem Ziel die Patienten über die verschiedenen Stadien ihrer chronischen Erkrankung hinweg möglichst optimal zu supervidieren und zu therapieren.

1.2 Definition

Bei der in dieser Arbeit behandelten Erkrankungsgruppe handelt es sich um die CED. Die beiden wichtigsten Entitäten stellen hierbei CU und MC. Der charakteristische Verlauf besteht in einer chronisch rezidivierenden und remittierenden Entzündung des Gastrointestinaltraktes (Ungaro et al. 2017).

1.3 Epidemiologie

Die CED als Erkrankungsgruppe betreffen heutzutage 320.000 Personen in Deutschland mit einer Prävalenz von 0,4% (Bokemeyer 2007). Es handelt sich gleichzeitig um eine global relevante Erkrankungsgruppe mit 6,8 Millionen betroffenen Personen weltweit mit steigender Tendenz, wobei die altersstandardisierte Prävalenzrate von 79,5 pro 100.000 Einwohner im Jahr 1990 auf 84,3 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2017 angestiegen ist (Naghavi et al. 2020).

Für CU liegt die jährliche Inzidenz in Europa bei 0,6 – 24,3 pro 100.000 und die Prävalenz bei 4,9 – 505 pro 100.000. Bei MC liegt die Inzidenz in Europa bei 0,3 – 12,7 pro 100.000 und die Prävalenz bei bis zu 322 pro 100.000 (Molodecky et al. 2012; Ananthakrishnan 2015).

Ein hoher soziodemographischer Index führt hierbei zu den höchsten altersstandardisierten Prävalenzraten, vornehmlich in Nordamerika mit 422 pro 100.000 Einwohner und Großbritannien mit 449,6 pro 100.000 Einwohner (Naghavi et al. 2020). Bemerkenswert ist jedoch vor allem ein Anstieg der Inzidenz in neu industrialisierten Ländern (Ananthakrishnan 2015; Du und Ha 2020) der letzten Jahrzehnte. Beispielsweise stieg in Südkorea die standardisierte mittlere jährliche Inzidenzrate von 0,20 pro 100.000 Einwohner zwischen 1986 – 1988 auf 1,23 pro 100.000 Einwohner zwischen 1995 – 1997 (Yang et al. 2000). Ähnliche Tendenzen zeigen Daten aus Japan (Asakura et al. 2009) oder Indien (Sood et al. 2003).

Die altersstandardisierten Todesraten lagen zwischen 0,08 bis 1,8 pro 100.000 Einwohner (Naghavi et al. 2020). Viele CED-Patienten erhalten ihre Diagnose bereits im jungen Erwachsenenalter mit einem Erstdiagnose-Peak von 30 – 40 Jahren bei CU und 20 – 30 Jahren bei MC (Cosnes et al. 2011). Für beide Erkrankungen ist ein zweiter Gipfel um das 50. Lebensjahr beschrieben (Feuerstein und Cheifetz 2017).

1.4 Studienlage der ätiologischen Faktoren

Die genaue Ätiologie der CED ist nach wie vor nicht vollständig aufgeklärt (Alemany-Cosme et al. 2021) und ein wichtiger Bestandteil der aktuellen CED-Forschung. In diesem Rahmen werden verschiedene Zusammenhänge vermutet bzw. konnten nachgewiesen werden die ich im Folgenden kurz erläutern werde:

1.4.1 Genetik

Der genetische Zusammenhang lag durch die beständig beobachtete familiäre Häufung schon früh nahe (Farmer et al. 1980; Mayberry et al. 1980) und konnte für das Auftreten der gleichen CED auf ein zehnfach erhöhtes Risiko quantifiziert werden. Ebenso war das Risiko

für Familienangehörige ersten Grades für die jeweils andere CED signifikant erhöht (Orholm et al. 1991).

Im Jahr 2001 konnten für MC zunächst ein suszeptibler Genlocus auf Chromosom 16 gefunden werden (Hugot et al. 1996) und im Folgenden der konkrete Zusammenhang zwischen einer Mutation des dort liegenden NOD 2 Gens und dem Auftreten eines MC nachgewiesen werden (Hampe et al. 2001). Eine homozygote Mutation führt hierbei zu einem 20 – 40-fach erhöhten Risiko, während eine heterozygote Mutation ein 2 – 4-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines MC birgt (Feuerstein und Cheifetz 2017).

Seitdem wurden über 200 weitere Gene und epigenetische Prozesse, welche mit der Entstehung einer CED assoziiert sind, beschrieben, die beispielsweise die Regulation der Autophagie, des adaptiven Immunsystems und der epithelialen Funktion betreffen (Wang und Achkar 2015; Feuerstein und Cheifetz 2017). In Abgrenzung zu den als polygenetisch angesehenen idiopathischen CED werden bei extremen Erscheinungsformen, wie einem besonders frühen Manifestationsalter oder ausgeprägtem lokalem Befall monogenetische zum Beispiel IL-10 Rezeptor Mutationen diskutiert (Glocker et al. 2009).

1.4.2 Endogene Einflüsse

Einer der wichtigsten beschriebenen endogenen Einflüsse sind die Veränderungen des Mikrobioms, also der Zusammensetzung der den gesamten Menschen besiedelnden Mikroorganismen, in Individuen mit CED. Hierzu gehören eine Dysbiose im Sinne einer reduzierten mikrobiellen Diversität (Nagalingam und Lynch 2012; Kostic et al. 2014) mit einer stärkeren Ausprägung bei MC im Vergleich zu CU. Zwillingsstudien haben gezeigt, dass signifikante Unterschiede hinsichtlich der mikrobiellen Zusammensetzung zwischen gesunden und kranken Individuen bestehen und konsekutiv die Interaktion zwischen Mikrobiom und Mukosa bei CED-Patienten gestört ist (Lepage et al. 2011). Bei CU zeigte sich eine Zunahme von *Actinobacterien* und *Proteobacterien* sowie eine prozentuale Abnahme von potenziell protektiven Bakterienspezies (Lepage et al. 2011). Bei MC hingegen charakterisierte der spezifische Phänotyp die mikrobiellen Veränderungen. Beispielsweise führte ein vordergründig ilealer Befall führte zu einer Verminderung von Bakterienspezies wie *Faecalibacterium* und *Roseburia* sowie einer Zunahme von *Enterobacteriaceae* und *Ruminococcus gnavus* (Willing et al. 2010). Ferner zeigten sich neben der Veränderung der Zusammensetzung des bakteriellen Mikrobioms auch krankheitsspezifische Veränderungen des intestinalen Viroms, insbesondere in Form einer Zunahme der Spezies *Caudovirales bacteriophages* (Norman et al. 2015).

Hinzu kommt, dass bei genetisch prädisponierten Individuen eine verminderte Abwehr invasiver Pathogene bzw. ein Fehlen der Ausbildung einer adäquaten Immunantwort auf kommensale Mikroorganismen stattfindet. Stattdessen führt die kontinuierliche Exposition intestinaler Antigene sowie kommensaler Mikroorganismen zu einer pathologischen T-Zell

Aktivierung, einem Mangel an Ansprechen auf antiinflammatorische Signale und somit zu der charakteristischen chronischen remittierenden Entzündung bei kompromittierter Mukosabarriere sowie -funktion (Sartor 2006). Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Patienten mit CED eine erhöhte epitheliale inflammatorische Chemokinexpression aufweisen, bei MC ausgeprägter als bei CU (Banks et al. 2003)

1.4.3 Umweltfaktoren

In der CED-Forschung wird seit vielen Jahren multiplen möglichen exogenen Faktoren, welche sich begünstigend auf die Krankheitsentstehung und den Verlauf auswirken sollen, nachgegangen.

Einer der am häufigsten diskutierten Umweltfaktoren bezüglich der Entstehung einer CED ist das Rauchen. In einer großen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass der Raucherstatus einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer CED hat. Hierbei führte früheres Rauchen bei CU und aktives oder früheres Rauchen bei MC zu einem erhöhten Risiko, während aktives Rauchen bei CU statistisch im Gegensatz sogar zu einem verminderten Krankheitsrisiko führte (Mahid et al. 2006; Higuchi et al. 2012).

Ein wichtiger Aspekt bezüglich der Pathogenese der CED scheint oxidativer Stress ausgelöst vor allem durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Nitrogenspezies (RNS) zu sein. Diese Moleküle entstehen im Rahmen verschiedener, vordergründig mitochondrialer, Stoffwechselprozesse und nehmen im gesunden Individuum physiologische Signal-funktionen zum Beispiel auf Zellwachstum, Apoptose oder Entzündungsprozesse ein. Von oxidativem Stress ist die Rede, wenn das Gleichgewicht zwischen Bildung von ROS und RNS sowie den detoxifizierenden antioxidativen enzymatischen (Katalase, Superoxid-dismutase) und nicht-enzymatischen Prozessen (Glutathion, Vitamin C und E) gestört ist. Diese scheinen bei MC mit der Erkrankungsaktivität über eine vermehrte Bildung von Entzündungsmediatoren sowie einer vermehrten Einwanderung von Entzündungszellen assoziiert zu sein (Alemany-Cosme et al. 2021).

Ein weiterer viel diskutierter Risikofaktor betrifft die Ernährung. Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine hohe Aufnahme von Fetten, insbesondere reich an ungesättigten Fettsäuren, sowie zuckerreichen Nahrungsmitteln und Fleisch das Risiko für die Entstehung einer CED signifikant erhöhen. Bei CU wirkte sich gemüsereiche Nahrung, bei MC ballaststoff- und obstreiche Nahrung, protektiv aus (Hou et al. 2011; Sakamoto et al. 2006) Ebenfalls steht eine Einnahme von Antibiotika im Kindesalter im Verdacht die Entstehung einer CED zu begünstigen. Kronman et al. konnten 2012 zeigen, dass die Einnahme von Antibiotika die Entstehung einer CED förderte. Hierbei nimmt das Risiko diesbezüglich mit steigendem Alter weiter ab. Jede Antibiotikaeinnahme ließ das Risiko für eine CED-Entstehung um 6 % ansteigen. Ebenso werden bestimmte Infektionen mit der Entstehung einer CED in Zusammenhang gebracht. So scheinen beispielsweise Infektionen mit

Salmonellen oder *Campylobacter* vor allem das kurzzeitige Risiko im ersten Jahr, jedoch auch das langfristige Risiko über 15 Jahre der Entstehung einer CED insgesamt um das 2,9-fache zu erhöhen (Gradel et al. 2009).

Auch ein Zusammenhang zwischen CED und stattgehabter Appendektomie, insbesondere in den ersten sechs Monaten nach der Operation, konnte beobachtet werden (Kaplan et al. 2007).

Es werden noch viele weitere Umweltfaktoren diskutiert, welche einen Einfluss auf die Entstehung von CED zu haben scheinen. Hierzu zählen die Einnahme bestimmter Medikamente wie Nichtsteroidale Antirheumatika (Ananthakrishnan et al. 2012), orale Kontrazeptiva (Cornish et al. 2008) und Hormontherapien mit Östrogenpräparaten für CU (Khalili et al. 2012). Diverse Lebensstilfaktoren und Hygienemaßnahmen wie die Anzahl der Geschwister und Familiengröße, das Trinken unpasteurisierter Milch und das Leben auf einem Bauernhof mit Tieren stehen im Verdacht zu einem verminderten Erkrankungsrisiko zu führen. Auch frühkindliche Einflüsse wie ein natürlicher Geburtsmodus und Stillen werden als protektive Einflussfaktoren diskutiert. Bezüglich all dieser Lebensstilfaktoren ist die Studienlage zum aktuellen Zeitpunkt jedoch kontrovers, sodass sich keine finalen Aussagen bezüglich des tatsächlichen Einflusses treffen lassen (Ananthakrishnan et al. 2015).

Einen wichtigen Stellenwert in der aktuellen Forschung nimmt die Auswirkung psychosozialer Faktoren auf die Entstehung und den Verlauf von CED ein. Auch Stress im Allgemeinen führt zu einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine und Immunzellen, Veränderung der Mukosabarriere und des intestinalen Mikrobioms. Multiple Studien beobachteten eine Häufung zwischen Stressoren, Angst und Depression und der Entstehung von CED im Sinne von Komorbiditäten (Goodhand et al. 2012; Bernstein 2016). Bei bestehender Erkrankung wirken sich diese Faktoren negativ auf den Krankheitsverlauf sowie die Hospitalisierungsrate, die Lebensqualität oder ein Therapieansprechen aus (Levenstein et al 2000; Bernstein 2016).

1.5 Entzündungskaskade

In den bisherigen Abschnitten wurde mehrfach die eminent relevante Rolle von Zytokinen in der Pathogenese der CED erwähnt. Im Folgenden werde ich sowohl auf diagnostisch etablierte Zytokine wie das C-reaktive Protein (CRP) und auch auf therapeutisch etablierte Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF alpha) eingehen. Außerdem werde ich erläutern wie die Überlegungen zur Bedeutung der untersuchten Zytokine Interleukin 6 (IL-6) und löslicher (soluble) Interleukin 2 Rezeptor (sIL2R) entstanden sind. Alle erwähnten Zytokine haben pleiotrope Effekte nicht nur auf die Entzündungskaskade, sondern auch auf multiple weitere Prozesse im Körper, die bis heute nur in Teilen verstanden sind.

CRP als Akute-Phase-Protein stellt den Standardentzündungsparameter im klinischen Alltag dar. Das native CRP (nCRP) kann als homopentamer Protein im Falle einer Entzündung irreversibel in fünf Monomere gespalten werden. Die Bildung von CRP erfolgt hauptsächlich in den Hepatozyten der Leber, kann jedoch auch in Immunzellen wie Makrophagen oder Lymphozyten, oder in Epithelzellen und glatter Muskulatur stattfinden. Die Funktionen von CRP bestehen in einem relevanten Einfluss auf Entzündungsreaktionen, das Komplementsystem, Phagozytose und Apoptose, ebenso wie die Bildung weiterer Zytokine wie TNF alpha und IL6 (Sproston und Ashworth 2018).

Bei TNF alpha handelt es sich ebenfalls um ein inflammatorisches Zytokin, welches hauptsächlich von Makrophagen und Monozyten im Rahmen von Entzündungsprozessen gebildet wird. Auch TNF alpha löst eine Vielzahl von Signalwegen aus, welche in der Folge zumeist zu Nekrose oder Apoptose führen. Das strukturelle Trimer bindet hierfür an den membranständigen Tumornekrosefaktor Rezeptor 1 oder 2 (Idriss und Naismith 2000).

Diese Bindung führt zu diversen, jeweils verschiedenen, zellulären Prozessen. Eine Überproduktion von TNF alpha kann zur Ausbildung von inflammatorischen Erkrankungen führen (Mukai et al. 2009). Die zentrale Rolle von TNF alpha in der Entzündungskaskade der CED ist heute allgemein anerkannt. Auch dieses Zytokin stimuliert die Bildung weiterer Zytokine, inklusive einer positiven Rückkopplung. Es aktiviert außerdem diverse Entzündungszellen wie neutrophile Granulozyten, T-Zellen und stimuliert die Antikörperbildung in B-Zellen (Kooloos et al. 2007).

IL6 ist schon seit über 50 Jahren Bestandteil der immunologischen Forschung. Die zentralen Aufgaben bestehen in einer T-Zell induzierten B-Zell Aktivierung, welche sich in der Folge zu Plasmazellen differenzieren und spezifische Antikörper bilden. Weitere Funktionen sind eine Stimulation von Hepatozyten, Hämatopoese und ein Einfluss auf die Krebsentstehung sowie die Induktion der Bildung von Akute-Phase-Proteinen. Eine erhöhte Produktion kann im Rahmen von Traumata, Sepsis oder entzündlichen Krankheiten durch Immun- und Nicht-immun-Zellen auftreten (Zhou et al. 1993). Für die spezifische Funktion bindet IL6 an den IL6 Rezeptor (IL6-R). Dieser interagiert mit dem Glykoprotein gp 130 (Hibi et al. 1990), welches in der Folge hauptsächlich zwei Signalwege einleitet: Einerseits den Janus Tyrosinkinase- Signaltransducer and activator of transcription (JAK-STAT) und andererseits den Mitogen-aktivierte Proteinkinase Signalweg und führt konsekutiv über diese Signalwege zu einer Genexpression. Ein Beispielgen ist eine über STAT-induced STAT inhibitor gesteuerte negative Rückkopplung (Naka et al. 1997; Kishimoto 2010). Zunehmend zeigt sich, dass eine Fehlregulation von IL6 ein wichtiger Bestandteil des Pathomechanismus verschiedener entzündlicher Erkrankungen ist und kann unter anderem durch eine gezielte Blockade des Rezeptors, über den Monoklonalen Antikörper (MAB) Tocilizumab, erfolgreich therapeutisch bei Rheumatoider Arthritis eingesetzt werden (Scott 2017).

Im Rahmen der oben erwähnten Hepatozyten stimulierenden Funktion, wurde es in der Forschung lange als Hepatozyten-stimulierender Faktor bezeichnet. Es führt in Hepatozyten

zu einer rapiden Steigerung der Produktion von Akute-Phase-Proteinen vordergründig CRP, Beta2-Fibrinogen oder Haptoglobin (Gauldie et al. 1987), was auch im Tierversuch bestätigt werden konnte (Kopf et al. 1994).

Es konnte gezeigt werden, dass IL6 über seine Signalwege einen relevanten Einfluss auf die Regulation im Sinne einer gesteigerten Expression von Adhäsionsmolekülen wie *Intercellular adhesion molecule 1*, *Vascular cell adhesion molecule 1* oder CD62E auf Endothelzellen sowie L-Selectin (CD62L) auf Lymphozyten hat (Chen et al. 2006; Chen et al. 2004; Scheller et al. 2011). Über die Veränderung der Zytokin Zusammensetzung im parazellulären Milieu kommt es bei erhöhter IL6 Ausschüttung zu einer vermehrten Umstellung weg von der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten hin zu Monozyten sowie deren Ausdifferenzierung zu Makrophagen über eine vermehrte *macrophage colony-stimulating factor* Rezeptor Expression (Chomarat et al. 2000; Scheller et al. 2011).

Ein weiterer Effekt von IL6 ist die Differenzierung von T-Helferzellen 17 (Th 17). Diese sind nach dem von ihnen hauptsächlich produzierten Interleukin 17 benannt, produzieren aber ebenso IL6 und TNF alpha. Sie haben einen relevanten Einfluss auf die Produktion, Reifung und Aktivierung neutrophiler Granulozyten und eine Dysregulation wird mit chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis oder Multiple Sklerose in Zusammenhang gebracht (Kamradt und Ferrari-Kühne 2011). Auch eine Verbindung zwischen Th17 Zellen und CED konnte bereits hergestellt werden: Über die von TH17-Zell Dysregulation ausgelöste Schleimhautentzündung wird die lokale Entzündung aufrechterhalten, sobald es zu einem Ungleichgewicht mit regulatorischen T-Zellen (Treg) kommt (Yan et al. 2020). Die im Kapitel 1.4.2 erläuterte Dysbiose hat ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das Gleichgewicht dieser beiden Zellpopulationen (Britton et al. 2019). Das Mikrobiom führt bei MC zu einer Th1-Zellantwort, welche über eine TNF alpha Produktion zu Entzündung und einer Störung der Mukosabarriere sowie einer spezifischen Antikörperbildung führt. Durch die ausgelöste Entzündung kommt es zu einer weiteren Sekretion proinflammatorischer Zytokine durch intestinales Epithel und Immunzellen wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Hierdurch können reaktive Sauerstoffspezies entstehen (Alemany-Cosme et al. 2021)

Bei sIL2R handelt es sich um den löslichen Rezeptor des Interleukin 2 (IL2). IL 2 und auch sIL2R werden hauptsächlich von aktivierten T Lymphozyten, meist Cluster of differentiation 4 positiv, gebildet und tragen zu einer adäquaten T-Zell Antwort bei (Fiocchi et al. 1984; Mehta et al. 2004). Bei IL2 handelt es sich um ein pleiotropes Zytokin, welches hauptsächlich die Expression anderer Zytokin-Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren moduliert und somit indirekt einen Einfluss auf die Th-Zell Differenzierung nimmt. Hierbei kann es sich sowohl um Th1 oder Th2 Zellen handeln, deren Expression verstärkt oder vermindert wird, oder aber einen meist inhibitorischen Einfluss auf die Th17 Zell-Differenzierung nehmen. Die Wirkung ist jedoch nicht auf T-Zellen beschränkt und kann ebenso auf B-Zellen,

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und weitere hämatopoetische Reihen, wie neutrophile Granulozyten beobachtet werden. Bei der Bindung an einen der drei Rezeptoren mit niedriger, mittlerer oder hoher Affinität wird über die Heterodimerisation der zytoplasmatischen Beta und Gamma-Domäne des Rezeptors intrazellulär einer der folgenden Signalwege ausgelöst: Phosphoinositol 3-kinase/AKT, Ras-MAP-kinase und JAK-STAT Signalweg. Zusammengefasst führen diese Signalwege über Genexpression zu Zellwachstum, Differenzierung, oder induziertem Zelltod (Liao et al. 2011). Jedoch ist die Studienlage bezüglich CED zum aktuellen Zeitpunkt noch uneindeutig, da es mehrere Hinweise auf erhöhte sIL2R-Werte bei CU gibt (Hosomi et al. 2018; Liu et al. 2011) sich jedoch unter anderem in vitro bei CU-Patienten sogar erniedrigte sIL2R Werte zeigten (Xia et al. 1998).

1.6 Klinik

Auch wenn sowohl CU als auch MC mit einer chronischen Entzündung des Gastrointestinaltraktes mit oder ohne Auftreten von extraintestinalen Symptomen einhergehen, zeichnen sie sich jeweils durch charakteristische Unterschiede aus.

Bei CU handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung des Dickdarmes, welche durch eine kontinuierliche Entzündung, begrenzt auf Mukosa und Submukosa, beginnend im Rektum mit zunehmend proximaler Ausbreitung, gekennzeichnet ist. Hierbei erfolgt eine Einteilung anhand der Ausdehnung in Proktitis, Proktosigmoiditis, Linksseitenkolitis und Pankolitis. Über das Kolon hinaus kann es zu einer Entzündung des terminalen Ileums, im Sinne einer Backwash-Ileitis kommen. Ein schubweiser, jedoch progredienter Verlauf ist typisch. Die häufigsten Symptome bei CU stellen blutige, schleimige Diarrhoen, abdominelle Schmerzen, Tenesmen und ausgeprägter Stuhldrang dar. Systemisch kann es zu leichtem Fieber oder Gewichtsverlust kommen (Feuerstein und Cheifetz 2017). Extraintestinale Symptome treten am häufigsten an den Gelenken in Form einer peripheren oder axialen, wandernden, seronegativen und nicht-erosiven Arthritis mit Synovitis auf und an der Haut in Form von Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum. In den Gallengängen wird gehäuft das Auftreten einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) beobachtet, welche in 60 – 80% der Fälle mit einer CED, meist CU assoziiert ist und gehäuft bei männlichen Patienten vorkommt (Feuerstein und Tapper 2013). Weitere hepatische Manifestationen sind Primär biliäre Zirrhose und Autoimmunhepatitis. An okulären Komplikationen können Episkleritis, Uveitis und Optikusneuritis auftreten. Außerdem kann es zu einer aphthösen Stomatitis, Psoriasis, aber auch zu Depressionen und verzögertem Wachstum im Kindesalter kommen (Ott und Schölmerich 2013). Die Ausprägung der Klinik kann in die Kategorien mild, moderat und schwer eingeteilt werden.

Bei MC kann der gesamte Gastrointestinaltrakt von Mund bis Anus von einer alle Wandschichten befallenden transmuralen, diskontinuierlichen Entzündung betroffen sein.

Der Verlauf ist meist schubförmig, kann aber sowohl chronisch intermittierend als auch chronisch kontinuierlich ablaufen. Trotz hoher Variabilität treten abhängig von der Lokalisation abdominelle Schmerzen, Diarrhoen und Tenesmen auf. Systemisch kann es neben einem durch ein Malabsorptionssyndrom ausgelösten Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen im Kindesalter und leichtem Fieber zu einer Fatigue kommen (Feuerstein und Cheifetz 2017). Die häufigsten Lokalisationen sind mit 50% terminales Ileum und Kolon. Weitere Manifestationen sind in absteigender Reihenfolge: Dünndarm Beteiligung, perianale Komplikationen wie Fissuren und Fisteln, ein isolierter Befall des Kolons und extraintestinale Manifestationen (Cheifetz 2013). An extraintestinalen Manifestationen treten als häufigstes Symptom, axiale oder periphere Arthropathien auf sowie ebenfalls häufig dermal Pyoderma gangraenosum, Erythema nodosum und aphthöse Ulzerationen der Mundschleimhaut. Okuläre Symptome können Uveitis, Iritis und Episkleritis sein. Seltener als bei CU kann eine PSC auftreten. Die Erkrankung wird abhängig vom Verlauf in verschiedene Subtypen eingeteilt: Entzündlich, strikturierend und fistulierend. Eine weitere häufige Komplikation stellen Abszesse dar (Feuerstein und Cheifetz 2017).

1.7 Etablierte diagnostische Verfahren

Die Diagnostik der CED fußt auf mehreren Stufen beginnend mit einem klinischen Assessment mit Erhebung spezifischer Scores, über spezifische Labordiagnostik inklusive fäkaler Diagnostik und nicht-invasive Bildgebung bis hin zur endoskopischen Abklärung des Krankheitsstatus. Bei bestimmten Fragestellungen kann eine erweiterte Bildgebung erfolgen.

1.7.1 Klinische Scores

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren für beide Krankheiten verschiedene klinische Scores, welche je nach Schwerpunkt eher die subjektiven Symptome oder eher objektive endoskopische und histologische Kriterien bzw. eine Kombination aus subjektiven und objektiven Merkmalen abdecken.

Bei CU gibt es neben mehreren Scores zur Beschreibung des endoskopischen Status wie beispielsweise von Rachmilewitz oder die Baron scale, den im Rahmen des klinischen Settings, aber auch im Rahmen klinischer Studien am häufigsten gebräuchlichen Mayo Score, welcher sich auf Klinik und endoskopische Aktivität bezieht (Naber und de Jong 2003). Eine Abwandlung hiervon ist der partielle Mayo (pMayo) Score, welcher ausschließlich auf die Klinik fokussiert ist. Hierbei wird zunächst vom Patienten die übliche Stuhlfrequenz in

Remission als Referenzwert angegeben. Daraufhin gibt der Patient die durchschnittliche Stuhlfrequenz der letzten drei Tage an, wobei eine dem individuellen Referenzwert entsprechende Anzahl 0 Punkte und eine um 5 oder mehr Stühle pro Tag erhöhte Anzahl 3 Punkte bekommt. In der zweiten Kategorie wird der rektale Blutabgang mit 0 Punkten entsprechend kein Blut und maximal 3 Punkten entsprechend Blut ohne Stuhlgang bewertet. Im Anschluss gibt der Arzt noch den Allgemeinzustand von 0 Punkten entsprechend normal, 1 Punkt entsprechend milde Erkrankung, 2 Punkten entsprechend moderate Erkrankung bis 3 Punkte bei schwerer Erkrankung, basierend auf abdominellem Wohlbefinden, klinischer Untersuchung und funktionellen Tests an. Hieraus wird die Gesamtpunktzahl gebildet und in die Kategorien 0 – 1 Punkt Remission, 2 – 4 Punkte milde Erkrankung, 5 – 6 Punkte moderate Erkrankung, 7 – 9 Punkte schwere Erkrankung (IBD Clinic University of Alberta). Entsprechend wird der vollständige Mayo Score um die endoskopische Beurteilung ergänzt, wobei 0 Punkte einer inaktiven Erkrankung und maximal 3 Punkte einer schweren Erkrankung mit spontanen Blutungen und Ulzerationen entsprechen (Paine 2014).

Die geläufigsten Indizes bei MC sind neben dem lange etablierten Crohn's disease activity index (CDAI), der klinisch besser anwendbare Harvey-Bradshaw Index, welcher auch im Rahmen dieser Datenerhebung verwendet wurde. Der im Jahr 1980 veröffentlichte Index besteht aus den folgenden Items: Vom Patienten wird das allgemeine Wohlbefinden in Kategorien von 0 (sehr gut) bis 4 (schlecht), der abdominelle Schmerz von 0 (keiner) bis 3 (schwer) und die Anzahl der flüssigen oder weichen Stühle pro Tag angegeben. Der Arzt gibt im nächsten Schritt die extraintestinalen Manifestationen wie Arthralgien, Erythema nodosum oder Abszesse mit jeweils einem Punkt an. Aus diesen Kategorien wird eine Gesamtsumme berechnet und in <5 Punkte Remission, 5 – 7 Punkte milde Erkrankung, 8 – 16 Punkte moderate Erkrankung und > 16 Punkte schwere Erkrankung eingeteilt (Harvey und Bradshaw 1980, IBD Clinic University of Alberta).

Eine weitere relevante Einteilung stellt die Montreal Klassifikation in unterschiedlicher Ausführung für CU und MC dar. Hierbei werden für CU die E-Kategorien 1 – 3 anhand der endoskopischen Ausbreitung vergeben. Bei MC erfolgt eine Einteilung in den drei Gruppen L-Kategorie 1 – 4 entsprechend des befallenen Abschnitts des Gastrointestinaltrakts, B-Kategorie 1 – 3p entsprechend der auftretenden Komplikationen und A-Kategorie 1 – 3, welche für das Alter bei Erstdiagnose steht (Baumgart 2009).

1.7.2 Labordiagnostik

1.7.2.1 Blutbild

Bei der klassischen CED-Labordiagnostik erfolgt eine Bestimmung von einem Blutbild bestehend aus Erythrozyten und Hämoglobin (Hb), Leukozyten und Thrombozyten.

Eine häufige Veränderung der Werte der Erythrozyten Blutreihe tritt in Form einer Verminderung oder Anämie mit erniedrigtem Hb-Wert auf, welche im Verlauf der Erkrankung bis zu einem Drittel der Patienten betrifft. Eine Anämie, meist handelt es sich um eine Eisenmangelanämie, stellt die häufigste systemische Komplikation der CED dar. Erklären lässt sich der Hb Abfall durch sichtbare (CU) oder okkulte (MC) Blutungen im Rahmen eines akuten Schubs und tritt zudem gehäuft bei weiblichen Patienten auf. Die Anämie kann mit oder ohne Symptome bzw. Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Das Auftreten entspricht häufig der Krankheitsaktivität, kann jedoch auch in vielen Fällen bei Patienten in Remission beobachtet werden (Gomollón und Gisbert 2009). Weitere Auslöser für eine Anämie bei CED-Patienten können eine Anämie der chronischen Erkrankung ausgelöst durch entsprechende Zytokin-Ausschüttung oder Mangelzustände wie B12- und Folsäuremangel sein (Gasche 2000).

Die Anzahl der Leukozyten steigt in der Regel in Abhängigkeit von der Entzündungsreaktion mit Akute-Phase-Proteinen an, ist jedoch wenig spezifisch für CED und kann überdies Stress-getriggert sein. Ebenso haben typische CED-Therapien einen Einfluss auf die Anzahl der weißen Blutzellen: So lassen Glucocorticoide die Leukozyten ansteigen, während Azathioprin zu einem Abfall führen kann (Vermeire et al. 2006). Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es zu einer verstärkten Einwanderung von Leukozyten in die Wandschichten des Darms.

Die Rolle der Thrombozyten in der Pathogenese der CED ist noch nicht abschließend geklärt, auch wenn es zunehmend Hinweise auf einen reziproken Einfluss auf Hämostase und Entzündungskaskade gibt (Vermeire et al. 2006). Thrombozyten verändern sich bei CED-Patienten morphologisch, nehmen numerisch zu und produzieren vermehrt Zytokine. Die Ausbildung einer reaktiven Thrombozytose (Morowitz et al. 1968) erfolgt hauptsächlich über eine IL6-induzierte Thrombopoetinbildung (Voudoukis et al. 2014) und korreliert mit der Erkrankungsaktivität (Harries et al. 1983). Die diagnostische Limitation liegt jedoch vor allem einerseits in der weiten Spanne der Normwerte und andererseits im unspezifischen Auftreten einer reaktiven Thrombozytose durch verschiedene entzündliche oder stressvolle Stimuli (Vermeire et al. 2006).

1.7.2.2 CRP

Den klinischen Standardentzündungsparameter stellt das CRP dar. Der Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und CRP-Level konnte in diversen Studien belegt werden (Fagan et al. 1982; Vermeire et al. 2004; Solem et al. 2005; Boiriviant 1988). In diesem Rahmen zeigte sich ebenfalls, dass die CRP-Werte der MC Patienten im Allgemeinen höher liegen als jene der CU-Patienten. Bei MC konnte der Wert gut klinische (CDAI) und pathologische Indizes abbilden und kann damit ein objektives Maß der Entzündungsaktivität darstellen (Fagan et al. 1982). Durch seine kurze Halbwertszeit von 19 Stunden (Pepys und Hirschfield 2003) dient es zur Erkennung und der Verlaufserfassung der Erkrankung. Außerdem korreliert der CRP-Wert mit weiteren Entzündungsparametern wie fäkales Calprotectin (fCalprotectin) oder IL6. Des Weiteren ist er relevant für Therapieentscheidungen, da ein hoher CRP-Wert mit hoher Sicherheit mit der Notwendigkeit einer Kolektomie einhergeht und ein hoher Wert wahrscheinlicher zu einem guten Therapieansprechen auf TNF alpha Inhibitoren führt (Vermeire et al. 2004). Für CU konnte der Zusammenhang mit schwerer Erkrankungsaktivität, Anämie und endoskopischer Erkrankungsaktivität nachgewiesen werden (Solem et al. 2005). Für MC konnte gezeigt werden, dass erhöhte CRP-Werte mit einem mindestens moderaten klinischen Krankheitsstatus, einer endoskopischen Erkrankungsaktivität und einer histologisch nachweisbaren schweren Entzündung assoziiert sind. Kritisch ist zu bemerken, dass es sich bei CRP trotz der primär guten Korrelation, um einen unspezifischen Parameter handelt, der jegliche Entzündung im ganzen Körper anzeigt. So wurde in einer Studie festgestellt, dass ein Drittel der Patienten mit klinischer Aktivität ein normwertiges CRP aufwiesen und bei einem Drittel der Patienten in Remission erhöhte Werte vorlagen (Boiriviant et al. 1988).

1.7.2.3 Fäkale Parameter

Die serologische Diagnostik kann ggf. um eine Stuhldiagnostik mit Bestimmung des fCalprotectin und eine Stuhlkultur ergänzt werden.

Für die Bestimmung des fCalprotectins wird eine 1 – 2 g Stuhlprobe entnommen und kann aufgrund der guten Stabilität des Moleküls im Labor analysiert werden. Bei fCalprotectin handelt es sich um ein von neutrophilen Granulozyten gebildetes Protein, welches zur Detektion von organischen abdominalen Erkrankungen eingesetzt wird. Es weist in bisherigen Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität für CED auf, korreliert mit der klinischen Erkrankungsaktivität mit einer höheren Sensitivität als CRP (Sipponen et al. 2008) und dient ebenso zur Anzeige eines Therapieansprechens (Aadland und Fagerhol 2002; van Rheenen et al. 2010). Die beobachteten Werte der CED-Patienten sind signifikant höher als die der Kontrollindividuen, mit höherer diagnostischer Sicherheit bei Kindern (von Roon et al. 2007) und die angewendeten Cut-off Werte bewegen sich in den zitierten Studien zwischen 100 µg/g bis 200 µg/g Stuhl. Es dient gleichermaßen zur Erkennung der

Erkrankungsaktivität bei Befall von Dünndarm und Kolon (Jensen et al. 2011).

Gerade bei der Erstdiagnose und Wiederauftreten einer CED sollte eine Stuhlkultur zum differentialdiagnostischen Ausschluss einer infektiösen intestinalen Erkrankung, insbesondere mit *Clostridium difficile*, angelegt werden (Mylonaki et al. 2004).

1.7.2.4 Erweiterte serologische Parameter

Des Weiteren werden immer weitere, möglichst spezifische Parameter gesucht, um sie in der laborchemischen Diagnostik der CED zu etablieren. Einige Beispiele sind hierfür perinukleäre Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper (p-ANCA), welche bei aktiver CU ansteigen und bei der Differenzierung von MC nützlich sind (Rump et al. 1990). Die Spiegel verhielten sich stabil und entsprechend der Erkrankungsaktivität, bei CU ebenfalls den fäkalen Calprotectin-Spiegeln entsprechend. Die Aussagekraft hinsichtlich der Unterscheidung zwischen CU und MC konnte in Kombination mit anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antikörpern noch erhöht werden (Smids et al. 2017).

Umstritten bleibt weiterhin die Rolle des Procalcitonins. Während der Wert teilweise im klinischen Standard schon gebräuchlich ist, suggerieren Metanalysen die Vorteile in der Praxis eher in der Detektion von CED-assoziierten infektiösen Komplikationen (Lippi und Sanchis-Gomar 2017).

1.7.3 Endoskopie

Der Goldstandard zur Diagnosesicherung bei entsprechender Vortestwahrscheinlichkeit ist die Durchführung einer Ileokoloskopie mit Stufenbiopsie (Coremanns et al. 1984). In dieser zeigt sich das charakteristische Befallsmuster mit kontinuierlicher Ausbreitung von aboral nach oral, ödematöse Schleimhautschwellung mit ggf. Kontaktblutungen, Pseudopolypen und ein Verlust der Haustrierung bei CU (Paine 2014). Bei MC hingegen zeigt sich ein diskontinuierliches Befallsmuster mit longitudinalen Ulzera, aphthöse hämorrhagische Mukosadefekte und Kopfsteinrelief. Zur Vervollständigung der Ausbreitungsdiagnostik sollte bei Verdacht auf MC eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und eine Dünndarmdiagnostik angeschlossen werden (Rutgeerts et al. 1980). Eine Möglichkeit stellt hierfür die Kapselendoskopie dar. Für ein Patientenkollektiv bei dem vorab Strikturen und Stenosen ausgeschlossen werden können, liefert sie die besten Ergebnisse in der Dünndarmdiagnostik (Voderholzer et al. 2005; Liangpunsakul et al. 2003), durch diese Limitationen hält sich der klinische Einsatz jedoch in Grenzen.

1.7.4 Weitere bildgebende Verfahren

Das in jedem Fall primär einzusetzende bildgebende Verfahren zur Aktivitätsbeurteilung soll die transabdominelle Sonographie darstellen (Pascu et al. 2004). Es gelten die allgemeinen Vorteile der Sonographie sprich Freiheit von ionisierender Strahlung, Kostengünstigkeit, gute Verfügbarkeit und hohe Aussagekraft bei geschultem Personal. In der Sonographie können sowohl entzündlich veränderte Darmabschnitte (Parente et al. 2003) als auch extraluminale Komplikationen wie Stenosen und Abszesse erkannt werden (Pallotta et al. 2012; Maconi et al. 2003). Die Ultraschalluntersuchung sollte gerade als Instrument zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden, und erst bei unklaren Befunden um eine Endoskopie bei der Fragestellung einer Therapiede Eskalation ergänzt werden.

Eine weitere Möglichkeit der Bildgebung, insbesondere zur Darstellung des Dünndarms, besteht in der Durchführung eines Schnittbildverfahrens. Häufig wird hierbei eine Magnetresonanztomographie (MRT) als Enterographie mit oraler Kontrastmittelaufnahme nach Sellink durchgeführt (Schreyer et al. 2004), anhand derer intraluminal aktiv entzündete Areale sowie extraluminale Komplikationen wie Strikturen identifiziert werden können (Bernstein et al. 2005). Jensen et al. konnten 2011 für die Diagnose eines MC des terminalen Ileums eine Sensitivität von 81% und Spezifität von 86% feststellen. Alternativ kann gerade bei akuten Fragestellungen, die sonst aufgrund der ionisierenden Strahlung zweitrangige Computertomographie (CT) durchgeführt werden (Schreyer et al. 2004). Für dieses Verfahren wurde eine Sensitivität von 76% und Spezifität von 85% aufgezeigt (Jensen et al. 2011).

1.8 Therapiestandards und neue Erkenntnisse

Je nach aktuellem Krankheitsstadium werden die Therapieziele und Maßnahmen individuell an den Patienten angepasst. Die wichtigsten Krankheitsphasen stellen hierbei der akute Schub mit Induktionstherapie, Remission mit Erhaltungstherapie und bei anhaltender Remission schließlich, wenn möglich die Therapiede Eskalation dar (Chapman et al. 2020).

Ein wichtiger Unterschied zwischen CU und MC ist die bei MC fehlende kausale Therapie (Feuerstein und Cheifetz 2017). Die Auswahl des Therapeutikums erfolgt heutzutage in erster Linie nach dem Schweregrad der Symptomatik.

1.8.1 Therapieziele

Während seit der Entdeckung der CED das initiale therapeutische Ziel eine Symptomfreiheit und somit klinische Remission war, haben sich die therapeutischen Ansprüche in der Praxis stark weiterentwickelt. Als Remission wird eine Normalisierung der Darmfunktion und ein Einstellen der Blutung angesehen (Feuerstein et al. 2019). Darüber hinaus wird eine biochemische, kontrolliert über die Laborparameter, endoskopische und final eine tiefe Remission bezüglich histologischer Kriterien angestrebt (Danese et al. 2020; Ungaro et al. 2019). Auch die Lebensqualität der Patienten und individuelle psychische Aspekte sollen dabei nicht vernachlässigt werden (Menichetti et al. 2018).

1.8.2 Medikamentöse Therapie

1.8.2.1 Glukokortikoide

Hierbei handelt es sich um die effektivste Wirkstoffgruppe im Rahmen der Remissionsinduktion. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung werden bei leichteren Verläufen initial topische Glukokortikoide, wie oral appliziertes Budesonid oder bei rektaler Applikation in Form von Klistieren und Schäumen, präferiert, um die typischen systemischen Steroidnebenwirkungen maximal zu reduzieren (Seow et al. 2008; Hanauer et al. 1998; Sandborn et al. 2012). Budesonid wirkt trotz oraler Aufnahme lokal im Gastrointestinaltrakt, indem es den hepatischen First-Pass Mechanismus umgeht, ohne signifikanten Einfluss auf den Cortisol-Blutspiegel zu haben (Kornbluth et al. 2010). Weitere Vorteile der topischen Therapie sind ein schnelleres Therapieansprechen und weniger tägliche Applikationsdosen. Bei rektaler Applikation können Klistiere maximal die linke Kolonflexur erreichen (Farthing et al. 1979; Jay et al. 1986). Des Weiteren konnte kein Nutzen der topischen Glukokortikoide bezüglich des Remissionserhalts nachgewiesen werden (Lindgren et al. 2002). Bei moderaten bis schweren Verläufen ist eine topische Glukokortikoidtherapie häufig nicht mehr suffizient und es muss auf systemische Präparate wie das orale Prednisolon oder in bis zu 15% der Fälle auf intravenöse Präparate (Doherty und Cheifetz 2014) zurückgegriffen werden. Auch diese fungieren hauptsächlich zur Remissionsinduktion und nicht zum Erhalt (Rutgeerts et al. 1994). Laut Studienlage liegt die Effektivität bezüglich einer Remissionsinduktion dieser Präparate zwischen 48 und 92% (Munkholm et al. 1994; Modigliani et al. 1990). Trotz der guten Effekte bezüglich der Remissionsinduktion wird möglichst zeitnah eine Steroidfreiheit aufgrund der gefürchteten unerwünschten, teilweise irreversiblen, Arzneimittelwirkungen bei Langzeitgebrauch sowie der eingeschränkten endogenen adrenalen Funktion (Lémann et al. 2006), angestrebt (Kornbluth et al. 2010).

1.8.2.2 5-Aminosalicylsäurepräparate (5-ASA)

Die wichtigsten Wirkstoffe dieser Gruppe stellen Mesalazin und Sulfasalazin dar, wobei der wichtigste chemische Unterschied ein zusätzliches Sulfapyridin-Molekül im Sulfasalazin bildet. Dieses zusätzliche Molekül hat einen entscheidenden Einfluss auf die Effektivität aber auch das Nebenwirkungsprofil (Karagozian und Burakoff 2007; Murray et al 2020). Bei CU ist seine Rolle in der Remissionsinduktion und -erhaltung etabliert (Murray et al. 2020). Bei MC scheint Sulfasalazin zur Remissionsinduktion beizutragen, während Mesalazin eher die Rückfallwahrscheinlichkeit senken kann (Ford et al. 2012). Immer mehr Studien postulieren gerade bei Steroidkontraindikationen oder auf Patientenwunsch einen Einsatz von 5-ASA Präparaten bei leichten bis moderaten Verläufen als Alternative zu Glukokortikoiden (Tromm et al. 2011; Le Berre et al. 2020). Zur Wirkung der Präparate scheinen mehrere Mechanismen beizutragen: Eine Inhibition der Cyclooxygenase und Lipoxygenase mit konsekutiv verminderter Prostaglandin- und Leukotrienbildung (Kaiser et al. 1999). Für Mesalazin scheint zusätzlich eine TNF alpha Zytokinkaskadeninhibition mit weniger Entzündungsmediatoren einzutreten (Kaiser et al. 1999). Der entsprechende Wirkort kann durch einen Überzug bei der oralen Applikation entweder über eine pH-Sensitivität oder eine Freisetzung durch eine semipermeable Membran erreicht werden bzw. direkt über Suppositorien erfolgen (Karagozian und Burakoff 2007). Eine Kombination zeigte sich hierbei als am effektivsten (Ford et al. 2012). Insgesamt konnte eine Dosis-Wirkungsabhängigkeit nachgewiesen werden (Kane und Bjorkman 2003). Der Wirkeintritt erfolgt meist innerhalb von 14 Tagen, kann jedoch auch erst nach bis zu acht Wochen einsetzen und wird meist zunächst als Erhaltungstherapie beibehalten (Feuerstein et al. 2019).

1.8.2.3 Immunsuppressiva

Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Azathioprin und Mercaptopurine sowie Methotrexat (MTX). Bezüglich der Funktion dieser Präparate in der Remissionsinduktion besteht keine abschließende Evidenz. Somit erfolgt ein frühzeitiger Einsatz vordergründig zum Einsparen von Glukokortikoiden, während ihr Haupteinsatz im Rahmen des Remissionserhalts bei CU und MC erfolgt (Prefontaine et al. 2009; Khan et al 2011).

Azathioprin wirkt über eine nicht enzymatische Umwandlung in den aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin, welcher im Anschluss als Purinantagonist während der Mitose als nicht funktionsfähiger DNA-Bestandteil eingebaut wird. Bis eine signifikante Wirkung einsetzt dauert es durchschnittlich 12 Wochen, welche in der Regel mit Glukokortikoiden überbrückt werden. Wenn der Thiopurin-Einsatz in der Anfangsphase der Therapie erfolgreich war, sollte die gleiche Medikamentengruppe auch im Rahmen des Remissionserhalts zum Einsatz kommen (Preiß et al. 2014). Die Number needed to treat (NNT) der Thiopurine liegt bei lediglich 5 (Gisbert et al. 2009). Auch bei dieser Wirkstoffgruppe kommt es mitunter zu gefährlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Feuerstein et al. 2019), vordergründig

Infektionskrankheiten (Viget et al. 2008), weshalb unter bestimmten Bedingungen Serumspiegelbestimmungen durchgeführt werden (Feuerstein et al. 2017).

MTX wird in den meisten Fällen einmal wöchentlich intramuskulär (i.m.), alternativ subkutan (s.c.) appliziert und aufgrund der geringeren Datenlage eher als Alternative zu Azathioprin eingesetzt (Alfadhli et al. 2004). Bei fehlendem Ansprechen auf Azathioprin konnte MTX in einigen Studienkollektiven in 65 – 80% der Fälle eine Remission induzieren (Mack et al. 1998; Ravikumara et al 2007).

1.8.2.4 Biologika

In den letzten Jahrzehnten wurden zunehmend neue Wirkstoffe aus dieser Stoffklasse entwickelt. Die relevanteste Rolle nehmen hierbei die TNF alpha Inhibitoren ein (Infliximab als chimärer AK, Adalimumab als humanisierter AK sowie Golimumab ausschließlich in der CU-Therapie). TNF alpha Inhibitoren in Form von MAB können sowohl zur Remissionsinduktion, dann meist in Kombination mit Glukokortikoiden und zum Remissionserhalt bei CU und MC eingesetzt werden (Nielsen und Ainsworth 2013). In bestimmten Fällen einer moderaten Erkrankungsaktivität kann ebenso eine initiale Monotherapie mit TNF alpha Inhibitoren evaluiert werden. Ihre Wirkung entfalten sie dabei über eine gezielte Antagonisierung der Signalwege (s. Abschnitt 1.5) des proinflammatorischen Zytokins TNF alpha (Strober und Fuss 2011) und zusätzlich eine Apoptoseinduktion TNF alpha produzierender Immunzellen wie Monozyten (Lügering et al. 2001).

Die Wirksamkeit von Infliximab übertrifft jene der anderen TNF alpha Inhibitoren bezüglich der Raten der Remissionsinduktion und der Schleimhautheilung (Singh et al 2018; Thorlund et al. 2014), wobei die NNT über alle Wirkstoffe dieser Gruppe bei 4 liegt und somit eine hohe Wirksamkeit anzeigt (Feuerstein et al. 2019). Die Wirkung kann schon am dritten Tag nach der ersten Dosis eintreten, weitere positive Effekte können jedoch im kompletten ersten Jahr nach Behandlungsinitiation beobachtet werden (Feuerstein et al. 2019). Auch unter den TNF alpha Inhibitoren gibt es eine weite Bandbreite an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, am häufigsten kommt es zu Infektionen und Laborwertveränderungen, am relevantesten sind hierbei maligne Entartungen (Kornbluth et al. 2010; Marchioni Beery und Korzenik 2018; Hughes und Long 2018).

Auch für das s.c. applizierte Golimumab konnte für CU-Patienten eine Remissionsinduktion, eine Heilung der intestinalen Schleimhaut und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden (Sandborn et al. 2014).

Ein weiteres Risiko stellt im Verlauf der Therapie eine Antikörperbildung gegen die Biologika dar, was einen Wirkverlust zur Folge haben kann (Gorovits et al. 2018).

Eine weitere Gruppe der Biologika stellt der darmselektive Integrin-Inhibitor Vedolizumab,

ein humaner Antikörper, welcher intravenös (i.v.) appliziert wird. Trotz einer begrenzten Wirksamkeit in der Remissionsinduktion, liegt der Haupteinsatzbereich in der Remissionserhaltung bei CU und MC (Zingone et al. 2020) mit einem Wirkeintritt frühestens nach 6 Wochen, meist jedoch nach vier bis 6 Monaten (Feuerstein et al. 2019), mit einem relativ günstigen Nebenwirkungsprofil, welches in erster Linie aus meist harmlosen Infektionen besteht (Colombel et al. 2017).

Einen anderen Wirkmechanismus hat der Interleukin IL-12/IL-23-Inhibitor Ustekinumab, welcher bei mit TNF alpha Inhibitoren vergleichbarer Effektivität, gerade bei fehlendem (sekundären) Therapieansprechen dieser Gruppe eingesetzt wird. Die Wirkeffekte zeigen sich sowohl bezüglich der Remissionsinduktion als auch des Remissionserhalts (Sandborn et al. 2012). Die Wirkung des Medikaments funktioniert über eine spezifische Rezeptorblockade auf T-Zellen, der Wirkeintritt erfolgt nach circa 6 Wochen (Benson et al. 2011).

1.8.2.5 Weitere Wirkstoffe

Die Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus (Magro et al. 2020) können in schweren Fällen bei steroidrefraktärem Verlauf alternativ zu Biologika i.v. zur Remissionsinduktion appliziert werden (Kornbluth 2011) mit einem Wirkeintritt innerhalb von 48 Stunden. Bei Ansprechen und somit einer Blockade der Lymphozytenaktivierung, erfolgt jedoch eine Umstellung auf Thiopurine oder Biologika (Loftus et al. 2003).

Der JAK-Kinase Inhibitor Tofacitinib als Small-molecule Wirkstoff kann bei moderaten bis schweren Verläufen zur Remissionsinduktion innerhalb von 6 Wochen eingesetzt werden (Sandborn et al. 2017) und weist ein mit TNF alpha Inhibitoren vergleichbares Nebenwirkungsprofil auf (Sandborn et al. 2017).

1.8.2.6 Kombinationstherapie

Aufgrund der langfristig angelegten Therapieverläufe und bei besonders schweren Fällen kommt es regelmäßig zu einer Kombination verschiedener Wirkstoffgruppen. Es konnte gezeigt werden, dass beispielsweise eine Kombination von Azathioprin mit Infliximab der jeweiligen Monotherapie bei CU überlegen ist (Panaccione et al. 2014), wohingegen die Kombination von MTX mit TNF alpha Inhibitoren keine Vorteile zu bringen scheint (Feagan et al. 2014). Generell zeigt sich bei einer Kombination von Immunsuppressiva mit Biologika ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko, weshalb nach Eintreten und Stabilisierung der Remission auf eine Monotherapie deeskaliert werden sollte.

Bei Absetzen des Biologikums trat bei 43,9% der Patienten innerhalb eines Jahres ein erneuter Schub auf, der jedoch bei 88% dieser Patienten wieder erfolgreich mit Infliximab behandelt werden konnte (Louis et al. 2012).

Aufgrund der uneindeutigen Datenlage, welche Medikamentengruppe langfristig das beste Outcome mit sich bringt, ist diese Entscheidung individuell für jeden Patienten zu treffen.

1.8.3 Operative Therapie

Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden Krankheitsbildern CU und MC ist die prinzipielle Heilbarkeit bei CU durch eine finale Operation mit Entfernung des gesamten Kolons und Rektums.

Unter den CU-Patienten kommt es im Verlauf bei 15% trotz optimaler medikamentöser Therapie zu einer notfallmäßigen oder elektiven OP-Notwendigkeit (Feuerstein und Cheifetz 2017). Den einzigen kurativen Ansatz stellt dabei die totale Proktokolektomie mit endständigem Ileostoma bzw. ileo-analer J-Pouchanlage dar, häufig wenn möglich die von Patienten präferierte Option mit mehrzeitigem Vorgehen. Der zu erwartende Nachteil dieser Prozedur ist die in der Folge häufig auf bis zu zehn Entleerungen pro Tag erhöhte Stuhlfrequenz (Feuerstein et al. 2018) mit der relativ häufigen Komplikation einer Pouchitis (Shen 2013). Weitere OP-Indikationen bei CU können ein toxisches Megakolon, unstillbare Blutungen, Perforationen, Dysplasien und ein Therapieversagen sein (Feuerstein et al. 2019).

Im Rahmen der MC Therapie gilt es aufgrund des Mangels an kurativen Ansätzen das Ausmaß an Operationen möglichst gering zu halten, jedoch tritt die Notwendigkeit zur operativen Intervention bei einem Großteil der CED-Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung durch auftretende Komplikationen ein (Frolkis et al. 2013). 80% der Patienten benötigen innerhalb der ersten 20 Jahre, 30% sogar innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose eine krankheitsassoziierte Operation (Bernstein et al. 2012). Auch nach erfolgter Operation besteht ein 10-Jahres-Risiko von über 40%, eine weitere Operation durchführen zu müssen (Baumgart und Sandborn 2012). Eine dieser Komplikationen stellen obstruktive Strikturen dar, welche chirurgisch reseziert werden müssen, wobei ein möglichst darmsparendes Vorgehen zu wählen ist (Rieder et al. 2016), während multiple Stenosen, wenn möglich, dilatiert werden sollten. Eine weitere wichtige OP-Indikation sind Fisteln in Form enterovesikaler, enterovaginaler oder enterocutaner Fisteln mit Fistulotomie und intestinaler Resektion (Gionchetti et al. 2017). Ebenso sollte bei aktiven Abszessen eine chirurgische Drainage evaluiert werden (Gionchetti et al. 2017). Gerade bei einem perianalen Befall steigt die Notwendigkeit für eine operative Versorgung: Perianale Fisteln und Abszesse müssen häufig drainiert und versorgt werden, anale Fissuren mittels Fissurotomie exzediert werden (Gionchetti et al. 2017; Gecse et al. 2014). Es bleibt final positiv zu verzeichnen, dass sich die OP-Notwendigkeit in den letzten Jahrzehnten, vermeintlich durch den Einsatz der Biologika oder eine frühere Therapieeskalation kontinuierlich verringert zu haben scheint (Jenkinson et al. 2020).

1.9 Die Rolle von IL6 und sIL2R in der heutigen Medizin

Schon heute spielen diese beiden Zytokine eine wichtige Rolle in diversen Bereichen des klinischen Alltags. Der wichtigste diagnostische Einsatz von IL6 findet im Rahmen der Detektion einer Sepsis, im speziellen einer Neugeborenen-Sepsis statt (Simonsen et al. 2014).

Ein wichtiger Durchbruch in der Therapie verschiedener chronischer Erkrankungen war die Zulassung des IL6 Antagonisten Tocilizumab. Dieser kommt hauptsächlich in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis (Scott 2017), der juvenilen idiopathischen Arthritis (Barut et al. 2017) oder der Riesenzellerarthritis (Pflugfelder 2017) zum Einsatz. Auch im Rahmen der Covid-19 Pandemie wurden Therapievorsuche mit Tocilizumab durchgeführt, die Ergebnisse fielen dabei jedoch uneindeutig aus. Während einige Studien einen gewissen Vorteil beispielsweise bezüglich der kurzfristigen Mortalität oder Beatmungsnotwendigkeit sahen (Snow et al. 2021; Somers et al. 2021), konnten andere Studien keine signifikanten Vorteile erkennen (Leaf et al. 2020).

Die wichtigsten diagnostischen Einsatzgebiete des sIL2R liegen in der Bestimmung der Erkrankungsaktivität einer Sarkoidose (Schimmelpennink et al. 2020) oder der Detektion einer Organabstoßung nach Transplantation (Mehta et al. 2004). Der monoklonale Antikörper Basiliximab, welcher über eine CD-25 Bindung antagonistisch auf IL2 Rezeptoren wirkt, wird im klinischen Alltag zur Minimierung der Wahrscheinlichkeit einer Transplantatabstoßung nach Nieren- oder Lebertransplantation eingesetzt (Onrust und Wiseman 1999).

1.10 Zielsetzung/ Fragestellung

Die wissenschaftlichen Fortschritte der letzten Jahrzehnte in vielen medizinischen Bereichen ermöglichen es uns zunehmend die genauen Mechanismen, die hinter Ätiologie und Pathogenese verschiedener Erkrankungen liegen, zu verstehen und die exakten Entzündungskaskaden, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung chronisch entzündlichen Erkrankungen ablaufen, zu entschlüsseln. Auch wenn bei den CED noch einige Fragen in dieser Hinsicht offen sind, befähigt uns der Erkenntniszuwachs zunehmend die diagnostische Bandbreite angefangen mit dem allgemeinen laborchemischen Entzündungsparameter CRP, über den darmspezifischeren Parameter fCalprotectin sowie die therapeutische Bandbreite von unspezifischer immunsuppressiver Therapie hin zu der spezifischen Blockade kleiner Moleküle der Entzündungskaskade wie TNF alpha, Integrin oder IL12-IL23 zu erweitern. Die logische Konsequenz ist also mit dem wachsenden Verständnis der molekularen Pathomechanismen deren Anwendbarkeit in der klinischen Praxis zu überprüfen und wenn möglich das Spektrum im klinischen Alltag zu erweitern und zunehmend zu optimieren. Der Stellenwert der Mediatoren IL6 und sIL2R in der

Entzündungsreaktion der CED zeigte sich zunehmend, wie im Abschnitt 1.5 erläutert in der aktuellen CED-Forschung.

Das Ziel dieser Arbeit soll es sein, die diagnostische Aussagekraft der Interleukine IL6 und sIL2R bezüglich der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität und somit einer Unterscheidung zwischen Aktivität und Remission zu evaluieren. Zusätzlich werden als Referenz weitere laborchemische Parameter wie Hb, Leukozyten, Thrombozyten, CRP und fCalprotectin bestimmt. Die klinische Aktivität wurde für CU anhand des pMayo Scores und für MC anhand des HBI quantifiziert, während für die endoskopische Aktivität die Montreal Klassifikation zusätzlich zu den Endoskopieberichten herangezogen wurde. Es wurden weitere Parameter zur genaueren Klassifizierung der Patienten, wie die epidemiologischen Daten Alter, Jahr der Erstdiagnose und Erkrankungsdauer, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus, Pack Years, Familienanamnese und die exakte Medikation mit Biologika nach verschiedenen Gruppen, Immunsuppressiva wie Thiopurine, MTX, Tacrolimus und Ciclosporin, Glukokortikoide topisch und systemisch, 5-ASA Präparate wie Sulfasalazin und Mesalazin, und krankheitsassoziierte Voroperationen erfasst. Die einzelnen Modi der Bildgebung wie Koloskopie, Sigmoidoskopie, Rektoskopie, Gastroskopie, Kapselendoskopie, Sonographie, CT und MRT wurden erhoben und in die Kategorien Endoskopie und Bildgebung eingeteilt.

Ziel der Arbeit war es nach Aufteilung in die beiden Gruppen CU und MC, sowohl Parameter zu identifizieren, welche zu einem Zeitpunkt t_0 zwischen den zentralen Tendenzen für Remission und Aktivität differenzieren können, als auch die Güte dieser Parameter zu quantifizieren. Insbesondere die für diese Arbeit zentralen Interleukinspiegel IL6 und sIL2R sollten hierauf überprüft werden. Im nächsten Schritt wurden dann die prognostische Aussagekraft der entsprechenden Parameter für die folgenden Erhebungszeitpunkte evaluiert. Zu diesem Zweck wurden nur Patienten mit mindestens zwei Erhebungszeitpunkten der Interleukinspiegel miteingeschlossen und die weiteren Erhebungszeitpunkte nach t_1 (nach 3 Monaten), t_2 (nach 6 Monaten) und t_3 (nach 12 Monaten) eingeteilt. Die bisherigen diagnostischen Methoden weisen einige Nachteile auf, so liegen diese bei den laborchemischen Parametern CRP in der unspezifischen Erhöhung im Rahmen von allgemeinen Entzündungs- oder Stresssituationen und fCalprotectin in der fehlenden Compliance bzw. Schwierigkeiten bei der Entnahme der Stuhlproben. Die klinischen Scores können neben ihrer Subjektivität auch durch weitere abdominelle Pathologien beeinflusst werden und invasive Methoden wie die endoskopische Diagnostik sollten möglichst restriktiv eingesetzt werden. So hält in den letzten Jahren die Suche nach objektiven allgemeingültigen Parametern zur Anzeige der Entzündungsaktivität bei Patienten mit CED im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung an.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Ziel dieser Studie in der Entwicklung eines diagnostischen und prognostischen Modells hinsichtlich der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität bei CED-Patienten mit maximaler Aussagekraft bei möglichst

effektiven, patienten- und ressourcenschonenden Mitteln liegt. Dies im Hinblick auf eine zunehmend personalisierte Medizin, welche verstärkt ein Eingehen auf die individuellen Verläufe des einzelnen Patienten und eine Optimierung von Diagnostik und Therapie weg von allgemeinen Standards erfordert.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Subgruppen

Die vorliegende prospektive klinische Studie berücksichtigte, sowohl ambulante Patienten aus der Biologikaambulanz und CED-Ambulanz als auch stationäre Patienten im Zeitraum vom 16.01.2018 bis zum 21.02.2020, welche in der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen im Rahmen ihrer CED in Behandlung waren.

Im weiteren Verlauf wurden jene Patienten mit den entsprechend erhobenen Interleukinspiegeln IL6 und sIL2R zu mindestens zwei Zeitpunkten eingeschlossen.

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie ein Umfang von 200 – 300 Patienten angestrebt. Letztendlich konnten 207 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, womit die Vorgabe erfüllt wurde. Diese Patienten wurden in 2 Hauptgruppen aufgeteilt: 1. Patienten mit CU, 2. Patienten mit MC. Es erfolgte eine weitere Unterteilung in die jeweiligen Subgruppen mit Unterscheidung zwischen Aktivität und Remission für die jeweiligen Zeitpunkte t0, t1, t2 und t3.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss in das Studienkollektiv war die Diagnose CU oder MC, eine ambulante oder stationäre Behandlung in der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie der UMG und ein Patientenalter von über 18 Jahren. Des Weiteren mussten sowohl die Interleukinspiegel als auch die weiteren Parameter zu mindestens zwei Zeitpunkten im Rahmen der regulären Kontrolltermine oder stationären Aufenthalte, erhoben worden sein und anhand der klinischen Dokumentation die Aktivitätsscores pMayo bzw. HBI sowie anhand der endoskopischen Berichte die Montreal Klassifikation und endoskopische Aktivität zu ermitteln gewesen sein. Eine weitere Voraussetzung war, dass ein Patient in der Lage war, die Aufklärung zu verstehen und dieser schriftlich einwilligte. Die weiteren Erhebungszeitpunkte lagen hierbei 3, 6 und 12 Monate nach dem ersten Erhebungszeitpunkt, wobei das Vorliegen von mindestens einem weiteren davon als Einschlusskriterium galt.

Zum Ausschluss führte hingegen ein Patientenalter von unter 18 Jahren, nicht einwilligungsfähige Patienten bzw. Patienten, welche eine Einwilligung ablehnten, aktive systemische Infektionserkrankungen wie beispielsweise HIV oder Hepatitis und Patienten

mit CED, welche nicht eindeutig einer der beiden Erkrankungen zuzuordnen waren, ebenso wie stillende und schwangere Patientinnen.

2.3 Material

Die zusätzliche Probenentnahme zur Bestimmung der Interleukinspiegel erfolgte in 2 Serummonovetten mit einem jeweiligen Fassungsvermögen von 7,5 ml. Des Weiteren erfolgte eine Standardblutentnahme (bestehend aus einer Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Monovette, einer Serummonovette und einer Gerinnungsmonovette). Eine Analyse der Blutproben wurde durch die automatisierten Systeme des Zentrallabors des Instituts für klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Zur Bestimmung des fCalprotectin Levels wurden die Patienten aufgefordert, eine Stuhlprobe während des stationären Aufenthaltes oder bei ambulanten Patienten im Anschluss an die ambulante Vorstellung einzureichen.

2.4 Hard- und Software

Die Patientendaten werden standardmäßig im klinikinternen Ixserv-System gespeichert. Aus diesem wurden die Patientendaten ermittelt und mit Hilfe eines Lenovo IdeaPad 540 im Windowsprogramm Excel tabellarisch erfasst. Die Anlage der Metadaten und Textverarbeitung erfolgte mittels Windowsprogramm Word. Für die statistischen Analysen wurde das Programm SPSS statistical software Version 26 (IBM SPSS Statistics, Chicago, Illinois, USA) für Windows über das Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen zur Verfügung gestellt.

2.5 Methoden

Die im Rahmen der Studie verwendeten Methoden umfassen neben einer routinemäßigen Blutentnahme eine körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf den Gastrointestinaltrakt und typische extraintestinale Manifestationen der CED an Haut und Schleimhäuten, Augen oder Gelenken. Zur standardisierten Erfassung der klinischen Erkrankungsaktivität wurden spezielle CED-Anamnesebögen verwendet. Aus diesen Anamnesebögen wurde für CU-Patienten der partielle Mayo-Score und für MC-Patienten der HBI berechnet. Die endoskopische Aktivität wurde anhand von Gastroskopie- und Koloskopiebefunden ermittelt und hieraus wenn möglich der Mayo Score für CU Patienten erstellt. Die Bildgebung wurde um Sonographie, MRT und CT ergänzt.

Die Laborwerte wurden mittels etablierter Verfahren im Zentrallabor der UMG ermittelt. Als Referenzbereiche wurden hierbei folgende Normwerte angenommen: IL6 <7pg/ml, sIL2R 223 – 710 IU/ml, Hb 11,5 – 15 g/dl, Thrombozyten 150 – 350 $\times 10^3/\mu\text{l}$, Leukozyten 4 – 11 $\times 10^3/\mu\text{l}$, CRP \leq 5 mg/l, fäkales Calprotectin <50 mg/kg.

2.6 Studiendesign

Die hier vorliegende prospektive monozentrische Studie erfolgte mit dem Ziel weitere prognostisch relevante Verlaufsparemeter hinsichtlich der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität bei Patienten mit CED zu ermitteln. Eingeschlossen wurden Patienten mit CU und MC, welche sich in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Abteilung für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie der UMG befanden. Es erfolgte eine Aufklärung nach dem Helsinki Patientenrechte Protokoll und es wurde das schriftliche Einverständnis des Patienten eingeholt. Als nächstes erfolgte eine Routinelaborkontrolle mit zwei zusätzlichen Serummonovetten à 7,5 ml. Die Erhebung weiterer Patientendaten aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Sonographie, Endoskopie oder Histologie wurden im Rahmen der Behandlung durchgeführt. Die Speicherung dieser Daten erfolgte im Krankenhausinformationssystem Ixserv unter Einhaltung der geltenden Datenschutz- und Schweigepflichtsbestimmungen. Aus dem Ixserv-System wurden die Daten aus Laborbefunden, CED-Anamnesebögen, Arztbriefen, Endoskopie- und Bildgebungsbefunden ermittelt, in Exceltabellen zusammengestellt und entsprechende Scores und Indices berechnet. Die Datenerfassung erfolgt in pseudonymisierter Form mittels Verschlüsselung durch eine Code-Nummer. Ein Ethikvotum liegt unter dem Aktenzeichen 7/7/18 vor.

Es wurden die folgenden Basischarakteristika zum Ausgangszeitpunkt t0 erfasst: Patientennummer, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Raucherstatus, Pack Years, CED-bezogene Familienanamnese, Erkrankungstyp, Jahr der Erstdiagnose und Erkrankungsdauer. Für alle vorhandenen Erhebungszeitpunkte t0 bis t3 wurden die klinischen und symptombezogenen Daten anhand eines standardisierten CED-Fragebogens erfasst. Dieser enthält die zusätzlichen Kriterien wie Krankheitslokalisation, Stuhlfrequenz pro Tag, Montreal-Klassifikation, Stuhlkonsistenz, Stuhlbeimengungen, Bauchschmerzen mit Lokalisation, sonstigen Anamnese, aktive Fisteln mit genauerer Spezifizierung der Art, Vorhandensein eines Abszesses, extraintestinale Manifestationen wie Gelenkschmerzen/ Arthritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Iridozyklitis/ Uveitis, Analfissur und andere. Anhand dieses Fragebogens wurden die klinischen Aktivitätsscores pMayo und HBI erhoben, um die klinische Aktivität zu quantifizieren. Klinische Remission wurde hierbei bei CU als pMayo Score von <2 Punkten und bei MC als HBI von <5 Punkten definiert. Ebenfalls umfasst der Fragebogen die aktuelle Medikation, woraus die CED Medikation entnommen und in folgende Kategorien erhoben wurde: Mono-

/Kombinationstherapie, Biologika inklusive Zeitraum der Applikation, Immunmodulatoren, Glukokortikoide insgesamt, Glukokortikoide topisch und Glukokortikoide systemisch, ASA-Präparate, Sulfasalazin, Mesalazin, MTX, Azathioprin, Tacrolimus, TNF alpha Inhibitoren mit Aufschlüsselung nach Infliximab, Adalimumab und Golimumab, IL12-IL23 Inhibitoren, Integrinhibitoren und Ciclosporin. Außerdem wurde eine zurückliegende krankheitsassoziierte Operation erfasst. Kombinationstherapie wurde als Medikation mit mindestens zwei dieser Wirkstoffgruppen definiert. Im nächsten Schritt wurden folgende Laborwerte erfasst: Hb, Thrombozyten, Leukozyten, CRP, IL6, sIL2R und fCalprotectin. Eine Erfassung der endoskopischen und bildgebungsidentifizierten Aktivität erfolgte in einem Zeitraum von 4 Wochen vor oder nach Laborwerterhebung für die Kategorien Koloskopie mit dem Zusatzkriterium mit oder ohne Ileocecalintubation, Sigmoidoskopie und Endoskopie gesamt, Gastroskopie, Kapselendoskopie, Sonographie, CT und MRT. Neben dem entsprechenden Datum wurde jeweils die beschriebene Aktivität dokumentiert und daraus der Mayoscore für Endoskopie und die Montreal Klassifikation mit E Kategorie für CU und A, L und B Kategorie für MC bestimmt.

Alle aufgezählten Daten wurden pseudonymisiert erhoben und analysiert und stammen aus dem Zeitraum von 01/2018 bis 02/2020. In diesem Zeitraum fand in den CED-Ambulanzen eine Vorstellung von 385 Patienten statt, von denen 212 mindestens zwei Erhebungszeitpunkte der Interleukinspiegel aufweisen konnten, während 88 Patienten mit nur einem Erhebungszeitpunkt und 85 Patienten gänzlich ohne Interleukin-Bestimmung ausgeschlossen wurden. 5 weitere Patienten wurden aufgrund einer aktiven systemischen Infektionserkrankung exkludiert, woraufhin 69 Patienten mit CU und 138 Patienten mit MC zum Erhebungszeitpunkt t0 und t1 erhalten blieben. Von den 69 CU-Patienten zum Zeitpunkt t0 befanden sich 27 in Remission und 42 im Status aktiv. Zum Zeitpunkt t2 konnten noch 40 und zum Zeitpunkt t3 noch 23 Patienten berücksichtigt werden. Bei MC setzten sich die 138 Patienten zum Zeitpunkt t0 aus 71 Patienten in Remission und 67 im Status aktiv zusammen. Zum Zeitpunkt t2 wurden noch 94 Patienten, zum Zeitpunkt t3 noch 61 Patienten mit vollständiger Interleukin-Bestimmung erfasst.

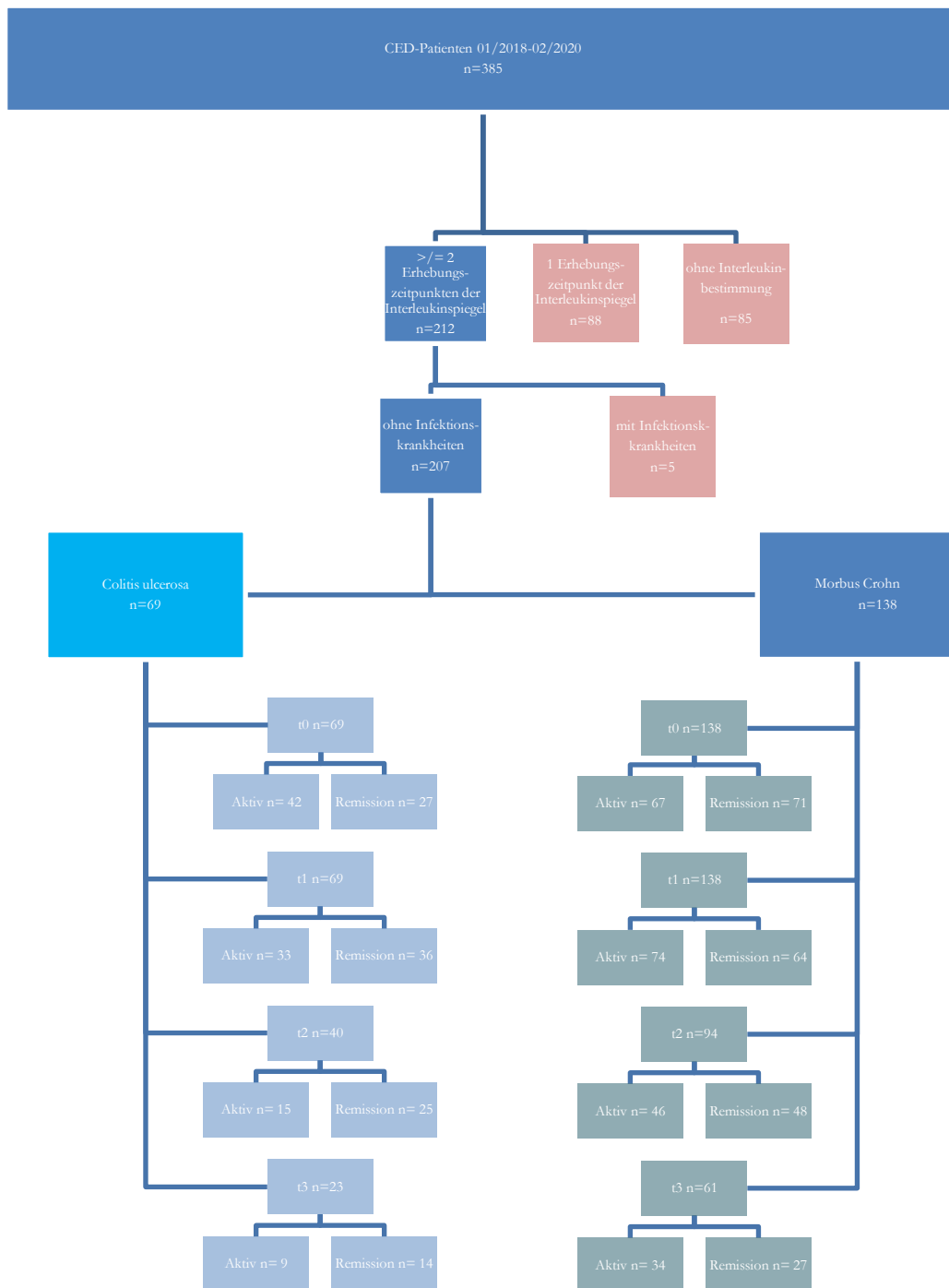


Abbildung 1: Flowchart der in die Studie aufgenommenen CED-Patienten

2.7 Statistik

2.7.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde zunächst eine deskriptive Analyse des Studienkollektivs zur Beschreibung der Basischarakteristika durchgeführt. Hierbei erfolgte eine Analyse sowohl für das Gesamtkollektiv und die Gruppen CU und MC separat. Metrische Variablen wurden hierbei mit Median und 25% bzw. 75% Quartil, kategoriale Variablen mit absoluten und relativen Häufigkeiten, letztere in Prozentangaben angegeben. Diese Darstellung der metrischen Variablen wurde nach Überprüfung auf Normalverteilung mittels graphischer Darstellung in Histogramm und Q-Q-Plot sowie rechnerischer Überprüfung im Shapiro-Wilk Test gewählt, da bei den zu beurteilenden Parametern keine Normalverteilung vorlag. Zur Beschreibung der klinischen Aktivität wurde eine Dichotomisierung der Aktivitätsscores durchgeführt. Hierbei wurden für CU 0 – 1 Punkt im pMayo Score als Remission und >1 Punkt als Aktivität gewertet. Bei MC wurde ein HBI von 0 – 4 Punkten als Remission und >4 Punkte als Aktivität gewertet. Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig, asymptotisch und wenn nicht anders angegeben wurde ein p-Wert von <0,05 als statistisch signifikant gewertet und bei einem p-Wert <0,1 von einem tendenziellen Zusammenhang gesprochen.

2.7.2 Explorative Analyse

In diesem Testteil ging es darum Unterschiede zwischen den Gruppen, insbesondere bezüglich der Aktivität, herauszuarbeiten. Zunächst wurde ein Vergleich zwischen den Gruppen CU und MC durchgeführt. Ab diesem Punkt erfolgte eine strenge Trennung der beiden Erkrankungsgruppen und es wurden nur noch separate Analysen für die jeweilige Subgruppe durchgeführt. Es erfolgte eine Korrelationsanalyse mittels Mann-Whitney-U-Test für metrische nicht normalverteilte Variablen bezüglich der Unterscheidung der zentralen Tendenzen zwischen Remission und Aktivität jeweils für CU und MC, zunächst für den Zeitpunkt t0 separat für die klinische und endoskopische Erkrankungsaktivität. Bei dichotomen Variablen wurde hierfür der nicht-parametrische Chi² Test bei n>20 zur Erfassung von Unterschieden zwischen erwarteter und beobachteter Häufigkeit gewählt. Der exakte Test nach Fisher wurde bei n<20 angewandt und in diesem Fall statt der asymptotischen die exakte zweiseitige Signifikanz angegeben.

2.7.3 Multiple logistische Regressionsanalyse

Im nächsten Schritt wurden die in der Korrelationsanalysen auf einem $p < 0,1$ Signifikanzniveau signifikanten Parameter in ein gemeinsames Modell einer multiplen logistischen Regressionsanalyse aufgenommen. Um ein möglichst aussagekräftiges Modell zu entwickeln, wurde eine schrittweise Rückwärtsselektion mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte anhand des p -Wertes und Odds Ratio (OR) mit 95% KI. Der Test wurde separat für die beiden Erkrankungen für die klinische Aktivität zum Zeitpunkt t_0 durchgeführt.

2.7.4 ROC-Analysen

Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen mit der Erstellung der entsprechenden ROC-Kurven wurden für die laborchemischen Parameter für CU und MC jeweils für die klinische und endoskopische Aktivität zum Zeitpunkt t_0 durchgeführt. Es wurden die entsprechenden p -Werte angegeben, wobei ein p -Wert $< 0,05$ als signifikant betrachtet wurde. Für diese Parameter erfolgte eine Quantifizierung der Güte anhand von Sensitivität, Spezifität und Positiv (PPW) sowie Negativ prädiktivem Wert (NPW). Mittels Youden Index wurde eine Grenzwertoptimierung zur Ermittlung des optimalen Cut-off Werts durchgeführt. Zur Quantifizierung der Qualität bezüglich der Diskriminierungsfähigkeit des entsprechenden Parameters wurde ebenfalls die area under the ROC curve (AUROC) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) herangezogen. Eine weitere ROC-Analyse wurde für die Interleukinspiegel zum Zeitpunkt t_1 für CU und MC separat für Klinik und Endoskopie durchgeführt mit Berechnung der Testgütekriterien bei signifikantem Ergebnis. Dieser Zeitpunkt wurde ebenfalls mit einbezogen, da es auch hier für jeden Patienten eine Erhebung gab, um keine Zusammenhänge bezüglich der zentralen Fragestellung der vorliegenden Studie zu übersehen. Um der Testwiederholung ausreichend Rechnung zu tragen, wurde hierfür jedoch bei den p -Werten eine Bonferroni-Holm Korrektur für jeden Laborwert separat angewandt. Es erfolgte ebenfalls eine graphische Darstellung in Form von ROC-Kurven.

2.7.5 Prognostische logistische Regressionsanalysen

Mit dem Ziel der Entwicklung eines prognostischen Modells wurde eine binäre logistische Regression für die jeweils zu einem Zeitpunkt in der univariaten Analyse signifikanten Parameter als prognostischer Marker für die Krankheitsaktivität eines späteren Zeitpunktes unter Einbeziehung der Zeitpunkte t_0 bis t_3 angewandt. Bei der logistischen Regressionsanalyse sollen hierbei intervallskalierte unabhängige Variablen einen Zusammenhang mit einer abhängigen binären Variablen mit nur zwei Ausprägungen aufweisen. Auch in diesem Fall wurde eine schrittweise Rückwärtsselektion auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ der

Omnibussignifikanz angewandt. Für die Ergebnisdarstellung wurde neben dem p-Wert, die OR und deren 95% KI noch Nagelkerkes R^2 als Pseudo R^2 zur Beurteilung der Modellgüte angegeben. Hieraus wurde bei Rundung auf zwei Nachkommastellen die Effektstärke Cohens f^2 berechnet. Die Anpassungsgüte des Modells wurde mittels Hosmer Lemeshow Test überprüft.

3 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 385 Patienten untersucht, davon 212 mit mindestens 2 Erhebungszeitpunkte der Interleukine. Nach weiterer Selektion konnten 207 Patienten berücksichtigt werden. Hiervon fielen 69 Patienten in die Gruppe CU und 138 in die Gruppe MC. Im nächsten Schritt wurden die Interleukinbestimmungen den entsprechenden Zeitpunkten t0 bis t3 zugeordnet und für jeden Zeitpunkt zwischen Aktivität und Remission unterschieden.

3.1 Basischarakteristika der Studienteilnehmer

Die Ergebnisse dieses Abschnitts sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Darstellung erfolgt separat für das Gesamtkollektiv und die Subgruppen CU und MC jeweils zum Zeitpunkt t0. Bezüglich der Medikation entstehen absolute Zahlen, die über der Gesamtkollektivgröße liegen und Prozentwerte über 100%, da aufgrund der Kombinationstherapie verschiedene Wirkstoffgruppen mehrfach genannt werden konnten.

Zusätzlich fand ein Vergleich der Subgruppen auf signifikante strukturelle Unterschiede statt. Das statistische Vorgehen wird im Abschnitt 2.7.1 beschrieben.

3.1.1 Demographische Parameter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt t0

Das Gesamtkollektiv umfasst 207 Patienten, deren medianes Alter bei 44 Jahren lag mit einem 25% und 75% Quartil (25%|75% Q) bei 32 bzw. 57 Jahren. 54% der Probanden waren männlich und 46% weiblich. 29% waren Raucher und bei 21% lag eine positive Familienanamnese vor. Die mediane Erkrankungsdauer lag bei 10 Jahren und der mediane BMI bei 24,9.

Die medianen Laborparameter sind der Spalte Gesamt der Tabelle 1 zu entnehmen.

Eine Kombinationstherapie erhielten 48,3%, während 40,1% eine Monotherapie und 5,8% gar keine Therapie erhielten. Eine Medikation erfolgte in absteigender Reihenfolge mit 5-ASA Präparaten (44,4%), Biologika (40,6%), Immunmodulatoren (34,8%) und Corticosteroiden (33,3%), wohingegen die Daten hierzu bei 5,8% fehlten. Bezüglich des klinischen Status befanden sich 47,3% der Patienten in Remission und bei 52,7% lag eine aktive Erkrankung vor.

Eine Bildgebung erfolgte lediglich in 30,9% der Fälle und konnte in 11,1% Remission und 19,8% Aktivität unterteilt werden. Hierbei wurde noch zwischen Endoskopie und Schnittbildgebung unterschieden. Eine zurückliegende krankheitsassoziierte Operation wurde im Gesamtkollektiv bei 35,3% der Patienten beschrieben.

3.1.2 Demographische Parameter bei CU zum Zeitpunkt t0

Die 69 eingeschlossenen Patienten mit CU hatten zum Zeitpunkt t0 ein medianes Alter von 40 Jahren (25%|75% Q: 27|59), einen medianen BMI von 25,6 und eine mediane Erkrankungsdauer von 8 Jahren. 58% der CU-Patienten waren männlich und 42% weiblich. 18% hatten einen positiven Raucherstatus und bei 21% zeigte sich eine positive Familienanamnese.

In der Montrealklassifikation fielen 6% in die Kategorie E1, 43% in die Kategorie E2 und 36% in die Kategorie E3 bei 14% fehlenden Werten. Der mediane p-Mayo Score lag bei 2 (25%|75% Q: 1|5).

Der mediane Hb-Wert lag in dieser Subgruppe bei 14 g/dl, die mediane Thrombozytenzahl bei 286.000/ μ l und die mediane Leukozytenzahl bei 7100/ μ l. Bei den Entzündungsparametern zeigte sich ein medianes CRP von 2,5 mg/l, ein IL6 Spiegel von 3,5 pg/ml, ein sIL2R-Spiegel von 491 IU/ml und ein fCalprotectin Wert von 255 μ g/g Stuhl. Während 62,3% der Patienten eine Kombinationstherapie erhielten, lag bei 30,4% eine Medikation mit Monotherapie und bei 2,9% keine Medikation vor. Die Verteilung der Medikamentengruppen in absteigender Reihenfolge lag bei 72,5% 5-ASA Präparate, 44,9% Corticosteroide, 42% Biologika und 24,6% Immunmodulatoren, während für 4,3% die Angaben hierzu fehlten.

Zu diesem Erhebungszeitpunkt waren 39,1% der Patienten klinisch in Remission, während bei 60,9% der Patienten klinisch eine Aktivität vorlag.

In der Bildgebung zeigte sich hingegen bei 8,7% der erhobenen Befunde eine Remission und bei 21,7% konnte eine Aktivität nachgewiesen werden. 69,6% der Patienten hatten keine bildgebende Untersuchung im entsprechenden Beobachtungszeitraum. 5,8% der Patienten hatten sich einer zurückliegenden krankheitsassoziierten Operation unterzogen.

3.1.3 Demographische Parameter bei MC zum Zeitpunkt t0

Bei den 138 MC-Patienten, die zum Zeitpunkt t0 erfasst wurden, lag ein medianes Alter von 47 Jahren (25%|75% Q: 33|56) mit einer medianen Erkrankungsdauer von 11 Jahren und einem medianen BMI von 24,7 vor. 41% der MC-Patienten waren männlich, 59% weiblich. Der Anteil der Raucher lag mit 35% deutlich höher in dieser Subgruppe, wohingegen der Anteil der positiven Familienanamnese über die Subgruppen stabil bei 21% lag. Die verschiedenen Kategorien der Montrealklassifikation verteilten sich wie folgt: Bei der A-Kategorie lag in 14% A1, in 57% A2 und in 15% A3 vor, während für 14% die Werte fehlten. Bei der L-Kategorie lag der Anteil von L1 bei 17%, L2 bei 11%, L3 bei 46% und L4(+) bei 12% mit einem Anteil von 14% mit fehlenden Werten. Bei der B-Kategorie trat in 29% der Fälle B1, in 11% der Fälle B2, in 22% der Fälle B3 und in 23% der Fälle B3p auf, mit einem Anteil von 15% fehlender Werte. Der mediane HBI lag bei 4 (25%|75% Q: 1|7).

Der mediane Hb-Wert lag in dieser Subgruppe bei 13,7 g/dl, die mediane Thrombozytenzahl bei 286.000/ μ l und die mediane Leukozytenzahl bei 7300/ μ l. Hier zeigte sich ein medianes CRP von 3,7 mg/l, ein medianer IL6-Spiegel von 3,9 pg/ml, ein medianer sIL2R-Spiegel von 529 IU/ml und ein medianes fCalprotectin von 262 μ g/g Stuhl.

Die Therapie verteilte sich in dieser Subgruppe in 41,3% Kombinationstherapie, 44,9% Monotherapie und 7,2% keine Therapie bei 6,5% fehlenden Werten. Die Medikationsgruppen bildeten in absteigender Reihenfolge Biologika (39,9%) und Immunmodulatoren (39,9%), 5-ASA Präparate (30,4%) und Corticosteroide (27,5%). Während 51,4% der Patienten zu diesem Zeitpunkt in Remission waren, lag bei 48,6% eine Krankheitsaktivität vor.

In der Bildgebung wurde bei 12,3% eine Remission und bei 18,8% eine Aktivität festgestellt, während 68,8% der Werte diesbezüglich fehlten.

Eine zurückliegende krankheitsassoziierte Operation lag bei 50% der Patienten vor.

3.1.4 Vergleich der Basischarakteristika der Gruppen CU und MC zum Zeitpunkt t0

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen auf einem p-Wert Niveau von $<0,05$ konnten für das Geschlecht beobachtet werden mit einem Überwiegen der männlichen Patienten bei CU und der weiblichen Patienten bei MC. Ebenfalls signifikante Unterschiede bestanden bei der Anzahl der Raucher mit einem signifikant höheren Raucheranteil bei MC. Außerdem lag ein signifikanter Unterschied bezüglich zurückliegender krankheitsassoziiierter Operationen vor mit einem höheren Anteil unter den MC-Patienten. Beim Vergleich des klinischen Aktivitätsstatus zeigte sich zum $p<0,1$ Signifikanzniveau tendenziell bei CU häufiger eine Aktivität als bei MC.

Tabelle 1: Basischarakteristika der CED-Patienten und Vergleich zwischen den Gruppen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

	Gesamt (n=207)	Colitis ulcerosa (n=69)	Morbus Crohn (n=138)	p-Werte
Medianes Alter in Jahren (25% 75% Quartil)	44 (32 57)	40 (27 59)	47 (33 56)	0,439
Männlich/ Weiblich n (%)	96 / 111 (46/54)	40 / 29 (58/42)	56 / 82 (41/59)	0,018
Mediane Erkrankungsdauer in Jahren (25% 75% Quartil)	10 (5 18)	8 (4 17)	11 (5 19)	0,166
Medianer BMI (25% 75% Quartil)	24,9 (21,9 28,9)	25,6 (21,5 28,4)	24,7 (22 29)	0,997
Raucher n (%)	60 (29)	12 (18)	48 (35)	0,009
Positive Familienanamnese n (%)	39 (21)	13 (21)	26 (21)	0,979
Montreal-Klassifikation A1/A2/A3/ <i>fehlend</i> n (%)			19 / 78 / 21 / 20 (14/57/15/14)	
Montrealklassifikation L1/L2/L3/L4 (+)/ <i>fehlend</i> n (%)			23 / 15 / 64 / 16 / 20 (17/11/46/12/14)	
Montrealklassifikation B1/B2/B3/B3p/ <i>fehlend</i> n (%)			40 / 15 / 30 / 32 / 21 (29/11/22/23/15)	
Montrealklassifikation E1/E2/E3/ <i>fehlend</i> n (%)		4 / 30 / 25 / 10 (6/43/36/14)		
Medianer HBI (25% 75% Quartil)			4 (1 7)	
Medianer pMayo Score (25% 75% Quartil)		2 (1 5)		
Medianer Hämoglobinwert in g/dl (25% 75% Quartil)	13,8 (12,7 14,8)	14 (13,1 14,9)	13,7 (12,5 14,8)	0,197
Mediane Thrombozytenzahl in 1000/ μ l (25% 75% Quartil)	286 (233 343)	286 (241 373)	286 (229 329)	0,585
Mediane Leukozytenzahl in 1000/ μ l (25% 75% Quartil)	7,2 (5,7 9,4)	7,1 (5,7 9,4)	7,3 (5,8 9,3)	0,682
Medianes CRP in mg/l (25% 75% Quartil)	3,1 (1,3 7,8)	2,5 (0,9 8,3)	3,7 (1,3 7,7)	0,243
Medianer IL6-Spiegel in pg/ml (25% 75% Quartil)	3,7 (2,1 7,1)	3,5 (1,7 6,9)	3,9 (2,2 7,4)	0,226
Medianer sIL2R-Spiegel in IU/ml (25% 75% Quartil)	523 (387 737)	491 (379 706)	529 (388 743)	0,513
Medianes Fäkales Calprotectin in μ g/g Stuhl (25% 75% Quartil)	255 (41 654)	255 (46 1722)	262 (39 523)	0,525

	Gesamt (n=207)	Colitis ulcerosa (n=69)	Morbus Crohn (n=138)	p-Werte
Therapie n (%)				
keine	12 (5,8)	2 (2,9)	10 (7,2)	0,195
Mono	83 (40,1)	21 (30,4)	62 (44,9)	
Kombi	100 (48,3)	43 (62,3)	57 (41,3)	
<i>fehlend</i>	12 (5,8)	3 (4,3)	9 (6,5)	
Medikation¹ n (%)				
5-ASA	92 (44,4)	50 (72,5)	42 (30,4)	
Corticosteroide ²	69 (33,3)	31 (44,9)	38 (27,5)	
Immunmodulatoren ³	72 (34,8)	17 (24,6)	55 (39,9)	
Biologika ⁴	84 (40,6)	29 (42,0)	55 (39,9)	
<i>fehlend</i>	12 (5,8)	3 (4,3)	9 (6,5)	
Klinischer Status n (%)	98/109	27 / 42	71 / 67	0,095
Remission/ Aktiv	(47,3/52,7)	(39,1/60,9)	(51,4/48,6)	
Bildgebung⁵ gesamt n (%)	23 / 41 / 143	6 / 15 / 48	17 / 26 / 95	0,394
Remission/ Aktiv/ <i>fehlend</i>	(11,1/19,8/69,1)	(8,7/21,7/69,6)	(12,3/18,8/68,8)	
Endoskopie n (%)	11/31/165	5/12/52	6/19/113	
Remission/ Aktiv/ <i>fehlend</i>	(5,3/15/79,7)	(7,2/17,4/75,4)	(4,3/13,8/81,9)	
Schnittbildgebung n (%)	36/26/145	10/8/51	26/18/94	
Remission/ Aktiv/ <i>fehlend</i>	(17,4/12,6/70)	(14,5/11,6/73,9)	(18,8/13/68,1)	
Krankheitsassoziierte OP n (%)	73 (35,3)	4 (5,8)	69 (50,0)	<0,001
<p>1: n>Ges, %> 100% aufgrund Mehrfachnennung bei Kombinationstherapie; 2: topische und systemische Glukokortikoide; 3: Azathioprin, Methotrexat, Tacrolimus; 4: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Ustekinumab, Vedolizumab; 5: Bildgebung inklusive Endoskopie und Schnittbildgebung je einfach, zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen gewählt, zur Berechnung der p-Werte bei dichotomen Variablen wurde der Chi²-Test bei n>20 und der exakte Test nach Fisher bei n<20 gewählt</p>				

3.2 Test auf Normalverteilung

Vor Durchführung der statistischen Tests wurden sämtliche Variablen auf Normalverteilung überprüft. Diese Überprüfung erfolgte sowohl graphisch mittels Histogrammen und Q-Q-Plots als auch durch Berechnung mittels Shapiro-Wilk-Test. Da sich in diesen Verfahren keine Normalverteilung zeigte, wurden für die weiteren Berechnungen nicht-parametrische Tests wie der Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen und der Chi²-Test bei dichotomen Variablen mit $n > 20$ und der exakte Fisher-Test bei dichotomen Variablen mit $n < 20$ gewählt.

3.3 Ergebnisse der Subgruppe CU zum Zeitpunkt t0

3.3.1 Vergleich der medianen Laborwerte für CU zum Zeitpunkt t0

Die Tabelle 2.1 vergleicht die medianen Laborwerte separat für die klinische und endoskopische Erkrankungsaktivität zwischen den Krankheitsstatus Remission bzw. Aktivität zum Zeitpunkt t0. In der Ergebnisdarstellung wurde zusätzlich das 25%|75%-Quartil angegeben.

Für die klinische Aktivität zeigt sich in der Gruppe der aktiven Erkrankungen durchweg höhere mediane Laborparameter. Hervorzuheben sind hier insbesondere die höheren Entzündungsparameter wie CRP mit 1,9 mg/l in der Gruppe Remission und 3,9 mg/l in der Gruppe mit Aktivität und ein fCalprotectin Wert von 19,9 µg/g Stuhl in der Remissionsgruppe gegen einen Wert von 388 µg/g Stuhl in der aktiven Gruppe sowie die höheren Interleukinspiegel mit IL6 von 2,6 pg/ml in der Remissions- und 3,6 pg/ml in der Aktivitätsgruppe und einem sIL2R-Spiegel von 470 IU/ml in der Gruppe Remission und von 532 IU/ml in der aktiven Gruppe.

Ähnliches zeigte sich bei der endoskopischen Aktivität. Der größte Unterschied bestand in einem niedrigeren Hb-Wert in der Aktivitätsgruppe von 13,6 g/dl im Vergleich zu einem Wert von 14 g/dl in der Gruppe Remission. Die anderen Laborparameter waren stets in der Aktivitätsgruppe höher als in der Remissionsgruppe tendenziell auf einem etwas höheren Level verglichen mit der klinischen Aktivität mit einer besonders deutlichen Ausprägung beim fCalprotectin-Wert von 19,5 µg/g Stuhl in der Remissionsgruppe und 2797 µg/g Stuhl in der Aktivitätsgruppe.

Tabelle 2.1: Vergleich der medianen Laborwerte und 25% & 75%-Quartil für CU zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich klinischer und endoskopischer Krankheitsaktivität

Colitis ulcerosa	Klinische Aktivität		Endoskopische Aktivität	
	Remission (n = 27)	Aktiv (n = 42)	Remission (n = 5)	Aktiv (n = 12)
Medianes Hämoglobin g/dl (25% 75% Quartil)	14 (13 14,3)	14,1 (13,1 15,2)	14 (13,5 14,6)	13,6 (13 14,8)
Mediane Thrombozyten 1000/ μ l (25% 75% Quartil)	279 (243 350)	286 (232 378)	314 (285 352)	378 (264 420)
Mediane Leukozyten 1000/ μ l (25% 75% Quartil)	6,7 (5 8,7)	7,3 (6 9,7)	6,1 (5,0 7,1)	9,4 (5,6 13)
Medianes CRP mg/l (25% 75% Quartil)	1,9 (0,8 3,1)	3,9 (1 12)	2,5 (0,9 8,6)	4,5 (1,8 15,9)
Medianes IL6 pg/ml (25% 75% Quartil)	2,6 (1,7 6,7)	3,6 (1,7 7,4)	2,8 (1,5 6,8)	3,2 (1,7 10,1)
Medianer sIL2R IU/ml (25% 75% Quartil)	470 (346 689)	532 (415 768)	353 (254 423)	480 (425 781)
Medianes Fäkales Calprotectin in μ g/g Stuhl (25% 75% Quartil)	19,9 (19,5 1286)	388 (143 1990)	19,5 (19,5 19,5)	2797 (208 4000)

3.3.2 Assoziation der Variablen mit der klinischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0

An dieser Stelle wurde für die Hypothesentests bezüglich einer Korrelation zwischen den Variablen und der klinischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0 als nicht-parametrischer Test der Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen und der Chi²-Test bei dichotomen Variablen mit n>20 und der exakte Fisher-Test bei dichotomen Variablen mit n<20 gewählt. Das genaue Vorgehen ist im Abschnitt 2.7.2 beschrieben. Die in diesem Test auf einem Signifikanzniveau von p<0,1 signifikanten Werte wurden weiter betrachtet. Hierbei handelt es sich um die Einnahme von Glukokortikoiden (p=<0,001), eine stattgehabte krankheitsassoziierte Operation (p=0,086) und die

Laborparameter CRP ($p=0,047$), sIL2R ($p=0,054$) und fCalprotectin ($p=0,046$). Diese Werte wurden in ein gemeinsames multiples logistisches Regressionsmodell aufgenommen und eine *Backwards elimination* durchgeführt. Hierbei blieb im letzten Schritt sIL2R mit einem p-Wert für das Modell von 0,077, einer OR von 1,003 bei einem 95%-KI von 0,999 – 1,007 stehen. Der Stellenwert dieses Parameters konnte in diesem Test lediglich tendenziell aufgezeigt werden aufgrund des p-Wertes $>0,05$ und eines Einschlusses des Wertes 1 in das 95%-KI.

Tabelle 2.2: Assoziation der Variablen mit der klinischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0

Variable	Hypothesentest	Multiple logistische Regression CU	
	CU	OR (95%-KI)	P Modell
	P t0		
Alter	0,555		
Geschlecht	0,185		
Raucherstatus	0,878		
Familienanamnese	0,461		
Erkrankungsdauer	0,337		
BMI	0,815		
Montreal E1	0,805		
Med 0/1	0,755		
Biologika	0,770		
Glukokortikoide	$<0,001$		
IMM	0,861		
ASA	0,859		
OP	0,086		
Hämoglobin	0,331		
Thrombozyten	0,703		
Leukozyten	0,165		
CRP	0,047		
IL6	0,316		
sIL2R	0,054	1,003 (0,999-1,007)	0,077
fCalprotectin	0,046		

zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen mit asymptotischen zweiseitigen Signifikanzen gewählt, zur Berechnung der p-Werte bei dichotomen Variablen wurde der Chi² Test bei $n>20$ und der exakte Test nach Fisher bei $n<20$ gewählt

3.3.3 Assoziation der Variablen mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0

Im nächsten Schritt wurden eben diese Parameter auf Korrelation mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t0 überprüft. Hier wurde bei metrischen Parametern der Mann-Whitney-U-Test und aufgrund der geringeren Gesamtmenge der Patienten bei dichotomen Variablen der exakte Fisher Test angewandt.

Auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zeigte sich eine Korrelation mit der Erkrankungsdauer ($p = 0,029$), der Einnahme von Glukokortikoiden ($p = 0,007$) und unter den Laborparametern ausschließlich für sIL2R ($p = 0,035$). Eine tendenzielle Korrelation auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ zeigte sich für das Alter der Patienten ($p = 0,081$) und für den Laborparameter fCalprotectin ($p = 0,056$).

Tabelle 2.3: Assoziation der Variablen mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei CU zum Zeitpunkt t0

CU Variable	Hypothesentest P exakt
Alter	0,081
Geschlecht	0,131
Raucherstatus	1
Familienanamnese	0,604
Erkrankungsdauer	0,029
BMI	0,442
Montreal E1	0,205
Med 0/1	0,333
Biologika	0,505
Glukokortikoide	0,007
IMM	0,560
ASA	0,242
OP	1
Hämoglobin	0,398
Thrombozyten	0,460
Leukozyten	0,140
CRP	0,292
IL6	0,458
sIL2R	0,035
fCalprotectin	0,056

zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen mit asymptotischen zweiseitigen Signifikanzen gewählt, zur Berechnung der p-Werte bei dichotomen Variablen wurde der exakte Test nach Fisher bei $n < 20$ gewählt

3.3.4 ROC-Analysen bei CU zum Zeitpunkt t0

Um die diagnostische Güte zu beurteilen, wurden für die laborchemischen Entzündungsparameter bei CU zum Zeitpunkt t0 ROC-Analysen durchgeführt. Hierbei erfolgte eine Beschränkung neben den Interleukinen IL6 und sIL2R auf CRP und fCalprotectin. Die weiteren Berechnungen wurden bei auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ signifikanten Werten, sowohl für die klinische als auch die endoskopische Aktivität durchgeführt. Zusätzlich wurden zur Erkennung tendenzieller Zusammenhänge die weiteren Güteparameter bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ berechnet. Zur weiteren Ergebnisdarstellung wurde die AUROC mit 95%-KI ermittelt und mittels Youden-Index die optimalen Cut-off Werte mit maximierter Sensitivität und Spezifität berechnet. Des Weiteren erfolgte eine Berechnung des PPWs und NPWs. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.4 sowie in den Abbildungen 2.1 und 2.2 dargestellt.

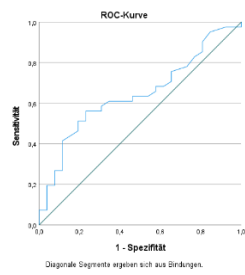
Bei der klinischen Aktivität zum Zeitpunkt t0 waren für CU zwei Parameter auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ signifikant. Hierzu gehörten CRP ($p = 0,048$) mit einer AUROC von 0,644 (95%-KI 0,512 – 0,777). Bei einem Cut-off Wert von 3,05 mg/l ergab sich eine Sensitivität von 56,1%, eine Spezifität von 76,9% sowie ein PPW von 60,8% und ein NPW von 73,3%. Der zweite zu diesem Signifikanzniveau signifikante Parameter war fCalprotectin ($p = 0,048$) mit einer AUROC von 0,738 (95%-KI 0,485 – 0,990). Mittels Youden-Index ergab sich ein Cut-off Wert von 33,65 $\mu\text{g/g}$ Stuhl mit einer Sensitivität von 100%, Spezifität von 94,4%, einem PPW von 89,8% und NPW von 100%. Tendenzielle Zusammenhänge zeigten sich zusätzlich für sIL2R ($p = 0,054$) mit einer AUROC von 0,638 (95%-KI 0,504 – 0,773) bei einem Cut-off Wert von 379 IU/ml.

Bezüglich der endoskopischen Aktivität zeigten sich zwei Werte auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ signifikant. Zum einen sIL2R ($p = 0,035$) mit einer AUROC von 0,833 (95%-KI 0,606 – 1). Für einen Cut-off Wert von 372,5 IU/ml konnte eine Sensitivität von 91,7%, Spezifität von 80%, ein PPW von 91,8 und ein NPW von 79,7% berechnet werden. Zum anderen fCalprotectin ($p = 0,40$) mit einer AUROC von 1 (95%-KI 1 – 1) mit Cut-off Wert von 178,1 $\mu\text{g/g}$ Stuhl mit einer maximierten Sensitivität von 85,7%, Spezifität von 100%, einem PPW von 100% und einem NPW von 66,4%. Auch hier scheint nur eine begrenzte Aussagekraft zu bestehen (s.o.).

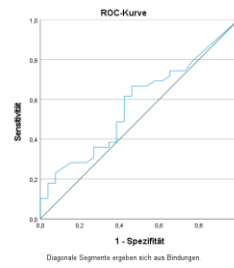
Tabelle 2.4: Ergebnisse der ROC-Analysen sowie diagnostische Güte der Entzündungsparameter für CU hinsichtlich klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t0

Laborparameter	P	AU-ROC	95% KI	Youden	Cut-off	Sens %	Spez %	P PW %	N PW %
CU klinisch t0									
CRP	0,048	0,644	0,512-0,777	0,33	3,05	56,1	76,9	60,8	73,3
IL6	0,318	0,573	0,433-0,714						
sIL2R	0,054	0,638	0,504-0,773	0,264	379	85,7	40,7	48	81,7
fCalprotectin	0,048	0,738	0,485-0,990	0,667	33,65	100	94,4	89,8	100
CU endoskopisch t0									
CRP	0,292	0,667	0,395-0,938						
IL6	0,462	0,620	0,320-0,920						
sIL2R	0,035	0,833	0,606-1	0,717	372,5	91,7	80	91,8	79,7
fCalprotectin	0,040	1	1-1	0,857	178,1	85,7	100	100	66,4
<p>AUROC: area under the receiver operating characteristics curve, P-Wert für ROC Analyse, 95% KI: 95% Konfidenzintervall der AUROC, Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert, CU: Colitis ulcerosa, MC: Morbus Crohn, CRP: C-reaktives Protein, IL6: Interleukin 6, sIL2R: löslicher Interleukin 2 Rezeptor Spiegel, fCalprotectin: fäkales Calprotectin; zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen gewählt</p>									

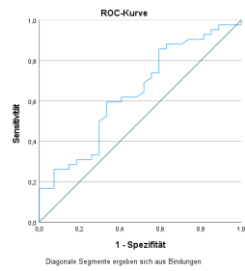
a)



b)



c)



d)

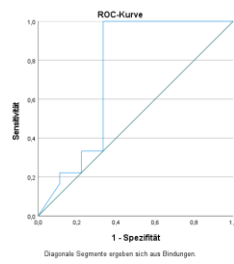
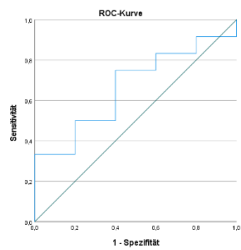
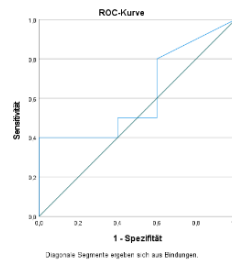


Abbildung 2.1: ROC-Kurven von CRP (a), IL6 (b), sIL2R (c) und fCalprotectin (d) für CU zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich der klinischen Erkrankungsaktivität

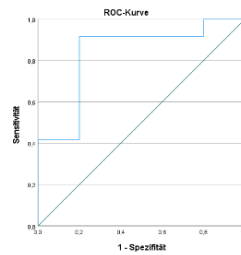
a)



b)



c)



d)

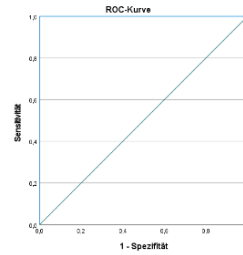


Abbildung 2.2: ROC-Kurven von CRP (a), IL6 (b), sIL2R (c) und fCalprotectin (d) für CU zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität

3.3.5 ROC-Analysen der Interleukinspiegel für CU zum Zeitpunkt t1

Um keine Zusammenhänge für die in dieser Arbeit zentrale Fragestellung der Korrelation von Interleukinspiegeln und klinischer sowie endoskopischer Erkrankungsaktivität zu übersehen, wurde eine Korrelationsanalyse mit anschließender Berechnung der Güteparameter für den folgenden Zeitpunkt t1 durchgeführt, zu welchem ebenfalls alle Patienten eine Bestimmung der Interleukinspiegel aufweisen konnten. Um dem Faktor der Messwiederholung statistisch Rechnung zu tragen, wurde eine Korrektur der p-Werte mittels Bonferroni-Holm Korrektur für jeden Parameter jeweils für die beiden betrachteten Zeitpunkte t0 und t1 durchgeführt. In die Graphik wurde zusätzlich die Kurve für CRP als Referenz angelegt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 3 dargestellt. Nach der statistischen Korrektur zeigte sich ausschließlich für die klinische Aktivität der CU ein Zusammenhang für IL6 ($P_{\text{korr}}=0,014$) mit einer AUROC von 0,691 (95%-KI 0,562-0,819). Als optimaler Cut-off wurde ein Wert von 2,65 pg/ml berechnet. Für diesen lag die Sensitivität bei 53,1%, die Spezifität bei 80%, der PPW bei 71% und der NPW bei 64,9%.

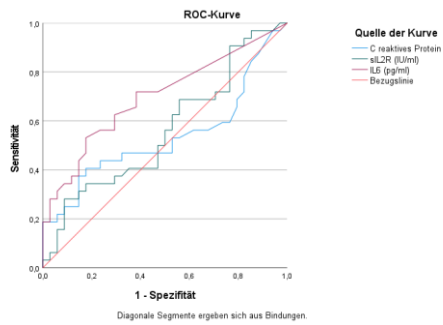
Tabelle 3: Ergebnisse der ROC-Analysen sowie diagnostische Güte der Interleukinspiegel für CU hinsichtlich klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1

Laborparameter	P t1	P korr ¹	AU ROC	95% KI	Y-ouden	Cut-off	Sens %	Spez %	P PW %	N PW %
CU klinisch t1										
IL6	0,007	0,014	0,691	0,562-0,819	0,331	2,65	53,1	80	71	64,9
sIL2R	0,239	0,478								
CU endoskopisch t1										
IL6	0,079	0,158								
sIL2R	0,242	0,484								

1: P korr = P-Wert korrigiert nach Bonferroni-Holm Korrektur angewandt für je einen Laborwert für die Zeitpunkte t0 und t1 mit entsprechendem n gesamt

AUROC: area under the receiver operating characteristics curve, P-Wert für ROC Analyse, 95% KI: 95% Konfidenzintervall der AUROC, Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert, CU: Colitis ulcerosa, MC: Morbus Crohn, CRP: C-reaktives Protein, IL6: Interleukin 6, sIL2R: löslicher Interleukin 2 Rezeptor Spiegel, fCalprotectin: fäkales Calprotectin; zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen gewählt

a) CU klinisch t1



b) CU endoskopisch t1

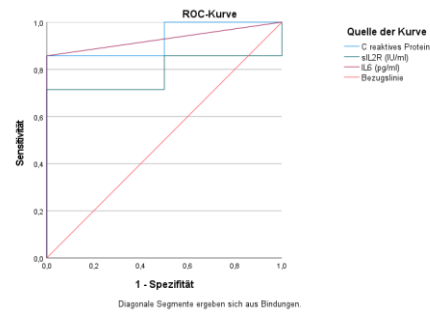


Abbildung 3: ROC-Kurven von CRP, IL6 und sIL2R für CU zum Zeitpunkt t1 hinsichtlich der klinischen (a) und endoskopischen (b) Erkrankungsaktivität

3.3.6 Vergleich der Unterschiede der Subgruppe CU zum Zeitpunkt t0 und t1

Ein Vergleich der Subgruppe CU zu beiden Erhebungszeitpunkten bildet Tabelle 4 ab. Hier zeigen zum Zeitpunkt t0 deutlich mehr Patienten eine klinische Aktivität mit 61% und endoskopische Aktivität mit 71% als zum Zeitpunkt t1 mit einer klinischen Aktivität von 48% und endoskopischen Aktivität bei 53% der Patienten. Zum anderen liegt die Therapierate zum Zeitpunkt t1 etwas höher mit 26% Monotherapie und 68% Kombinationstherapie im Vergleich zu 30% Monotherapie zum Zeitpunkt t0 und 62% Kombinationstherapie. Darunter ist zum Zeitpunkt t1 die Einnahme von Biologika mit 55% zum Zeitpunkt t1 und 42% zum Zeitpunkt t0. Gegensätzlich verhält es sich mit der Glukokortikoid-Einnahme mit 39% zum Zeitpunkt t0 und 32% zum Zeitpunkt t1.

Tabelle 4: Vergleich zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 der Subgruppe CU

Parameter CU	T0	T1
pMayo median	2	1,5
Aktivität 0/1 klinisch n (%)	27/42 (39/61)	36/33 (52/48)
Medikation n (%) kein/Mono/Kombi/fehlend	2/21/43/3 (3/30/62/4)	2/18/47/2 (3/26/68/3)
Biologika n (%) nein/ja/fehlend	37/29/3 (54/42/4)	29/38/2 (42/55/3)
TNF alpha n (%) nein/ja/fehlend	42/24/3 (61/35/4)	37/30/2 (54/43/3)
Glukokortikoide sys n (%) nein/ja/fehlend	39/27/3 (57/39/4)	45/22/2 (65/32/3)
Aktivität Bildgebung n (%) keine/Aktivität der vorhandenen Werte	6/15 (29/71)	7/8 (47/53)

3.3.7 Finale Modelle der logistischen Regressionsanalyse als prognostischer Test bei CU für die Zeitpunkte t0 – t3

Im letzten Schritt sollte nun überprüft werden, ob die entscheidenden laborchemischen Entzündungsparameter oder die Interleukine einen prognostischen Faktor für die Erkrankungsaktivität darstellen können. Hierfür wurden als Standardentzündungsparameter Leukozyten und CRP und die zu überprüfenden Interleukine IL6 und sIL2R in die Berechnung mit aufgenommen. Auf die Berücksichtigung von fCalprotectin wurde aufgrund der geringeren Anzahl an Erhebungen an dieser Stelle verzichtet. Es wurde in separaten Testverfahren überprüft, ob die genannten Laborparameter zu einem Zeitpunkt die klinische Erkrankungsaktivität zu einem späteren Zeitpunkt prognostizieren können. Als Testverfahren wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse mit *Backward elimination* durchgeführt. Die signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Für alle getesteten Zeitpunkte blieb nur für die Vorhersage von Zeitpunkt t0 zu Zeitpunkt t1 im finalen Schritt der Parameter sIL2R als prognostischer Parameter für CU im Modell. Bei einem signifikanten Wert von 0,013 im Omnibustest, wurde die Modellgüte durch Nagelkerkes R² mit 0,125 berechnet. Zusätzlich zeigt der nicht signifikante Wert im Hosmer Lemeshow Test von 0,453 die Anpassungsgüte des Modells. Die OR konnte auf 0,997 beziffert werden bei einem 95%-KI von 0,995 – 0,999. Aus dem Nagelkerke R² lässt sich die Effektstärke nach Cohen berechnen. Bei auf zwei Nachkommastellen gerundeten Werten ergibt sich eine Effektstärke Cohens f² von 0,15.

Tabelle 5: Finale Modelle der logistischen Regressionsanalyse mit *Backward elimination* der Laborparameter für die Gruppe CU zu den Zeitpunkten t0 – t3

Zeitpunkt	Parameter	Omnibus Signifikanz	Nagelkerkes R Quadrat	Hosmer Lemeshow (Sig.)	OR	95%-KI für Exp B
t0 -> t1	sIL2R	0,013	0,125	0,453	0,997	0,995-0,999

3.4 Ergebnisse der Subgruppe MC zum Zeitpunkt t0

3.4.1 Vergleich der medianen Laborwerte für MC zum Zeitpunkt t0

Auch in dieser Subgruppe wurde zunächst ein Vergleich der medianen Laborwerte separat für die klinische und endoskopische Erkrankungsaktivität zwischen Remission und Aktivität zum Zeitpunkt t0 durchgeführt, wie der Tabelle 6.1 zu entnehmen ist. In der Ergebnisdarstellung wurde zusätzlich das 25%|75%-Quartil angegeben.

Bezüglich der klinischen Aktivität lagen die medianen Laborparameter bei den meisten Werten in der Aktivitätsgruppe höher als in der Remissionsgruppe mit Ausnahme des medianen Hbs, welches in beiden Gruppen bei 13,7 g/dl lag und des medianen fCalprotectins, welches mit 284 µg/g Stuhl in der Remissionsgruppe höher war als mit 229 µg/g Stuhl in der Aktivitätsgruppe. Der Entzündungsparameter CRP lag im Median in der Remissionsgruppe bei 2,4 mg/l und in der Aktivitätsgruppe bei 4,9 mg/l. Der mediane IL6-Spiegel war ebenfalls in der Remissionsgruppe mit 3,4 pg/ml unter dem medianen Wert der Aktivitätsgruppe mit 4,6 pg/ml. Ebenso der mediane sIL2R-Wert mit 524 IU/ml in der Remissionsgruppe verglichen mit einem medianen Wert von 538 IU/ml in der Aktivitätsgruppe.

Gemischer war das Bild bezüglich der endoskopischen Erkrankungsaktivität. Die medianen Werte lagen für die folgenden Parameter in der Remissionsgruppe höher als in der Aktivitätsgruppe: Thrombozyten, sIL2R mit einem medianen Remissionswert von 644 IU/ml und Aktivitätswert von 574 IU/ml sowie fCalprotectin mit einem medianen Wert von 178 µg/g Stuhl in der Gruppe Remission und einem medianen Wert von 39,2 µg/g Stuhl in der aktiven Gruppe. Bezüglich der weiteren Entzündungsparameter lag der mediane CRP-Wert in der Remissionsgruppe mit 2,7 mg/l deutlich unter dem Wert der Aktivitätsgruppe mit 7,4 mg/l und der mediane IL6 Wert mit 3,1 pg/ml in der Remissionsgruppe unter dem medianen Wert von 5,5 pg/ml in der Aktivitätsgruppe.

Tabelle 6.1: Vergleich der medianen Laborwerte und 25% & 75%-Quartil für MC zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich klinischer und endoskopischer Krankheitsaktivität

Morbus Crohn	Klinische Aktivität		Endoskopische Aktivität	
	Remission (n = 71)	Aktiv (n = 67)	Remission (n = 6)	Aktiv (n = 19)
Medianes Hämoglobin g/dl (25% 75% Quartil)	13,7 (12,7 15,3)	13,7 (11,5 14,3)	12,5 (12,1 13)	13,3 (11,5 14,7)
Mediane Thrombozyten 1000/ μ l (25% 75% Quartil)	275 (227 320)	295 (234 368)	314 (286 365)	287 (225 448)
Mediane Leukozyten 1000/ μ l (25% 75% Quartil)	7 (5,3 8,5)	7,9 (6,6 10,4)	5,5 (5 9,3)	8,0 (6,2 13,4)
Medianes CRP mg/l (25% 75% Quartil)	2,4 (1,3 4,9)	4,9 (1,5 9,1)	2,7 (0,5 6,2)	7,4 (2,2 26,4)
Medianes IL6 pg/ml (25% 75% Quartil)	3,4 (2 6,2)	4,6 (2,4 9,9)	3,1 (1,5 5,3)	5,5 (2,2 22,1)
Medianer sIL2R IU/ml (25% 75% Quartil)	524 (402 689)	538 (360 768)	644 (461 848)	574 (362 776)
Medianes Fäkales Calprotectin in μ g/g Stuhl (25% 75% Quartil)	284 (48,7 476)	229 (37,3 608)	178	39,2 (34,9 190)

3.4.2 Assoziation der Variablen mit der klinischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0

Das Vorgehen bei den in Tabelle 6.2 aufgetragenen Analysen erfolgte analog zu den Beschreibungen aus Kapitel 3.3.2. Beim Hypothesentest der Subgruppe MC für den Zeitpunkt t0 bezüglich der Unterscheidung der zentralen Tendenzen zwischen einer Remissions- und Aktivitätsgruppe der klinischen Erkrankungsaktivität waren auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ die demographischen Parameter Alter ($p = 0,013$) und Geschlecht ($p < 0,001$) signifikant. Außerdem eine stattgehabte krankheitsassoziierte Operation ($p = 0,004$) und die Laborparameter Hb ($p = 0,027$), Leukozyten ($p = 0,011$), und CRP ($p = 0,026$). Ein tendenzieller Zusammenhang auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ konnte des Weiteren für die Erkrankungsdauer ($p = 0,072$) und die Anwendung von Biologika ($p = 0,053$) gezeigt werden.

Im Anschluss wurden die auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ signifikanten Werte für die multiple logistische Regressionsanalyse berücksichtigt. Hierbei wurde ein Modell für die signifikanten demographischen und medikamentösen Parameter gebildet und ein Modell für die laborchemischen Parameter. Mittels *Backward elimination* blieben die in der Tabelle 5.2 genannten Werte im finalen Modell stehen.

Unter den demographischen Parametern verblieben das Alter ($p=0,051$) mit einer OR von 1,03 (95%-KI 1 – 1,066), das Geschlecht ($p < 0,001$) mit einer OR von 7,006 (95%-KI 1,906 – 15,425), vorausgehende krankheitsassoziierte Operationen ($p=0,016$) mit OR von 2,873 (95%-KI 1,229 – 7,808) und die Anwendung von Biologika ($p < 0,001$) mit einer OR von 5,023 (95%-KI 1,904 – 13,652). Im Modell der Laborparameter verbleiben im finalen Schritt Hb ($p=0,006$) mit einer OR von 0,738 (95%-KI 0,594 – 0,917) und die Leukozytenzahl ($p=0,035$) mit einer OR von 1,145 (95%-KI 1,010 – 1,298).

Tabelle 6.2: Assoziation der Variablen mit der klinischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0

Variable	Hypothesentest	Multiple logistische Regression MC	
	MC	OR (95%-KI)	P Modell
	P t0		
Alter	0,013	1,03 (1-1,066)	0,051
Geschlecht	<0,001	7,006 (1,906-15,425)	<0,001
Raucherstatus	0,800		
Familienanamnese	0,963		
Erkrankungsdauer	0,072		
BMI	0,915		
Montreal A1	0,385		
L1	0,517		
B1	0,404		
Med 0/1	0,667		
Biologika	0,053	5,023 (1,904-13,652)	<0,001
Glukokortikoide	0,276		
IMM	0,572		
ASA	0,340		
OP	0,004	2,873 (1,229-7,808)	0,016
Hämoglobin	0,027	0,738 (0,594-0,917)	0,006
Thrombozyten	0,118		
Leukozyten	0,011	1,145 (1,010-1,298)	0,035
CRP	0,026		
IL6	0,110		
sIL2R	0,935		
fCalprotectin	0,838		

zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen mit asymptotischen zweiseitigen Signifikanzen gewählt, zur Berechnung der p-Werte bei dichotomen Variablen wurde der Chi² Test bei n>20 und der exakte Test nach Fisher bei n<20 gewählt

3.4.3 Assoziation der Variablen mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0

Beim Testen der Parameter auf Korrelation mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität der Gruppe MC zum Zeitpunkt t0 wurde für metrische Variablen der Mann-Whitney-U-Test und aufgrund der geringeren Gesamtmenge der Patienten bei dichotomen Variablen der exakte Fisher χ^2 -Test angewandt. Zum Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zeigten sich keine Korrelation, jedoch konnten Tendenzen für einen Zusammenhang auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ für das Geschlecht ($p = 0,054$) und die Anzahl der Leukozyten ($p = 0,075$) gezeigt werden.

Tabelle 6.3: Assoziation der Variablen mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0

MC Variable	Hypothesentest Pexakt
Alter	0,226
Geschlecht	0,054
Raucherstatus	0,269
Familienanamnese	0,183
Erkrankungsdauer	0,426
BMI	0,214
Montreal A1	0,760
L1	0,859
B1	0,242
Med 0/1	0,334
Biologika	0,905
Glukokortikoide	0,279
IMM	0,457
ASA	0,193
OP	0,457
Hämoglobin	0,610
Thrombozyten	0,445
Leukozyten	0,075
CRP	0,117
IL6	0,181
sIL2R	0,525
fCalprotectin	0,383

zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen mit asymptotischen zweiseitigen Signifikanzen gewählt, zur Berechnung der p-Werte bei dichotomen Variablen wurde der χ^2 Test bei $n > 20$ und der exakte Test nach Fisher bei $n < 20$ gewählt

3.4.4 ROC-Analysen bei MC zum Zeitpunkt t0

Zur Einschätzung der diagnostischen Güte wurden für die laborchemischen Entzündungsparameter zum Zeitpunkt t0 ROC-Analysen durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt und die Berechnungen für die Subgruppe MC wurden sowohl für die klinische als auch die endoskopische Erkrankungsaktivität angefertigt. Da in dieser Subgruppe kein p-Wert zwischen 0,05 und 0,1 lag fielen keine tendenziellen Berechnungen an.

Für die klinische Erkrankungsaktivität zeigte sich auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ein signifikantes Ergebnis für den Laborparameter CRP ($p = 0,026$) mit einer AUROC von 0,612 (95%-KI 0,515 – 0,709). Die Berechnung mittels Youden-Index ergab einen optimalen Cut-off Wert von 4,25 mg/l mit einer Sensitivität von 56,9%, einer Spezifität von 71% sowie einem PPW von 65,3% und einem NPW von 72%.

Für die endoskopische Erkrankungsaktivität ergaben sich zum Signifikanzniveau von $p < 0,05$ keine signifikanten Korrelationen.

Tabelle 6.4: Ergebnisse der ROC-Analysen sowie diagnostische Güte der Entzündungsparameter für MC hinsichtlich klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t0

Laborparameter	P	AU-ROC	95% KI	Youden	Cut-off	Sens %	Spez %	P PW %	N PW %
MC klinisch t0									
CRP	0,026	0,612	0,515-0,709	0,279	4,25	56,9	71	65,3	72
IL6	0,111	0,581	0,482-0,680						
sIL2R	0,935	0,504	0,406-0,602						
fCalprotectin	0,839	0,517	0,353-0,680						

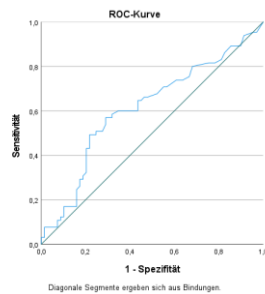
Laborparameter	P	AU-ROC	95% KI	Y-ou-den	Cut-off	Sens %	Spez %	P PW %	N PW %
----------------	---	--------	--------	----------	---------	--------	--------	--------	--------

MC endoskopisch t0

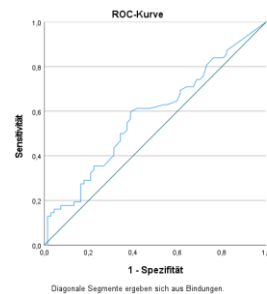
CRP	0,118	0,733	0,505-0,961						
IL6	0,182	0,685	0,464-0,906						
sIL2R	0,525	0,412	0,161-0,664						
fCalprotectin	0,305	0,286	0-0,640						

AUROC: area under the receiver operating characteristics curve, P-Wert für ROC Analyse, 95% KI: 95% Konfidenzintervall der AUROC, Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert, CU: Colitis ulcerosa, MC: Morbus Crohn, CRP: C-reaktives Protein, IL6: Interleukin 6, sIL2R: löslicher Interleukin 2 Rezeptor Spiegel, fCalprotectin: fäkales Calprotectin; zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen gewählt

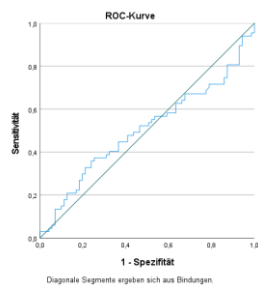
a)



b)



c)



d)

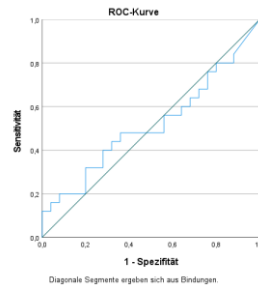
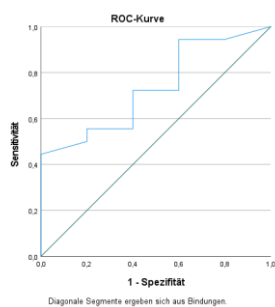
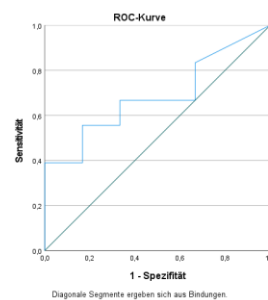


Abbildung 4.1: ROC-Kurven von CRP (a), IL6 (b), sIL2R (c) und fCalprotectin (d) für MC zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich der klinischen Erkrankungsaktivität

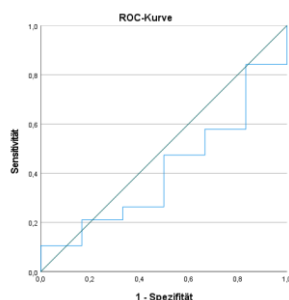
a)



b)



c)



d)

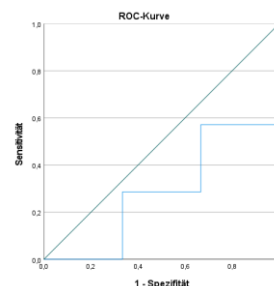


Abbildung 4.2: ROC-Kurven von CRP (a), IL6 (b), sIL2R (c) und fCalprotectin (d) für MC zum Zeitpunkt t0 hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität

3.4.5 ROC-Analysen der Interleukinspiegel für MC zum Zeitpunkt t1

Um auch für die Subgruppe MC keine Korrelationen bezüglich der zentralen Interleukinspiegel mit der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität zu übersehen, wurde auch in diesem Fall eine Überprüfung für den Zeitpunkt t1 durchgeführt mit einer Berechnung der weiteren Güteparameter. Auch hier erfolgte aufgrund der Messwiederholung mittels Bonferroni-Holm Korrektur eine Anpassung der p-Werte. In die Graphik wurde zusätzlich die Kurve für CRP als Referenz angelegt. Die Ergebnisse sind Tabelle 7 und Abbildung 5 zu entnehmen.

Nach der Korrektur verblieb hinsichtlich der klinischen Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1 IL6 mit einem korrigierten p-Wert von 0,032 signifikant. Die AUROC lag bei 0,620 (95%-KI 0,526 – 0,715). Bei einem Cut-off Wert von 3,4 pg/ml ergab sich eine Sensitivität von 55,6%, eine Spezifität von 69,8%, sowie ein PPW von 67,5% und ein NPW von 58,2%. Hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1 zeigte sich auch nach Korrektur IL6 mit einem korrigierten p-Wert von 0,04 auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ signifikant. Die AUROC lag bei 0,955 (95%-KI 0,843 – 1). Bei einem mittels Youden-Index optimierten Cut-off Wert von 1,8 pg/ml ergab sich eine Sensitivität von 90,9%, eine Spezifität von 100%, ein PPW von 100% und ein NPW von 75,6%.

Tabelle 7: Ergebnisse der ROC-Analysen sowie diagnostische Güte der Interleukinspiegel für MC hinsichtlich klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1

Laborparameter	P t1	P korr ¹	AU ROC	95% KI	Y-ou-den	Cut-off	Sens %	Spez %	Pos PW %	Neg PW %
MC klinisch t1										
IL6	0,016	0,032	0,620	0,526-0,715	0,254	3,4	55,6	69,8	67,5	58,2
sIL2R	0,062	0,124								
MC endoskopisch t1										
IL6	0,020	0,04	0,955	0,843-1	0,909	1,8	90,9	100	100	75,6
sIL2R	0,564	>,999								

1: Bonferroni-Holm Korrektur angewandt für je einen Laborwert für die Zeitpunkte t0 und t1 mit entsprechendem n gesamt, AUROC: area under the receiver operating characteristics curve, P-Wert für ROC Analyse, 95% KI: 95% Konfidenzintervall der AUROC, Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert, CU: Colitis ulcerosa, MC: Morbus Crohn, CRP: C-reaktives Protein, IL6: Interleukin 6, sIL2R: löslicher Interleukin 2 Rezeptor Spiegel, fCalprotectin: fäkales Calprotectin; zur Berechnung der p-Werte wurde der Mann-Whitney-U-Test bei metrischen, nicht normalverteilten Variablen gewählt

a) MC klinisch t1

b) MC endoskopisch t1

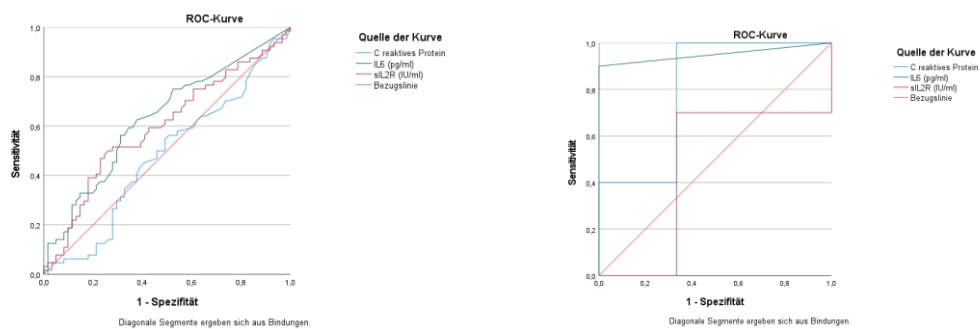


Abbildung 5: ROC-Kurven von CRP, IL6 und sIL2R für MC zum Zeitpunkt t1 hinsichtlich der klinischen (a) und endoskopischen (b) Erkrankungsaktivität

3.4.6 Vergleich der Unterschiede der Subgruppe MC zum Zeitpunkt t0 und t1

Auch für die Subgruppe MC wurde ein Vergleich der Parameter zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 durchgeführt, welcher in Tabelle 8 aufgeführt wird. Daraus ist zu entnehmen, dass zum Zeitpunkt t1 mit 53% die klinische Erkrankungsaktivität im Vergleich zu 48% zum Zeitpunkt t0 etwas höher liegt. Bei der endoskopischen Erkrankungsaktivität lag die Aktivität zum Zeitpunkt t0 bei 61% und 72% zum Zeitpunkt t1 aus. Es nahmen mehr Patienten zum Zeitpunkt t1 eine Kombinationstherapie ein und somit auch häufiger Biologika, wie TNF alpha Inhibitoren oder IL12/23 Inhibitoren, insgesamt 54% zum Zeitpunkt t0 und 40% zum Zeitpunkt t1. Die Einnahme von Glukokortikoiden zum Zeitpunkt t1 lag bei 17% unter der vom Zeitpunkt t0 mit 25%.

Tabelle 8: Vergleich zwischen den Zeitpunkten t0 und t1 der Subgruppe MC

Parameter MC	T0	T1
HBI median	4	5
Aktivität 0/1 klinisch n (%)	71/67 (51/48)	64/74 (46/53)
Medikation n (%) kein/Mono/Kombi/fehlend	10/62/57/9 (7/45/41/7)	8/58/65/7 (6/42/47/5)
Biologika n (%) nein/ja/fehlend	74/55/9 (54/40/7)	56/75/7 (41/54/5)
TNF alpha n (%) nein/ja/fehlend	89/40/9 (64/29/7)	87/44/7 (63/32/5)
IL 12/23 nein/ja/fehlend (%)	113/16/9 (82/12/7)	102/29/7 (74/21/5)
Glukokortikoide sys n (%) nein/ja/fehlend	95/34/9 (69/25/7)	107/24/7 (78/17/5)
Aktivität Bildgebung n (%) keine/Aktivität der vorhandenen Werte	17/26 (40/60)	9/23 (28/72)

3.4.7 Finale Modelle der logistischen Regressionsanalyse als prognostischer Test bei MC für die Zeitpunkte t0 – t3

Für die Subgruppe MC sollte nun geprüft werden, ob sich einer der überprüften Entzündungsparameter auch als prognostischer Parameter eignet, um vom Spiegel des Laborparameters zu einem Zeitpunkt auf die Krankheitsaktivität zu einem späteren Zeitpunkt zu schließen. Als Testverfahren wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse mit *Backward elimination* angewandt. An dieser Stelle zeigte sich keiner der getesteten Parameter als signifikant und es verblieb kein Parameter im finalen Modell.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte der Fragestellung nachgegangen werden, welche der erhobenen Entzündungsparameter, insbesondere die Interleukine IL6 und sIL2R, zunächst zum Zeitpunkt t0 zwischen sowohl klinischer als auch endoskopischer Remission und Aktivität bei Patienten mit CED unterscheiden können. Bei positivem Resultat sollte die Güte dieser Parameter quantifiziert werden. Im nächsten Schritt wurde der longitudinale Verlauf hinsichtlich der prädiktiven Eigenschaften der Erkrankungsaktivität in Bezug auf die weiteren Erhebungszeitpunkte t1, t2 und t3 betrachtet.

Hierzu wurden 207 CED-Patienten, hiervon 69 Patienten mit CU und 138 mit MC, welche mindestens zwei Erhebungszeitpunkte der Interleukinspiegel aufweisen konnten, in die Studie eingeschlossen und hinsichtlich der demographischen, laborchemischen und medikamentösen Charakteristika analysiert sowie die klinische und endoskopische Erkrankungsaktivität bestimmt.

4.1 Bewertung der Ergebnisse

Im Vergleich der beiden Patientenkollektive der Subgruppen CU und MC trat bezüglich der Mehrzahl der erhobenen Parameter ein homogenes Bild auf. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten beispielsweise hinsichtlich des Raucherstatus gezeigt werden, mit einem signifikant höheren Raucheranteil in der Subgruppe MC. Dies könnte auf den möglichen protektiven Effekt des aktiven Rauchens bei CU und somit einer in der Folge selteneren Krankheitsmanifestation bzw. Therapienotwendigkeit von CU bei Rauchern im Gegensatz zum erhöhten Krankheitsrisiko durch Rauchen für MC zurückzuführen sein (Mahid et al. 2006; Higuchi et al. 2012).

Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen lag hinsichtlich der krankheitsassoziierten Operationen mit einem deutlich höheren Anteil bei MC vor. Dies könnte auf die höhere Operationsnotwendigkeit bei MC im Rahmen von Komplikationen durch den Erkrankungsverlauf erklärbar sein, wohingegen bei CU die Operation in vielen Fällen im Sinne einer Ultima Ratio nach Ausschöpfen der medikamentösen Therapie angewandt wird (Bernstein et al. 2012; Feuerstein und Cheifetz 2017).

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ist die Datenlage uneindeutig und scheint auch gemäß der Literatur stark von regionalen Faktoren abzuhängen. Während das Geschlechterverhältnis bei CU eher als ausgeglichen angegeben wird, wurde bei MC in Europa eine Mehrzahl weiblicher Patienten beobachtet, was die hier vorliegenden Daten bestätigen (Greuter et al. 2020).

Die Unterschiede bezüglich der während der Studie vorliegenden Erkrankungsaktivität könnten beispielsweise auf eine unterschiedlich restriktive Auslegung der Scores zurückzuführen sein und werden im Kapitel 4.1 weiter beleuchtet.

4.1.1 Bewertung der Ergebnisse für die Gruppe CU

4.1.1.1 Mediane Laborparameter

Bei diesem Ergebnisteil konnte die bisherige Studienlage insofern bestätigt werden, dass die gängigen Entzündungsparameter wie Leukozyten, CRP und fCalprotectin, ebenso die bei aktiver CED erhöhten Thrombozyten, in der Gruppe der aktiven Patienten durchweg höher lagen und somit ein höherer Wert des jeweiligen Laborparameters zumindest tendenziell für eine höhere Erkrankungsaktivität zu sprechen scheint. Die geringere Ausprägung bezüglich der klinischen Krankheitsaktivität könnte auf eine subjektive oder zusätzliche Beeinflussung dieser beispielsweise durch sonstige abdominelle Pathologien und Beschwerden, welche nicht im Rahmen der CED entstehen und sich somit nicht in den endoskopischen Befunden widerspiegeln, zurückzuführen sein.

Auch die untersuchten Interleukine IL6 und sIL2R zeigten ähnlich wie die etablierten Entzündungsparameter höhere Spiegel bei einer Krankheitsaktivität an.

Da der Hb-Wert im Sinne einer Anämie in jeder Krankheitsphase abfallen kann und die entsprechenden therapeutischen Gegenmaßnahmen im Rahmen der Datenerhebung nicht erfasst wurden, ist bei diesem Wert kein Muster in Abhängigkeit von der Erkrankungsaktivität zu erkennen.

Da der Großteil der medianen Laborparameter sowohl für die Remissions-, als auch die Aktivitätsgruppe, innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche liegt, scheinen diese nicht optimal an die Erkrankungsaktivität der CED-Patienten angepasst zu sein. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Kalkulation der Güteparameter eine angepasste Berechnung der Grenzwerte der signifikanten Parameter durchgeführt.

4.1.1.2 Korrelationsanalysen und ROC-Analysen bei CU

Eine statistisch signifikante Differenzierung hinsichtlich der klinischen Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t0 konnte auf einem Signifikanzniveau $p < 0,1$ für die Laborparameter CRP, sIL2R und fCalprotectin gezeigt werden. Die beiden weiteren signifikanten Parameter Glukokortikoid-Einnahme und krankheitsassoziierte Operation sind wahrscheinlich auf eine an die Erkrankungsaktivität angepasste Therapie, wie beispielsweise den hauptsächlichen Einsatz von Glukokortikoiden in akuten Krankheitsschüben, zurückzuführen.

Wenn alle initial signifikanten Parameter in ein gemeinsames multiples logistisches Modell aufgenommen werden, bleibt im finalen Schritt sIL2R stehen, jedoch liegt der p-Wert zwischen dem 0,05 und 0,1 Signifikanzniveau und das Konfidenzintervall umfasst den Wert 1. Dies deutet somit eher auf einen tendenziellen Zusammenhang hin. Somit verbleiben CRP, sIL2R und fCalprotectin als tendenziell die klinische Krankheitsaktivität anzeigende Parameter und sollen im Weiteren genauer betrachtet werden. Zum Vergleich der Gütekriterien dieser Laborparameter wurden ROC-Analysen und -Kurven erstellt. Hierbei zeigten sich für CRP (0,644) und sIL2R (0,638) nur marginale Differenzen der AUROC-Werte mit einer leichten Überlegenheit des CRP. Während bei CRP deutlich die Spezifität und dezent der NPW im Vergleich zu Sensitivität und PPW überwogen, lag bei sIL2R die Sensitivität und der NPW höher. Bei einer diagnostischen Anwendung dieser beiden Parameter bei CU-Patienten läge für CRP der Schwerpunkt eher auf dem Ausschluss des Vorliegens einer akuten Krankheitsphase und für sIL2R eher der Schwerpunkt auf der Erkennung einer akuten Krankheitsphase. Somit ist ein synergistischer Einsatz dieser beiden Parameter denkbar. Auch wenn für fCalprotectin die AUROC und die Güteparameter höher als bei den anderen beiden genannten Laborparametern liegen, scheint eine Sensitivität bzw. ein NPW von 100% eher auf eine beschränkte Datenlage oder Anwendbarkeit dieses Parameters als eine perfekte Korrelation zurückzuführen sein. Da bisherige Studien (s. Abschnitt 4.3) eine gute Korrelation von fCalprotectin mit der Krankheitsaktivität nahelegen, scheinen die Ergebnisse dieser Studienpopulation eher auf Faktoren wie eine kleinere Anzahl an Werten für diesen Laborparameter zurückzuführen sein.

Hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität zeigte sich bei CU zum Zeitpunkt t0 eine Korrelation mit einigen demographischen Parametern wie Alter und Erkrankungsdauer, Glukokortikoid Einnahme aber auch den Laborparametern sIL2R und fCalprotectin, welche im Folgenden genauer betrachtet werden sollen. Auch hier wurden für die in den bisherigen Tests signifikanten Laborparameter die Güteparameter bestimmt. Auch hier lassen die Werte für fCalprotectin mit einer AUROC von 1, einem KI von 1 und 100% Spezifität sowie 100% PPW eher auf eine eingeschränkte Anwendbarkeit dieser Ergebnisse schließen. Somit verbleibt hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität für Patienten mit CU zum Zeitpunkt t0 sIL2R als Laborparameter, jedoch scheint auch hier aufgrund des Konfidenzintervalls die Aussagekraft nur eingeschränkt zu sein. Jedoch liegen bezüglich der tendenziellen Aussagekraft die Güteparameter mit einer AUROC von 0,833 und einer Sensitivität über 90% und einer Spezifität von 80% auf einem hohen Niveau. Für den Erhebungszeitpunkt t1 konnte zusätzlich eine Korrelation mit IL6 mit einer AUROC von 0,691 und einer mit 80% höher liegenden Spezifität aufgezeigt werden, wohingegen für sIL2R zu diesem Zeitpunkt keine Korrelation vorlag.

Zum Herausarbeiten der Unterschiede der Subgruppe CU zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten t0 und t1 wurden diese in Tabelle 4 gegenübergestellt. Daraus ist zu entnehmen, dass zum Zeitpunkt t0 sowohl klinische Aktivität (61%), als auch endoskopische Aktivität (71%) deutlich höher liegen, wohingegen zum Zeitpunkt t1 die Therapierate mit

26% Monotherapie und 68% Kombinationstherapie höher liegt. Beispielsweise werden zum Zeitpunkt t1 in 55% der Erhebungen Biologika eingenommen, im Vergleich zu 42% zum Zeitpunkt t0, jedoch mit 32% weniger Glukokortikoide als zum Zeitpunkt t0 mit 39%.

Es lässt sich also ein Zusammenhang hinsichtlich einer signifikanten Korrelation der Interleukinspiegel und dem Vorliegen einer Erkrankungsaktivität vermuten. Hierbei korreliert der sIL2R-Wert eher mit einer vorliegenden Erkrankung, womit die Krankheitsaktivität bei höherer Sensitivität besser erfasst wird. Dahingegen kann der IL6-Wert mit einer höheren Spezifität das Vorliegen einer Erkrankung eher ausschließen und korreliert besser bei weniger auftretenden Fällen. Auch scheint ein Einfluss auf einen signifikanten Anstieg der Interleukine durch bestimmte Medikamentengruppen wie Biologika und Glukokortikoide zu bestehen.

4.1.1.3 Prognostische Parameter

Als prognostischer Parameter für die klinische Erkrankungsaktivität bei CU blieb in einem Modell der signifikante Parameter im letzten Schritt sIL2R für die Aktivität vom Zeitpunkt t0 zum Zeitpunkt t1 übrig. Die Omnibus-Signifikanz des Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten deutlich unter 0,05 spricht für die Signifikanz des Modells. Das Nagelkerke R^2 von 0,125 entsprechend einem standardisierten Pseudo R^2 mit Werten von 0 bis 1 gibt die Güte der Passung zwischen Modell und Daten an. Die daraus berechnete Effektstärke Cohens f^2 entspricht einem grenzwertig mittleren Effekt. Da es sich beim 95%-KI um gerundete Werte handelt und die exakten Werte von 0,995 bis 0,999 reichen ist in diesem Fall der Wert 1 exkludiert, was für die Signifikanz dieses Tests spricht. Die OR liegt bei 0,997, somit sinkt die Chance für das Vorliegen einer Erkrankungsaktivität zu einem späteren Erhebungszeitpunkt entsprechend des sIL2R Wertes zu dem früheren Erhebungszeitpunkt. Ein Einflussfaktor hierauf könnte das an die Erkrankungsaktivität adaptierte Therapieregime sein, was die Aussagekraft durch die Standardpraxis im klinischen Alltag jedoch nicht schmälert.

4.1.2 Bewertung der Ergebnisse für die Gruppe MC

4.1.2.1 Mediane Laborparameter

Für die medianen Laborparameter für die Erkrankungsgruppe MC zum Zeitpunkt t0 liegen auch hier die Spiegel der Entzündungsparameter Leukozyten, CRP, IL6 und sIL2R bezüglich der klinischen Erkrankungsaktivität in der aktiven Gruppe höher als in der Remissionsgruppe, was sich mit den diesbezüglichen Daten der Literatur deckt. Anders sieht es für die fCalprotectin-Spiegel aus. Ebenso zeigt sich die häufig dargestellte reaktive Thrombozytose bei erhöhter Krankheitsaktivität.

Bei der endoskopischen Erkrankungsaktivität liegen ebenso die Spiegel der Entzündungsparameter Leukozyten, deutlich jener des CRP und auch der IL6 Spiegel in der Aktivitätsgruppe über der Remissionsgruppe. Unüblich niedriger liegen die Spiegel der Thrombozyten, sIL2R und vor allem fCalprotectin bei höherer Aktivität. Da es sich bei der reaktiven Thrombozytose um ein häufig beobachtetes, jedoch nicht obligates Phänomen handelt, kann diese in einigen Fällen auch ausbleiben, sodass sich dieses Phänomen in den hier vorliegenden Daten im Median nicht widerspiegelt.

Der sowohl bei klinischer als auch endoskopischer Aktivität hier nicht vorliegende höhere mediane Wert des fCalprotectin bei Aktivität könnte erneut auf die geringere Anzahl an Erhebungen dieses Laborwertes und das dadurch breite Erfassungsintervall von 4 Wochen vor und nach Interleukinbestimmung zurückzuführen sein und wird im Abschnitt 4.2.2 weitergehend diskutiert.

Hinsichtlich des Hb-Wertes liegt in der Gruppe der klinischen Erkrankungsaktivität zwar der gleiche mediane Wert vor, jedoch liegt bei den Patienten in einer aktiven Erkrankungsphase das 25% und 75% Quartil niedriger. In der Betrachtung der medianen Hb-Werte bezüglich der endoskopischen Aktivität bestätigt sich diese Tendenz nicht. Dies könnte auf ein verzögertes Auftreten einer Anämie nach dem akuten Krankheitsschub oder ein therapeutisches Entgegenwirken zurückzuführen sein. Ebenso kommt es nicht bei allen CED-Patienten im Rahmen der Erkrankungsaktivität zu einer Anämie.

4.1.2.2 Korrelationsanalysen und ROC-Analysen bei MC

In dieser Subgruppe zeigte sich zum Zeitpunkt t0 eine Korrelation auf dem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zwischen der klinischen Erkrankungsaktivität und den demographischen Parametern Alter und Geschlecht sowie einer stattgehabten krankheitsassoziierten Operation, ebenso für die Laborparameter Hb und Leukozyten und den Entzündungsparameter CRP. Im Modell der multiplen logistischen Regression der Laborparameter verblieben Hb mit einer OR von 0,738 und die Leukozytenzahl mit einer OR von 1,145. Somit erhöht sich die Chance auf eine Erkrankungsaktivität mit fallendem Hb-Wert und

steigender Leukozytenzahl. Zum Zeitpunkt t0 verblieb somit ausschließlich CRP unter den betrachteten Entzündungsparametern signifikant. Um hier die Güte weiter zu quantifizieren, wurde die AUROC mit 0,612 bestimmt, während die Spezifität mit 71% die Sensitivität mit 56,9% überwiegt.

Bei Betrachtung der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t0 zeigen sich lediglich das Geschlecht unter den demographischen Parametern und die Leukozytenzahl unter den Laborparametern als tendenziell zum Signifikanzniveau von $p < 0,1$ korrelierend.

Weitere Korrelationen offenbarte die Betrachtung des Zeitpunktes t1 für das Kollektiv MC. Hier verblieb auch nach Bonferroni-Holm Korrektur der IL6 Spiegel sowohl hinsichtlich klinischer als auch endoskopischer Erkrankungsaktivität signifikant korrelierend. Bei der klinischen Erkrankungsaktivität lag die AUROC bei 0,620. Die Sensitivität lag mit 55,6% etwas unter der Spezifität mit 69,8%.

Bezüglich der endoskopischen Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1 lag die AUROC bei 0,955, während das 95%-KI den Wert 1 inkludierte. Auch hier können eher tendenzielle Korrelationen aufgezeigt werden, da hier ebenso Spezifität und PPW bei 100% liegen. Um an diesem Punkt der Fragestellung nachzugehen, warum für IL6 zum Zeitpunkt t1 eine Korrelation vorliegt, nicht jedoch für den Zeitpunkt t0 wurde ein Vergleich sämtlicher Parameter zu beiden Zeitpunkten in Tabelle 8 durchgeführt. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt t1 mit 53% die klinische Erkrankungsaktivität etwas höher liegt. Noch deutlicher fällt der Unterschied hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität (61%) zum Zeitpunkt t0 aus. Tendenzuell nahmen mehr Patienten zum Zeitpunkt t1 eine Kombinationstherapie ein und somit auch häufiger Biologika (58%), beispielhaft sind hier TNF alpha Inhibitoren oder IL12/23 Inhibitoren zu nennen. Trotz des insgesamt höheren Medikamenteneinsatzes zum Zeitpunkt t1 und der höheren Erkrankungsaktivität lag der Einsatz von systemischen Glukokortikoiden zum Zeitpunkt t1 mit 18% unter dem von Zeitpunkt t0.

Aus diesen Daten lassen sich mehrere hypothetische Einflussfaktoren auf die Höhe der Interleukinspiegel ableiten. So scheint IL6 eher eine Erkrankungsaktivität, insbesondere eine endoskopische Aktivität, als eine Remission anzuzeigen. Ebenso könnte sich der Einsatz von systemischen Glukokortikoiden durch ihre immunsuppressiven Eigenschaften auf die Entzündungskaskade und somit die Höhe der Interleukinspiegel auswirken.

4.2 Reflektion zur durchgeführten Studie/ Limitationen

In diesem Absatz sollen Zusammensetzung der Stichprobe sowie Datenerhebung und -auswertung, welche sich auf die Ergebnisse auswirken könnten, kritisch diskutiert werden.

4.2.1 Stichprobe und Studiendesign

Zunächst einmal ist die Anzahl an Patienten mit insgesamt 207 eingeschlossenen Probanden positiv hervorzuheben. Die demographische Analyse des Patientenkollektivs deckte zunächst keine starken Verzerrungen zwischen den Gruppen auf. Jedoch kann ein Selektionsbias aufgrund der angelegten Ein- und Ausschlusskriterien und einem fehlenden Vergleich mit der Gesamtpopulation bzw. einer Kontrollgruppe nicht sicher ausgeschlossen werden. Die bisherigen Daten der CED-Forschung deuten auf ausgeprägte regionale Unterschiede und begrenzte äußere Validität bezüglich des globalen Patientenkollektivs hin. Eine multizentrische Studie wäre in diesem Sinne wünschenswert. Auch hinsichtlich der Referenzwerte für die Level der Interleukinspiegel bzw. der weiteren inflammatorischen Parameter sowie zur besseren Identifikation von Confoundern hätte die Durchführung dieser Studie unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe, sowohl einer Zufallsgruppe aus der Allgemeinbevölkerung als auch einer unbehandelten CED-Gruppe, zu einer Erhöhung der internen und externen Validität beigetragen.

Trotz des Erreichens der initial geplanten Patientenzahl von über 200 Patienten, waren die Vergleiche der einzelnen Subgruppen durch eine Aufteilung zwischen den Erkrankungsgruppen, den Zeitpunkten und dem jeweiligen Aktivitätsstatus letztendlich deutlich kleiner, wodurch die statistische Power der Tests abnehmen könnte. Dies betrifft insbesondere eine Einbindung der Zeitpunkte t2 und t3 für die im prognostischen Modell keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden konnten. Weitere Studien mit einem möglichst über alle Zeitpunkte durchgeführten Follow-up wären für Erkenntnisse über die langfristige prognostische Aussagekraft von Laborparametern notwendig.

Bezüglich des Studiendesigns bleibt kritisch anzumerken, dass eine Aufnahme des Patienten in die Studie zu einem willkürlichen Zeitpunkt t0, welcher der ersten Bestimmung der Interleukinspiegel entspricht, erfolgte. Somit besteht sowohl zu diesem Erhebungszeitpunkt als auch zu den weiteren Zeitpunkten t1 – t3, eine unterschiedliche Dynamik bezüglich der Erkrankungsaktivität. Dies hat neben individuellen Faktoren wie dem Patientenwunsch, ein dem Verlauf der Erkrankungsaktivität angepasstes Therapieregime zur Folge. Eine Betrachtung des Einflusses der medikamentösen Therapie im Ganzen sowie diverser Medikamentengruppen im Speziellen auf die Laborparameter im Sinne von Confoundern wird dadurch erschwert. Auch mögliche weitere Störfaktoren, die im Rahmen der Datenerhebung nicht erfasst werden konnten, können nicht ausgeschlossen werden.

4.2.2 Datenerhebung

Eine der relevantesten Limitationen dieser Studie bildet an diesem Punkt die eingeschränkte Verfügbarkeit bestimmter Datenblöcke. So war die Erfassung des Laborparameters fCalprotectin stark von der Compliance des Patienten abhängig. So mussten insbesondere Patienten mit ambulantem Termin selbstständig die Stuhlprobe entnehmen und der Klinik wieder zukommen lassen, um eine Analyse durchführen zu können. Aufgrund dessen wurde der Erfassungszeitraum für fCalprotectin auf vier Wochen vor und nach Interleukinbestimmung festgelegt, was jedoch keinen tagesaktuellen Vergleich der Parameter erlaubt. Ebenso war es von der Mitarbeit des Patienten abhängig, ob der Wert überhaupt erfasst werden konnte. Somit lag die Gesamtzahl der hierfür erhobenen Werte deutlich unter der Anzahl der sonstigen Laborparameter, was die Aussagekraft bezüglich der Korrelation dieses Parameters einschränkt.

Eine ähnliche Problematik besteht für die endoskopische Aktivität. Da es sich bei der Endoskopie um ein invasives Verfahren handelt, für dessen Indikationsstellung klare Kriterien vorliegen, konnte ebenfalls nicht für jeden Interleukinspiegel auf einen tagesaktuellen endoskopischen Befund zurückgegriffen werden. Auch hier wurde ein Zeitraum von vier Wochen vor und nach Erhebung der Interleukinspiegel angesetzt. Jedoch ist die Gesamtzahl für die endoskopischen Erhebungen deutlich geringer als jene für die klinische Aktivität.

Auch in den weiteren erhobenen Datenblöcken, insbesondere der Medikation, kam es gelegentlich zu fehlenden Angaben aufgrund einer eingeschränkten Dokumentation.

Kritisch anzumerken ist, dass für die Erfassung der klinischen Erkrankungsaktivität die Scores pMayo und HBI angewandt wurden. Trotz maximaler Standardisierung und einer breitflächigen Anwendung im Rahmen der klinischen Praxis und wissenschaftlicher Studien erfassen beide Scores neben objektiven Kriterien wie Stuhlfrequenz oder extraintestinalen Manifestationen auch eine subjektive Einschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten, welche einen gewissen Spielraum und potenziellen Anwenderbias zulassen. Der starke Einfluss der Stuhlfrequenz auf die Höhe des HBI und die alleinige Bestimmung durch den Patienten, welcher die Normalität der Stuhlkonsistenz nur eingeschränkt beurteilen kann und sich ebenfalls bei einer hohen Anzahl von Stühlen pro Tag exakt daran erinnern muss, könnte einen Einfluss auf diesen Score haben. Auch die Grenzwerte innerhalb der Scores, welche zwischen Aktivität und Remission unterscheiden wurden festgelegt und könnten einen Einfluss auf den gewissermaßen unterschiedlichen Anteil klinisch aktiver Patienten zwischen den beiden Zeitpunkten haben.

Zuletzt ermöglicht die Durchführung der klinischen Untersuchung und Erhebung der Scores durch verschiedene Untersucher, in diesem Fall in der Regel durch drei CED-Ambulanz erfahrene Internisten einen gewissen Interrater-Bias.

4.2.3 Statistik

Bezüglich der Statistik besteht durch das multiple Testen und somit einer Akkumulation der p-Werte und das damit einhergehende Multiziplicitätsproblem die Gefahr falsch signifikanter Ergebnisse. Für die mehrfache Verwendung eines Parameters auf das gleiche Kollektiv zu verschiedenen Zeitpunkten wurde dem mittels Bonferroni-Holm Korrektur entgegen gewirkt. Bezüglich der einfachen Testung mehrerer Parameter kann man im konservativen Sinne die signifikanten Parameter eher als hypothesengenerierend denn als absolute Ergebnisse ansehen.

4.3 Literaturkontext und Einordnung der Ergebnisse

Im Rahmen der aktuellen CED-Forschung gibt es weiterhin die Bestrebung möglichst optimal mit klinischer und endoskopischer Erkrankungsaktivität korrelierende Serum- und fäkale Laborparameter zu etablieren.

Auch die konventionellen Standardlaborparameter werden hierfür immer wieder in Studien eingebunden. So führten Chen et al. 2020 eine großangelegte Metaanalyse hinsichtlich Parametern zur Überwachung der Erkrankungsaktivität bei CED-Patienten durch. Bezüglich des Standardserumparameters CRP konnte ein Anzeigen einer akuten Erkrankungsaktivität belegt werden, während CRP-Level unter 10 mg/l für eine Remission sprachen. CRP konnte gut die endoskopische Erkrankungsaktivität nachweisen, jedoch traten auch hier die bekannten Limitationen wie eine fehlende krankheitsspezifische Erhöhung, genetische oder Lebensstilfaktoren auf, welche sich ebenfalls auf die Serumspiegel auswirken können. Im Schnitt zeigten sich jedoch höhere CRP-Spiegel bei MC-Patienten im Vergleich zu CU-Patienten. Die vorliegende Studie konnte die gute Korrelation von CRP mit der Erkrankungsaktivität der CED bestätigen. So korrelierte der CRP-Spiegel bei CU mit der klinischen Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t0 mit einer höheren Spezifität als Sensitivität. Auch hier sprechen also CRP-Werte unter dem berechneten Cut-off Wert für eine klinische Remission. Auch bei MC bestätigte sich die Korrelation mit der klinischen Erkrankungsaktivität.

Ein relevanter Parameter zur Überprüfung des intestinalen Zustandes ist die komplette Schleimhautheilung. Bei CU-Patienten zeigten sich signifikant niedrigere sIL2R-Level bei Patienten mit kompletter Schleimhautheilung und hatten den höchsten diagnostischen Aussagewert (Hosomi et al. 2018). Eine Assoziation der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität der CU-Patienten mit sIL2R-Spiegeln konnten in vorherigen Untersuchungen des CED-Patientenkollektivs gezeigt werden (Balzano et al. 1997; Mavropoulou et al. 2020). Schon frühere Studien konnten zumindest einen tendenziellen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsaktivität bei CED-Patienten und deren sIL2R-Spiegeln feststellen (Matsuura et al. 1992; Nielsen et al. 1995).

Im Rahmen der aktuellen Studie bestätigte sich zumindest eine tendenzielle Korrelation der klinischen Erkrankungsaktivität der Subgruppe CU zum Zeitpunkt t0 mit einer nach Grenzwertoptimierung überwiegenden Sensitivität. Ebenso bestätigte sich der tendenzielle Zusammenhang für die endoskopische Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t0. Weniger etabliert in der CED-Forschung ist die prädiktive Aussagekraft von sIL2R hinsichtlich der klinischen Erkrankungsaktivität, die in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte. Keine Korrelation bestand aktuell zwischen der klinischen oder endoskopischen Erkrankungsaktivität bei MC und sIL2R-Spiegeln.

Eine uneindeutige Studienlage besteht für die sich zum Zeitpunkt t1 ergebende Korrelation von klinischer Erkrankungsaktivität bei Patienten mit CU und dem IL6-Spiegel. Auch hier gibt es Hinweise auf eine Korrelation in der bisherigen Forschung, da beispielsweise Mitsuyama et al. 1991 eine Erhöhung der IL6-Spiegel bei erhöhter Erkrankungsaktivität bei CU und MC zeigen konnten. Weitere Studien ergaben einen signifikanten Abfall des IL6 Spiegels im Therapieverlauf, welcher mit einer klinischen Remission assoziiert war (Bertani et al. 2020). Jedoch verbleibt die Studienlage an diesem Punkt noch uneindeutig, da in anderen Publikationen ausschließlich eine krankheitsassoziierte Erhöhung des IL6-Spiegels bei MC und nicht bei CU beobachtet werden konnte (Mahida et al. 1991).

Verschiedene wissenschaftliche Arbeiten versuchten die genetischen Faktoren hinter diesen Beobachtungen zu erfassen. So konnten IL6 Polymorphismen mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von CED in Verbindung gebracht werden (Goncalves et al. 2021; Liu et al. 2021).

In der vorliegenden Studie bestand ebenfalls eine Korrelation der IL6 Spiegel mit der klinischen und tendenziell mit der endoskopischen Erkrankungsaktivität bei MC zum Zeitpunkt t1. Dies entspricht den Ergebnissen der Studie von Mavropoulou et al. aus dem Jahr 2020, welche bereits für IL6 eine signifikante Assoziation der Erkrankungsaktivität bei MC Patienten nachweisen konnten.

Für CED insgesamt konnte bereits gezeigt werden, dass die IL6-Spiegel bei Patienten in einer aktiven Erkrankungsphase höher liegen als die einer Kontrollpopulation (Heits et al. 1999; Pawlowska-Kamieniak et al. 2021). Ebenso waren die IL6-Spiegel deutlich erhöht in entzündeter Schleimhaut bei CED-Patienten und korrelierten in Studien gut mit deren CRP-Spiegel (Pinton 2022). In einer weiteren Publikation konnte nachgewiesen werden, dass die erhöhten Serum IL6-Spiegel ebenfalls mit den IL6-Spiegeln des Speichels und somit der Schleimhaut korrelieren (Majster et al. 2020).

Des Weiteren konnte für IL6 unter anderem ein Anzeigen des Ansprechens einer Infliximab als TNF alpha Inhibitor Therapie mit einem Anstieg des Parameters IL6 nach 2 und 6 Wochen im Vergleich zum Wert bei Therapiebeginn gezeigt werden (Billiet et al. 2017; Caviglia et al. 2020).

Eine weitere Publikation konnte eine prädiktive Aussagekraft des IL6 in der Gruppe der MC-Patienten hinsichtlich eines erneuten Krankheitsschubs innerhalb eines Jahres bei initialem Übersteigen eines Grenzwertes von 20 pg/ml nachweisen. Erhöht wurde die Güte des Modells durch Kombination mit einem zweiten Parameter, welchen neben alpha-1-Glykoprotein auch sIL2R stellen konnte (Louis et al. 1997).

Weitere Daten konnten für IL6 über die auch bei CED relevanten Treg und Th17 Kaskaden eine Verbindung zur Entstehung eines Kolorektalen Karzinoms feststellen (Velikova et al. 2020).

In der Studie von Elhag et al. aus dem Jahr 2022, die die verschiedenen CED-Behandlungen und Biomarker beobachtet, wurde der senkende Einfluss von Glukokortikoiden auf den IL6-Spiegel beschrieben. Dies bestätigt den Erklärungsansatz bezüglich der vorliegenden Daten hinsichtlich der zu Zeitpunkt t0 und t1 divergierenden Korrelation des IL6-Spiegels und der klinischen Erkrankungsaktivität bei MC-Patienten.

Neuste Entwicklungen zielen darauf ab, IL6 und seine Kaskade in therapeutische Ansätze bei CED einzubinden. Ein sich bereits in der klinischen Testung befindliches Präparat ist der gp-130 Blocker Olamkicept, welcher zu einem deutlichen klinischen Ansprechen und einer Remissionsinduktion von 19% bei CED-Patienten führen konnte (Schreiber et al. 2021). Auch eine Studie aus Japan konnte für MC Patienten unter dem klinischen Einsatz von IL6-Rezeptor Antikörpern in der therapierten Gruppe ein klinisches Ansprechen von 80% und eine Remissionsinduktion von 20% im Vergleich zu 31% und 0% in der Placebo Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum nachweisen (Ito et al. 2004).

Bezüglich des fäkal bestimmten Entzündungsparameters fCalprotectin zeigte sich im Rahmen der vorliegenden Studie eine tendenzielle Korrelation für die Subgruppe CU sowohl in Bezug auf die klinische als auch die endoskopische Erkrankungsaktivität. Für die Subgruppe MC konnte im Gegensatz dazu jedoch keine Korrelation aufgezeigt werden. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine Studie aus dem Jahr 2018, welche eine schwache Korrelation zwischen fCalprotectin und klinischer bzw. endoskopischer Erkrankungsaktivität bei MC und eine im Gegenzug erhebliche Korrelation mit der Erkrankungsaktivität bei CU zeigen konnte (Fukunaga et al. 2018), ebenso wie eine Meta-Analyse bezüglich der endoskopischen Erkrankungsaktivität aus demselben Jahr (Rokkas et al. 2018). Während dessen zeigten jedoch weitere Studien auch eine Korrelation mit klinischer oder endoskopischer Erkrankungsaktivität bei MC (Khaki-Khatibi et al. 2020; Vernia et al 2020) und fCalprotectin führte in beiden Gruppen zu einem relevanten Einfluss auf die klinische Entscheidungsfindung (Bathe et al. 2019). Auch prädiktive Eigenschaften des fCalprotectin konnten beschrieben werden (Walsham und Sherwood 2016). Wie in Abschnitt 1.9 beschrieben, ist IL6 bereits in der klinischen Diagnostik der neonatalen Sepsis etabliert. Decembrino et al. konnten 2015 zeigen, dass sich auch Calprotectin im Serum gemessen als früher Parameter hierfür eignet, was noch einmal die engen Zusammenhänge in der Entzündungskaskade dieser beiden Mediatoren anzeigt (Decembrino et al. 2015).

4.4 Ausblick und Schlussfolgerung

Für die Subgruppe CU konnte eine tendenzielle Korrelation zwischen der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität und dem Laborparameter sIL2R gezeigt werden. Des Weiteren wies die Höhe dieses Parameters zum Zeitpunkt t0 prädiktive Eigenschaften bezüglich der Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1 auf. Auch IL6 korrelierte zum Zeitpunkt t1 mit der klinischen Erkrankungsaktivität der CU-Patienten.

Für die Subgruppe MC konnte eine Korrelation mit der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt t1 und dem Laborparameter IL6 gezeigt werden, welche jedoch nicht zum Zeitpunkt t0 nachweisbar war.

Aufgrund der in der vorliegenden Studie überwiegend tendenziellen Korrelationen wäre eine weiterführende Untersuchung unter Berücksichtigung der Limitationen der Studie, wie beispielsweise die Durchführung der Untersuchungen mit einer Kontrollgruppe oder ein engmaschigeres Follow-up über die weiteren Erhebungszeitpunkte anzustreben. Eine genauere Identifikation der sich auf die Interleukinspiegel auswirkenden Confounder wäre mit einer therapiefreien bzw. -standardisierten Kontrollgruppe zu erzielen. Würden sich die tendenziellen Ergebnisse in diesem Rahmen verifizieren lassen könnten die Interleukine sIL2R und IL6 in der akuten und prädiktiven Diagnostik der klinischen und endoskopischen Erkrankungsaktivität bei CU Anwendung finden. In der Subgruppe MC wäre insbesondere eine Etablierung von IL6 als ergänzender akuter Parameter denkbar. Für beide Gruppen bestand jedoch eine mindestens gleichwertige Korrelation des CRP-Spiegels insbesondere bezüglich der klinischen Erkrankungsaktivität. Bei CU-Patienten bestätigte sich außerdem die deutliche Aussagekraft des fCalprotectinspiegels. Aus diesem Grund scheint es ratsam, die bestehende laborchemische Diagnostik mit CRP und fCalprotectin an den entsprechenden Stellen um sIL2R und IL6 zu ergänzen, um die Erkrankungsaktivität der CED-Patienten umfassender und genauer einschätzen zu können. Beispielhaft wäre an dieser Stelle die bezüglich der klinischen Erkrankungsaktivität bei CU höhere Spezifität des CRP und höhere Sensitivität des sIL2R zu nennen. Nach weiterer Optimierung und Überprüfung des diagnostischen Modells wäre ein gezielter Einsatz endoskopischer Verfahren anzustreben und somit ein effizienterer Einsatz der Ressourcen mit wenig invasiven, kostengünstigen und gut verfügbaren Aktivitätsmarkern zu erzielen.

Noch relevanter wird das weitere und genauere Verständnis der Rolle der Interleukine IL6 und sIL2R in Anbetracht der Weiterentwicklung der pharmazeutischen Therapiemöglichkeiten. Während die ersten Biologika in der Anwendung bei CED-Patienten bereits im klinischen Standard etabliert sind, zeigen Untersuchungen insbesondere mit Wirkstoffen, welche an der IL6-Kaskade ansetzen, vielversprechende Ergebnisse für die zukünftigen CED-Therapiemöglichkeiten.

5 Zusammenfassung

Die beiden wichtigsten Entitäten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stellen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Der Verlauf dieser Erkrankungen zeichnet sich durch ein jeweils charakteristisches Muster einer chronisch rezidivierenden und remittierenden Entzündung des Gastrointestinaltraktes aus. In der Standardlabordiagnostik finden neben dem Blutbild die Entzündungsparameter CRP und fäkales Calprotectin Anwendung, können jedoch aufgrund spezifischer Nachteile die Krankheitsaktivität nicht vollends abbilden. Aus diesem Grund war das Ziel der vorliegenden Studie, die Etablierung weiterer möglichst krankheitsspezifischer Serumparameter, welche sowohl möglichst gut mit der akuten Erkrankungsaktivität korrelieren als auch eine prädiktive Komponente einbringen. Hierfür wurden neben den eben genannten Laborparameter zusätzlich die Interleukine Interleukin 6 (IL6) und der lösliche Interleukin 2 Rezeptor Spiegel (sIL2R) bestimmt. Die weiteren erhobenen Daten bestanden aus demographischen Parametern, den klinischen Aktivitäts-Scores partieller Mayo-Score bei Colitis ulcerosa und Harvey-Bradshaw-Index bei Morbus Crohn, Medikation der Patienten und endoskopischer Aktivität. Zur statistischen Auswertung wurde neben deskriptiven Analysen, Tests auf Korrelationen mittels Mann-Whitney-U-Test, Chi²-Test und exaktem Fisher-Test durchgeführt. Des Weiteren wurden die diagnostischen Gütekriterien der Parameter anhand der Erstellung von ROC-Analysen und -Kurven quantifiziert und mittels multipler logistischer Regression sowohl ein gemeinsames Modell der Parameter erstellt als auch ein Test auf die prognostische Aussagekraft durchgeführt.

Insgesamt konnten 207 Patienten im Zeitraum 01/2018 bis 02/2020 in die Studie aufgenommen werden, welche sowohl nach Erkrankungsgruppe Colitis ulcerosa und Morbus Crohn als auch Erhebungszeitpunkt t₀, t₁, t₂, t₃ und für jeden Zeitpunkt nach Remission oder Aktivität der Erkrankung eingeteilt wurden. Für jeden Patienten mussten für einen Studieneinschluss mindestens 2 Erhebungen der Interleukinspiegel vorliegen. Für die Subgruppe Colitis ulcerosa zeigten sich zum Zeitpunkt t₀ für die 69 erhobenen Werte die etablierten Parameter der Entzündung Thrombozyten, Leukozyten, CRP und fäkales Calprotectin sowohl hinsichtlich klinischer als auch endoskopischer Erkrankungsaktivität in der Gruppe mit aktiver Erkrankung höher als in der Remissionsgruppe. Gleiches gilt für die in der Studie untersuchten Interleukine. Eine tendenzielle Korrelation zeigte sich bei der klinischen Erkrankungsaktivität mit den Laborparametern CRP, sIL2R und fäkales Calprotectin. Für den Zeitpunkt t₁ ergab sich zusätzlich eine Korrelation mit IL6. Hinsichtlich der endoskopischen Erkrankungsaktivität verblieb eine tendenzielle Korrelation mit sIL2R und fäkalem Calprotectin. Als prognostisch relevanter Parameter vom Zeitpunkt t₀ zum Zeitpunkt t₁ stellte sich sIL2R heraus.

Für die Subgruppe Morbus Crohn lagen bezüglich der klinischen Aktivität zum Zeitpunkt t0 für 138 Erhebungen die medianen Werte für Thrombozyten, Leukozyten, CRP, IL6 und sIL2R in der Aktivitätsgruppe höher als in der Remissionsgruppe. Für die endoskopische Erkrankungsaktivität lag ein höherer Wert in der Aktivitätsgruppe für Leukozyten, CRP und IL6 vor. Bei den Korrelationsanalysen zeigte sich für den Zeitpunkt t0 ein tendenzieller Zusammenhang für Leukozyten und CRP mit der klinischen Erkrankungsaktivität. Zum Zeitpunkt t1 konnte zusätzlich IL6 sowohl klinische als auch endoskopische Erkrankungsaktivität tendenziell abbilden. Ein prognostischer Parameter für die Subgruppe Morbus Crohn konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht gefunden werden.

Somit erwiesen sich die Mediatoren IL6 und sIL2R bei Colitis ulcerosa und IL6 bei Morbus Crohn als tendenziell die Erkrankungsaktivität abbildende nicht-invasive Parameter der Labordiagnostik, die jedoch den relevanten Serumparame-ter CRP und den wichtigsten fäkalen Parameter Calprotectin zum jetzigen Wissensstand nicht ersetzen, jedoch sinnvoll ergänzen können und mit sIL2R bei Colitis ulcerosa erste prädiktive Aussagen ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

- Aadland E, Fagerhol MK (2002): Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14, 823–825
- Alemaný-Cosme E, Sáez-González E, Moret I, Mateos B, Iborra M, Nos P, Sandoval J, Beltrán B (2021): Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn’s Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and Epigenetics. *Antioxidants* 10, 64
- Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG (2004): Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD003459
- Allchin WH (1909): A Discussion on “Ulcerative Colitis.”. *Proc R Soc Med* 2, 59–75
- Ananthakrishnan AN (2015): Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12, 205–217
- Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT (2012): Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med* 156, 350–359
- Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T (2009): Prevalence of ulcerative colitis and Crohn’s disease in Japan. *J Gastroenterol.* 44, 659–665
- Ashton JJ, Green Z, Kolimarala V, Beattie RM (2019): Inflammatory bowel disease: long-term therapeutic challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 13, 1049–1063
- Balzano A, Bove A, Leonardi E, Bevilacqua N, Grande G, Ascierio PA, Castello G (1997): The soluble interleukin-2 receptor as an indicator of clinical evolution in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 9, 173–177
- Banks C, Bateman A, Payne R, Johnson P, Sheron N (2003): Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn’s disease. *J Pathol.* 199, 28–35
- Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö (2017): Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J* 34, 90–101
- Bathe AL, Mavropoulou E, Mechie NC, Petzold G, Ellenrieder V, Kunsch S, Amanzada A (2019): Impact of faecal calprotectin measurement on clinical decision-making in patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis. *PLoS One* 14, e0223893
- Baumgart DC (2009): The diagnosis and treatment of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* 106, 123–133
- Baumgart DC, Sandborn WJ (2012): Crohn’s disease. *Lancet* 380, 1590–1605
- Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA (2011): Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting

- interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MABs* 3, 535-45
- Bernstein CN (2016): Psychological Stress and Depression: Risk Factors for IBD? *Dig Dis* 34, 58–63
- Bernstein CN, Greenberg H, Boult I, Chubey S, Leblanc C, Ryner L (2005): A Prospective Comparison Study of MRI versus Small Bowel Follow-Through in Recurrent Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.*, 100, 2493–2502
- Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B (2012): Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 61, 622–629
- Bertani L, Baglietto L, Antonioli L, Fornai M, Tapete G, Albano E, Ceccarelli L, Mumolo MG, Pellegrini C, Lucenteforte E, de Bortoli N, Bellini M, Marchi S, Blandizzi C, Costa F (2020): Assessment of serum cytokines predicts clinical and endoscopic outcomes to vedolizumab in ulcerative colitis patients. *Br J Clin Pharmacol.* 86, 1296–1305
- Billiet T, Cleynen I, Ballet V, Claes K, Princen F, Singh S, Ferrante M, Van Assche G, Gils A, Vermeire S (2017): Evolution of cytokines and inflammatory biomarkers during infliximab induction therapy and the impact of inflammatory burden on primary response in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 52, 1086–1092
- Bokemeyer B (2007): CED-Behandlung in Deutschland. *Gastroenterologe* 2, 447–455
- Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I, Vennaro OH, Llewellyn SR, Ng R, Li Z, Mortha A, Merad M, Das A, Gevers D, McGovern DPB, Singh N, Braun J, Jacobs JP, Clemente JC, Grinspan A, Sands BE, Colombel JF, Dubinsky MC, Faith JJ (2019): Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR γ t+ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity* 50, 212-224.e4
- Calviño-Suárez C, Ferreiro-Iglesias R, Bastón-Rey I, Barreiro de Acosta M (2021): Role of Quality of Life as Endpoint for Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Int J Environ Res Public Health* 18, 7159
- Caviglia GP, Rosso C, Stalla F, Rizzo M, Massano A, Abate ML, Olivero A, Armandi A, Vanni E, Younes R, Fagoonee S, Pellicano R, Astegiano M, Saracco GM, Bugianesi E, Ribaldone DG (2020): On-Treatment Decrease of Serum Interleukin-6 as a Predictor of Clinical Response to Biologic Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med* 9, E800
- Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel JF, Satsangi J (2020): De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 5, 63–79
- Cheifetz AS (2013): Management of Active Crohn Disease. *JAMA* 309, 2150–2158

- Chen Q, Wang WC, Bruce R, Li H, Schleider DM, Mulbury MJ, Bain MD, Wallace PK, Baumann H, Evans SS (2004): Central Role of IL-6 Receptor Signal-Transducing Chain gp130 in Activation of L-Selectin Adhesion by Fever-Range Thermal Stress. *Immunity* 20, 59–70
- Chen Q, Fisher DT, Clancy KA, Gauguet JMM, Wang WC, Unger E, Rose-John S, von Andrian UH, Baumann H, Evans SS (2006): Fever-range thermal stress promotes lymphocyte trafficking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism. *Nat Immunol* 7, 1299–1308
- Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, Palucka A (2000): IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol* 1, 510–514
- Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D’Haens G, Panaccione R, Loftus EV, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG (2017): The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut* 66, 839–851
- Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP (2008): The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 103, 2394–2400
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A (2011): Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 140, 1785-1794.e4
- Danese S, Roda G, Peyrin-Biroulet L (2020): Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17, 1–2
- Decembrino L, De Amici M, Pozzi M, De Silvestri A, Stronati M (2015): Serum Calprotectin: A Potential Biomarker for Neonatal Sepsis. *J Immunol Res* 2015, 147973
- Doherty GA, Cheifetz AS (2009): Management of acute severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 3, 395–405
- Du L, Ha C (2020): Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 49, 643–654
- Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, Al Khodor S (2022): Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. *Int J Mol Sci* 23, 6966
- Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB (1982): Serum levels of C-reactive protein in Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 12, 351–359
- Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA (1980): Studies of Family History Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol* 9, 271–277
- Farthing MJ, Rutland MD, Clark ML (1979): Retrograde spread of hydrocortisone containing foam given intrarectally in ulcerative colitis. *Br Med J* 2, 822–824

- Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, Bourdages R, MacIntosh DG, Dallaire C, Cohen A, Fedorak RN, Paré P, Bitton A, Saibil F, Anderson F, Donner A, Wong CJ, Zou G, Vandervoort MK, Hopkins M, Greenberg GR (2014): Methotrexate in Combination With Infliximab Is No More Effective Than Infliximab Alone in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 146, 681-688.e1
- Feuerstein JD, Cheifetz AS (2017): Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 92, 1088–1103
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, Gerson L, Hirano I, Nguyen GC, Rubenstein JH, Smalley WE, et al. (2017): American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 153, 827–834
- Feuerstein JD, Curran T, Alosilla M, Cataldo T, Falchuk KR, Poylin V (2018): Mortality Is Rare Following Elective and Non-elective Surgery for Ulcerative Colitis, but Mild Postoperative Complications Are Common. *Dig Dis Sci* 63, 713–722
- Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA (2019): Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc* 94, 1357–1373
- Fiocchi C, Hilfiker ML, Youngman KR, Doerder NC, Finke JH (1984): Interleukin 2 Activity of Human Intestinal Mucosa Mononuclear Cells: Decreased Levels in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 86, 734–742
- Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P (2012): Efficacy of Oral vs. Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 107, 167–176
- Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, deBruyn J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG (2013): Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology* 145, 996–1006
- Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, Yamauchi R, Mori A, Kakuma T, Tsuruta O, Torimura T (2018): Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. *Int J Mol Med* 41, 107–118
- Gasche C (2000): Anemia in IBD: The Overlooked Villain. *Inflammatory Bowel Diseases* 6, 142–150
- Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H (1987): Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 7251–7255

- Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, Panés J, Assche G van, Liu Z, Hart A, Levesque BG, D'Haens G (2014): A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 63, 1381–1392
- Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F (2009): Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 30, 126–137
- Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, et al. (2009): Inflammatory Bowel Disease and Mutations Affecting the Interleukin-10 Receptor. *N Engl J Med* 361, 2033–2045
- Gomollón F, Gisbert JP (2009): Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 15, 4659–4665
- Gonçalves BP, Flauzino T, Inoue CJ, de Paula JCC, Galvão TC, de Alcantara CC, Miyazaki PK, Rosa L, Westmore S, Lozovoy MAB, Reiche EMV, Simão ANC (2021): IL6 genetic variants haplotype is associated with susceptibility and disease activity but not with therapy response in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 36, 383–393
- Goodhand JR, Wahed M, Mawdsley JE, Farmer AD, Aziz Q, Rampton DS (2012): Mood Disorders in Inflammatory Bowel Disease: Relation to Diagnosis, Disease Activity, Perceived Stress, and Other Factors. *Inflamm Bowel Dis* 18, 2301–2309
- Gorovits B, Baltrukonis DJ, Bhattacharya I, Birchler MA, Finco D, Sikkema D, Vincent MS, Lula S, Marshall L, Hickling TP (2018): Immunoassay methods used in clinical studies for the detection of anti-drug antibodies to adalimumab and infliximab. *Clin Exp Immunol* 192, 348–365
- Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H (2009): Increased Short- and Long-Term Risk of Inflammatory Bowel Disease After Salmonella or Campylobacter Gastroenteritis. *Gastroenterology* 137, 495–501
- Greuter T, Manser C, Pittet V, Vavricka SR, Biedermann L (2020): Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 101, 98–104
- Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, MacPherson AJ, et al. (2001): Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 357, 1925–1928
- Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson L, Walton–Bowen K, Haskell LP, Levine JG (1998): Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: A dose-ranging study. *Gastroenterology* 115, 525–532
- Harries AD, Fitzsimons E, Fifield R, Dew MJ, Rhoades J (1983): Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 286, 1476
- Harvey RF, Bradshaw JM (1980): A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1, 514

- Heits F, Stahl M, Ludwig D, Stange EF, Jelkmann W (1999): Elevated Serum Thrombopoietin and Interleukin-6 Concentrations in Thrombocytosis Associated with Inflammatory Bowel Disease. *J Interferon Cytokine Res* 19, 757–760
- Hibi M, Murakami M, Saito M, Hirano T, Taga T, Kishimoto T (1990): Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell* 63, 1149–1157
- Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS (2012): A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *Am J Gastroenterol* 107, 1399–1406
- Hosomi S, Yamagami H, Itani S, Yukawa T, Otani K, Nagami Y, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Tanigawa T, et al. (2018): Sepsis Markers Soluble IL-2 Receptor and Soluble CD14 Subtype as Potential Biomarkers for Complete Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 12, 87–95
- Hou JK, Abraham B, El-Serag H (2011): Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Am J Gastroenterol* 106, 563–573
- Cheifetz AS, Feuerstein JD (Hrsg.): *Treatment of Inflammatory Bowel Disease with Biologics*. Springer International Publishing, Cham 2018, 213–229
- Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G (1996): Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 379, 821–823
- Idriss HT, Naismith JH (2000): TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 50, 184–195
- Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T (2004): A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 126, 989–996
- Jay M, Digenis GA, Foster TS, Antonow DR (1986): Retrograde spreading of hydrocortisone enema in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 31, 139–144
- Jenkinson PW, Plevris N, Siakavellas S, Lyons M, Arnott ID, Wilson D, Watson AJM, Jones GR, Lees CW (2020): Temporal Trends in Surgical Resection Rates and Biologic Prescribing in Crohn's Disease: A Population-based Cohort Study. *J Crohns Colitis* 14, 1241–1247
- Kaiser GC, Yan F, Polk DB (1999): Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology* 116, 602–609
- Kamradt T, Ferrari-Kühne K (2011): Das adaptive Immunsystem. *Dtsch Med Wochenschr* 136, 1678–1683

- Kane SV, Bjorkman DJ (2003): The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 3, 210–218
- Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, Sands BE, Korzenik J, Frisch M (2007): The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut* 56, 1387–1392
- Karagozian R, Burakoff R (2007): The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Ther Clin Risk Manag* 3, 893–903
- Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M (2020): Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 510, 556–565
- Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT (2012): Hormone Therapy Increases Risk of Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. *Gastroenterology* 143, 1199–1206
- Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P (2011): Efficacy of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 106, 630–642
- Kishimoto T (2010): IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 22, 347–352
- Kooloos WM, de Jong DJ, Huizinga TWJ, Guchelaar HJ (2007): Potential role of pharmacogenetics in anti-TNF treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Drug Discov Today* 12, 125–131
- Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, Zinkernagel R, Bluethmann H, Köhler G (1994): Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature* 368, 339–342
- Kornbluth A (2011): Cyclosporine Versus Infliximab for the Treatment of Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 7, 677–679
- Kornbluth A, Sachar DB (2010): Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 105, 501–523
- Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D (2014): The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology* 146, 1489–1499
- Lémann M, Mary J, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadiot G, Picon L, Bourreille A, Sobahni I, Colombel JF (2006): Infliximab Plus Azathioprine for Steroid-Dependent Crohn's Disease Patients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 130, 1054–1061
- Lepage P, Häslér R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, Ott S, Kupcinskis L, Doré J, Raedler A, Schreiber S (2011): Twin Study Indicates Loss of Interaction Between Microbiota and Mucosa of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 141, 227–236

- Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzzi C, Arcà M, Berto E, Milite G, Marcheggiano A (2000): Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 95, 1213–1220
- Liangpunsakul S, Chadalawada V, Rex DK, Maglinte D, Lappas J (2003): Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. *Am J Gastroenterol* 98, 1295–1298
- Liao W, Lin JX, Leonard WJ (2011): IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. *Curr Opin Immunol* 23, 598–604
- Lindgren S, Löfberg R, Bergholm L, Hellblom M, Carling L, Ung KA, Schiöler R, Unge P, Wallin C, Ström M, Persson T, Suhr OB (2002): Effect of Budesonide Enema on Remission and Relapse Rate in Distal Ulcerative Colitis and Proctitis. *Scand J Gastroenterol* 37, 705–710
- Liu W, Wang C, Tang L, Yang H (2021): Associations between Gene Polymorphisms in Pro-inflammatory Cytokines and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Immunol Invest* 50, 869–883
- Liu Y, Ho RCM, Mak A (2012): Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 139, 230–239
- Louis E, Belaiche J, van Kemseke C, Franchimont D, de Groote D, Gueenen V, Mary JY (1997): A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9, 939–944
- Louis E, Mary J, Vernier–Massouille G, Grimaud J, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas J, Pillant H, Picon L, Veyrac M, et al. (2012): Maintenance of Remission Among Patients With Crohn's Disease on Antimetabolite Therapy After Infliximab Therapy Is Stopped. *Gastroenterology* 142, 63-70.e5
- Lügering A, Schmidt M, Lügering N, Pauels HG, Domschke W, Kucharzik T (2001): Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 121, 1145–1157
- Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA (1998): Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr* 132, 830–835
- Magro F, Cordeiro G, Dias AM, Estevinho MM (2020): Inflammatory Bowel Disease – Non-biological treatment. *Pharmacol Res* 160, 105075
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S (2006): Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 81, 1462–1471
- Mahida YR, Kurlac L, Gallagher A, Hawkey CJ. (1991): High circulating concentrations of interleukin-6 in active Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gut* 32, 1531-1534

- Majster M, Lira-Junior R, Höög CM, Almer S, Boström EA (2020): Salivary and Serum Inflammatory Profiles Reflect Different Aspects of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis* 26, 1588–1596
- Matsuura T, West GA, Klein JS, Ferraris L, Fiocchi C (1992): Soluble interleukin 2 and CD8 and CD4 receptors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 102, 2006–2014
- Mavropoulou E, Mechie NC, Knoop R, Petzold G, Ellenrieder V, Kunsch S, Pilavakis Y, Amanzada A (2020): Association of serum interleukin-6 and soluble interleukin-2-receptor levels with disease activity status in patients with inflammatory bowel disease: A prospective observational study. *PLoS One* 15, e0233811
- Mayberry JF, Rhodes J, Newcombe RG (1980): Familial prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *Br Med J* 280, 84
- Mehta R, Shah G, Adler W, Kittur D (2004): Soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) levels in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 18, 67–71
- Menichetti J, Fiorino G, Vegni E (2018): Personalizing Psychological Treatment Along the IBD Journey: From Diagnosis to Surgery. *Curr Drug Targets* 19, 722–728
- Mitsuyama K, Sata M, Tanikawa K (1991): Significance of interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Jpn* 26, 20–28
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG (2012): Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* 142, 46-54.e42
- Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB (1968): Thrombocytosis in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *Ann Intern Med* 68, 1013–1021
- Mukai Y, Shibata H, Nakamura T, Yoshioka Y, Abe Y, Nomura T, Taniyai M, Ohta T, Ikemizu S, Nakagawa S, Tsunoda S, Kamada H, Yamagata Y, Tsutsumi Y (2009): Structure–Function Relationship of Tumor Necrosis Factor (TNF) and Its Receptor Interaction Based on 3D Structural Analysis of a Fully Active TNFR1-Selective TNF Mutant. *J Mol Biol* 385, 1221–1229
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V (1994): Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 35, 360–362
- Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK (2020): Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000543
- Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS (2004): Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16, 775–778

- Naber AH, de Jong DJ (2003): Assessment of disease activity in inflammatory bowel disease; relevance for clinical trials. *Neth J Med* 61, 105–110
- Nagalingam NA, Lynch SV (2012): Role of the Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 18, 968–984
- Naka T, Narazaki M, Hirata M, Matsumoto T, Minamoto S, Aono A, Nishimoto N, Kajita T, Taga T, Yoshizaki K, Akira S, Kishimoto T (1997): Structure and function of a new STAT-induced STAT inhibitor. *Nature* 387, 924–929
- Nielsen OH, Ainsworth MA (2013): Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 369, 754–762
- Nielsen OH, Ciardelli T, Wu Z, Langholz E, Kirman I (1995): Circulating soluble interleukin-2 receptor alpha and beta chain in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 90, 1301–1306
- O’connor M (Hrsg.): *Ulcerative Colitis: Epidemiology, Pathogenesis and Complications*. IntechOpen, London 2011
- Onrust SV, Wiseman LR (1999): Basiliximab. *Drugs* 57, 207–213; discussion 214
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TIA, Binder V (1991): Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 324, 84–88
- Ott C, Schölmerich J (2013): Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10, 585–595
- Paine ER (2014): Colonoscopic evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2, 161–168
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten HJ, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P (2014): Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 146, 392–400.e3
- Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, Danelli PG, Cristaldi M, Bianco R, Gallus S, Bianchi Porro G (2003): Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 18, 1009–1016
- Pascu M, Roznowski AB, Müller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU (2004): Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflamm Bowel Dis* 10, 373–382
- Pawłowska-Kamieniak A, Krawiec P, Pac-Kożuchowska E (2021): Interleukin 6: biological significance and role in inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med* 30, 465–469

- Pepys MB, Hirschfield GM (2003): C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111, 1805–1812
- Pflugfelder J (2017): Tocilizumab in giant cell arteritis. *Z Rheumatol* 76, 87–88
- Pinton P (2022): Computational models in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Sci* 15, 824–830
- Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M (2009): Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD000067
- 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
- Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH (2007): Role of Methotrexate in the Management of Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44, 427–430
- Rieder F, Latella G, Magro F, Yuksel ES, Higgins PDR, Di Sabatino A, de Bruyn JR, Rimola J, Brito J, Bettenworth D, van Assche G, Bemelman W, d'Hoore A, Pellino G, Dignass AU (2016): European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 10, 873–885
- 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
- Rutgeerts P, Onette E, Vantrappen G, Geboes K, Broeckaert L, Talloen L (1980): Crohn's Disease of the Stomach and Duodenum: A Clinical Study with Emphasis on the Value of Endoscopy and Endoscopic Biopsies. *Endoscopy* 12, 288–294
- Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H (1994): A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 331, 842–845
- Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gautille T, Bagin R, Huang M, Yeung P, Ballard ED (2012a): Once-Daily Budesonide MMX® Extended-Release Tablets Induce Remission in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Results From the CORE I Study. *Gastroenterology* 143, 1218-1226.e2
- Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, et al. (2012b): Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med* 367, 1519–1528
- Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, et al. (2014): Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response

- and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 146, 85–95
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, et al. (2017): Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 376, 1723–1736
- Sartor RB (2006): Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Gastroenterol Hepatol* 3, 390–407
- Schimmelpennink MC, Quanjel M, Vorselaars A, Wiertz I, Veltkamp M, Van Moorsel C, Grutters JC (2020): Value of serum soluble interleukin-2 receptor as a diagnostic and predictive biomarker in sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* 14, 749–756
- Schreiber S, Aden K, Bernardes JP, Conrad C, Tran F, Höper H, Volk V, Mishra N, Blase JI, Nikolaus S, et al. (2021): Therapeutic Interleukin-6 Trans-signaling Inhibition by Olamkicept (sgp130Fc) in Patients With Active Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 160, 2354-2366.e11
- Schreyer AG, Geissler A, Albrich H, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Völk M, Herfarth H (2004a): Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn’s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2, 491–497
- Schreyer AG, Seitz J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H (2004b): Modern Imaging Using Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Inflammatory Bowel Disease (IBD) AU1. *Inflamm Bowel Dis* 10, 45–54
- Scott LJ (2017): Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 77, 1865–1879
- Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhardt AH (2008): Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD000296
- Shen B (2013): Pouchitis: What Every Gastroenterologist Needs to Know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11, 1538–1549
- Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD (2014): Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev* 27, 21–47
- Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH (2018): Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 47, 162–175
- Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M (2008): 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
- Smids C, Horjus Talabur Horje CS, Groenen MJM, van Koolwijk EHM, Wahab PJ, van Lochem EG (2017): The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease,

- predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. *Scand J Gastroenterol* 52, 1104–1112
- Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, Singer M, Arulkumaran N (2021): Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med* 47, 641–652
- 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
- Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, Zhou N, Petty LA, Baang JH, Dillman NO, et al. (2021): Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis* 73, e445–e454
- Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G (2003): Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 52, 1587–1590
- Sproston NR, Ashworth JJ (2018): Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol* 9, 754
- Strober W, Fuss IJ (2011): Proinflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 140, 1756-1767.e1
- Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK (2014): Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: An indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis* 8, 571–581
- Tromm A, Bunganič I, Tomsová E, Tulassay Z, Lukáš M, Kykal J, Bátorvský M, Fixa B, Gabalec L, Safadi R, et al. (2011): Budesonide 9 mg Is at Least as Effective as Mesalamine 4.5 g in Patients With Mildly to Moderately Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 140, 425-434.e1
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF (2017): Ulcerative colitis. *Lancet* 389, 1756–1770
- Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, Peyrin-Biroulet L (2019): A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 114, 874–883
- van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V (2010): Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 341, c3369
- Velikova TV, Miteva L, Stanilov N, Spassova Z, Stanilova SA (2020): Interleukin-6 compared to the other Th17/Treg related cytokines in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 26, 1912-1925.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P (2004): C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 10, 661–665

- Vermeire S, Assche GV, Rutgeerts P (2006): Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 55, 426–431
- Vernia F, Di Ruscio M, Stefanelli G, Viscido A, Frieri G, Latella G (2020): Is fecal calprotectin an accurate marker in the management of Crohn's disease? *J Gastroenterol Hepatol* 35, 390–400
- Voderholzer WA, Beinhold J, Rogalla P, Murrer S, Schachschal G, Lochs H, Ortner MA (2005): Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 54, 369–373
- von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, Paraskeva P, Tekkis PP (2007): Diagnostic Precision of Fecal Calprotectin for Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Malignancy. *Am J Gastroenterol* 102, 803–813
- Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE (2014): Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: A clinical approach. *World J Gastroenterol* 20, 3180–3190
- Walsham NE, Sherwood RA (2016): Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 9, 21–29
- Wang MH, Achkar JP (2015): Gene–environment interactions in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 31, 277–282
- Willing BP, Dicksveld J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, Järnerot G, Tysk C, Jansson JK, Engstrand L (2010): A Pyrosequencing Study in Twins Shows That Gastrointestinal Microbial Profiles Vary With Inflammatory Bowel Disease Phenotypes. *Gastroenterology* 139, 1844-1854.e1
- Xia B, Guo HJ, Crusius J, Deng CS, Meuwissen S, Pena A (1998): In vitro production of TNF α , IL-6 and sIL-2R in Chinese patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 4, 252–255
- Yan JB, Luo MM, Chen ZY, He BH (2020): The Function and Role of the Th17/Treg Cell Balance in Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res* 2020, 8813558
- Yang SK, Hong WS, Min YI, Kim HY, Yoo JY, Rhee PL, Rhee JC, Chang DK, Song IS, Jung SA, Park EB, Yoo HM, Lee DK, Kim YK (2000): Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986–1997. *J Gastroenterol Hepatol* 15, 1037–1042
- Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS (1993): Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 133, 2523–2530
- Zingone F, Barberio B, Compostella F, Girardin G, D'Inca R, Marinelli C, Marsilio I, Lorenzon G, Savarino EV (2020): Good efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease and ulcerative colitis in a real-world scenario. *Therap Adv Gastroenterol* 13, 1756284820936536