

Aus der Abteilung für Gastroenterologie der Klinik II
im Zentrum für Innere Medizin
der Universität Rostock

Retrospektive Analyse der Therapie des Morbus Crohn mit dem TNF- α Antikörper Infliximab

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

vorgelegt von
Florian Kühn
aus Heidelberg

Rostock, Januar 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger, Universität Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg Emmrich, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Rostock

2. Gutachter: PD Dr. med. habil. Hans Christof Schober, Klinik für Innere Medizin I, Südstadtklinikum Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Malfertheiner, Zentrum für Innere Medizin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Tag der Verteidigung: 09.11.2010

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1 Definition des Morbus Crohn (MC)	1
1.2 Historie	1
1.3 Epidemiologie	2
1.4 Ätiologie und Pathogenese	3
1.4.1 Genetische Faktoren	3
1.4.2 Intestinales Immunsystem	4
1.4.3 Epitheliale Barriere	6
1.5 Klinik des Morbus Crohn	7
1.5.1 Verlaufsbeurteilung	8
1.5.2 Verlaufsformen	9
1.6 Diagnostik	10
1.6.1 Histologie	10
1.6.2 Laborparameter	11
1.7 Komplikationen	12
1.7.1 Extraintestinale Manifestationen	12
1.7.2 Fisteln und Abszesse	13
1.7.3 Stenosen und Strikturen	13
1.8 Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn	14
1.8.1 Corticosteroide	14
1.8.2 Aminosalizylsäure (5-ASA)	14
1.8.3 Azathioprin / 6-Mercaptopurin	15
1.8.4 Methotrexat (MTX)	16
1.8.5 Infliximab	17
1.8.6 Adalimumab	18
1.8.7 Certolizumab	19
1.9 Therapiestrategien	19
1.9.1 Therapie des akuten Schubes	19
1.9.2 Remissionserhalt des MC	20
1.9.3 Remissionserhalt des chronisch-aktiven MC	20
1.9.4 Erhalt einer operativ induzierten Remission	20
1.9.5 Therapie des fistulierenden MC	21
1.10 Chirurgische Therapie des Morbus Crohn	21
2. Ziel und Aufgabenstellung	23
3. Methodik und Statistik	24
4. Charakterisierung der Patienten und Ergebnisse	26
4.1 Charakterisierung der Patienten	26
4.2 Ergebnisse der Infliximabtherapie	30
4.2.1 Therapiestrategien	30
4.2.2 Therapieergebnisse	32
4.2.3 Laborwerte	35
4.2.4 Therapieergebnis in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern	36
4.2.5 Nebenwirkungen der Therapie	38
4.2.6 Glucocorticoidmedikation	43
4.2.7 Krankenhausaufenthalte	44

5. Diskussion	45
5.1 Einführung	45
5.1.1 <i>TNF-α in der Pathogenese des MC</i>	45
5.1.2 <i>Infliximab</i>	46
5.1.3 <i>Weitere Biologika (Anti-TNF-α-Antikörper)</i>	48
5.1.4 <i>Infliximab zur Remissionsinduktion</i>	49
5.1.5 <i>Infliximab zum Remissionserhalt</i>	51
5.1.6 <i>Infliximab bei fistulierendem MC</i>	53
5.1.7 <i>Infliximab bei extraintestinalen Manifestationen</i>	54
5.1.8 <i>Nebenwirkungen von Infliximab</i>	54
5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse	58
5.2.1 <i>Infliximab zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt</i>	58
5.2.2 <i>Infliximab zur Fisteltherapie bei MC</i>	59
5.2.3 <i>Extraintestinale Manifestationen</i>	59
5.2.4 <i>Nebenwirkungen von Infliximab beim eigenen Patientengut</i>	60
5.2.5 <i>Vorhersagbarkeit von Erfolg oder Versagen einer Infliximabtherapie</i>	62
6. Zusammenfassung	67
7. Literatur	70
8. Anhang	82
8.1 <i>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</i>	82
8.2 <i>Fragebogen</i>	83
8.4 <i>Danksagung</i>	84
8.5 <i>Selbstständigkeitserklärung</i>	85
8.6 <i>Thesen zur Dissertation</i>	86

Abkürzungen:

5-ASA	5-Aminosalizylsäure
Abb.	Abbildung
ACCENT	A Crohn´s Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab
ACT	Active Ulcerative Colitis Trial
AK	Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
APC	Antigen-präsentierende Zellen
ASCA	Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae
ATI	Antibodies to Infliximab
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CDAI	Crohn´s Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis Ulcerosa
CARD	Caspase Recruitment Domain
DC	Dendritische Zellen
DD	Death Domains
EM	Extraintestinale Manifestation
FADD	Fas-assoziierte Domäne
HD	Humane Defensine
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IL-	Interleukin
IFN-	Interferon
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MC	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat
NF-κB	Nuclear Factor κB
NOD	Nucleotide-binding Oligomerisation Domain
NYHA	New York Heart Association
OmpC	E.coli outer Membrane Porin C
Tab.	Tabelle
TGF-β	Transforming Growth Factor
Th1	T-Helferzellen der Klasse 1
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderen
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Definition des Morbus Crohn

Der Morbus Crohn (MC) ist ein chronisch-entzündlicher Prozess, der durch eine transmurale Entzündung mit potentiell Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes charakterisiert ist. Es besteht eine Tendenz zur Fistel- und Abszessbildung.

Der typische Verlauf der Erkrankung ist schubweise und der Beginn liegt oft in der Jugend bzw. im jungen Erwachsenenalter mit lebenslangem Verlauf. Typischerweise lässt die Krankheitsaktivität mit zunehmendem Alter des Patienten langsam nach (Brüning und Stange, 2004).

1.2 Historie

Im Jahre 1806 fanden Combe und Saunders bei der Autopsie eines Patienten ein verdicktes, deutlich entzündlich verändertes Ileum. Der Patient hatte lebenslang an chronischen Unterbauchschmerzen gelitten (Kirsner, 1988; Martini, 1991). 1909 fand an der Royal Society of Medicine in London ein Symposium statt, bei welchem 317 Fälle mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) vorgestellt wurden (Hawkins, 1983). Erst B.B. Crohn und seinen Mitarbeitern gelang es jedoch die „Regionale Enteritis“ als eigenständiges Krankheitsbild darzustellen. Die 1932 publizierte Arbeit konnte damals schon die klassische Phänomenologie der Erkrankung darstellen. Ursprünglich resultierte die Arbeit aus einer engen Kooperation zwischen B. Crohn (Gastroenterologe), A. Berg (Chirurg) und P. Klemperer (Pathologe). Weil Berg auf eine Mitautorenschaft verzichtete, wurde Crohn aufgrund der alphabetischen Reihenfolge Erstautor der Publikation (Jenss, 2008). In dieser Arbeit wurde eine chronische mukosale Entzündung mit Ulzerationen sowie reaktiver Bindegewebsvermehrung, die zu Stenosen und multiplen Fisteln führt und hauptsächlich junge Erwachsene betrifft, beschrieben. Diarrhoe, Unterbauchschmerzen, Gewichtsverlust und Fieber galten damals wie heute als Leitsymptome (Crohn et al., 1932). Wie sich in den folgende Jahren zeigte, beschränkt sich die Enteritis regionalis nicht nur auf das terminale Ileum, sondern kann alle Abschnitte des Verdauungstraktes befallen und sich zudem noch extraintestinal manifestieren (Greenstein et al., 1976).

1.3 Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Inzidenz und Prävalenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen MC und Colitis ulcerosa (CU) in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat. Ein Vergleich aktueller Inzidenzen mit historischen Daten belegt eine Verdopplung der Inzidenz der CED in den letzten 40 Jahren (Ekblom, 2003), wobei die Verbesserung des allgemeinen Kenntnisstandes und die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten der CED dabei nicht zu vernachlässigen sind.

Die Inzidenz und Prävalenz der CED ist in den Industriestaaten Mitteleuropas und Nordamerikas höher als in weniger industrialisierten Ländern, was jedoch auch mit den fortschrittlicheren Gesundheitssystemen der Industriestaaten zusammenhängt. Ebenfalls wird ein Stadt-Land-Gefälle beschrieben, das zuletzt in einer pädiatrischen Studie überprüft wurde und das häufigere Auftreten des MC in urbanen Regionen bestätigte (Radon et al., 2007).

Interessanterweise findet sich in Europa eine deutliche Nord/Süd-Differenz der Inzidenz der CED (Shivananda et al., 1996). Für den MC wird die höchste Inzidenz in Reykjavik mit 8,2 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, die niedrigste in Griechenland mit nur einem Fall pro 100.000 Einwohner pro Jahr beobachtet (Tsianos et al., 1994). Zahlen, die im Ruhrgebiet erhoben wurden, weisen 3,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf und liegen im unteren Mittelfeld der in Europa beobachteten Inzidenzen für MC (Timmer et al., 1999). Da es sich bei MC um eine chronische Erkrankung handelt, liegt die Prävalenz mit 30 pro 100.000 Personen deutlich höher (Löffler und Glados, 1993).

Auch in unterschiedlichen ethnischen Gruppen finden sich erhebliche Unterschiede der Inzidenz von CED. Daten aus den USA deuten darauf hin, dass die Prävalenz des MC signifikant höher bei Kaukasiern und Afroamerikanern ist und bei Amerikanern mit asiatischer und mittelamerikanischer Abstammung deutlich niedriger liegt (Kurata et al., 1992). Der MC zeigt die höchsten Inzidenzen in der Gruppe der 15-35jährigen, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer.

In Untersuchungen zeigte sich, dass CED gehäuft bei Personen mit, durch heißes Wasser und separatem Badezimmer, verbesserter Hygiene auftraten (Gent et al., 1994). Rauchen ist bei MC als Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf beschrieben (Cosnes et al., 1996), wogegen es bei der CU einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben scheint (Srivastava et al., 1990). Beim MC

erhöht Rauchen jedoch das Risiko, operiert zu werden, ein postoperatives Rezidiv oder einen erneuten Krankheitsschub zu erleiden (Thomas et al., 1998). Neben dem Rauchen scheint auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko für einen erneuten Krankheitsschub zu erhöhen (Timmer et al., 1998).

1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der CED ist weiter unklar und eine kausale Therapie deshalb bisher nicht möglich. In der Pathogenese werden sowohl genetische Ursachen als auch Umweltfaktoren und immunologische Prozesse diskutiert.

1.4.1 Genetische Faktoren

Ein Einfluss genetischer Faktoren ist durch epidemiologische Studien sowohl für den MC als auch für die CU gut belegt (Bonen und Cho, 2003). Bei 10% der Patienten ist eine familiäre Häufung bekannt (Orholm et al., 1991). Es ist bekannt, dass Geschwister von Patienten mit MC im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 17- bis 35-fach höheres, Verwandte ersten Grades ein zehnfach höheres Risiko haben, eine CED zu entwickeln. Zwillingsstudien demonstrierten eine höhere Konkordanz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei monozygoten Zwillingen verglichen mit dizygoten Zwillingen (Tysk et al., 1988). Die Zwillingsdaten sind ein eindeutiger Hinweis auf einen genetischen Einfluss bei CED. Dennoch zeigt die deutlich unter 100% liegende Konkordanz bei genetisch identischen Individuen, dass genetische Faktoren alleine nicht ausreichen, um die Erkrankung zum Ausbruch zu bringen.

Es konnten mindestens 6 Haupt-Suszeptibilitäts-Loci (IBD1-6) für CED identifiziert werden, in denen sich auch zahlreiche Gene für immunologisch aktive Produkte befinden. So wurden unter anderem auf den Chromosomen 16 (IBD1-Gen) (Hugot et al., 1996; Curran et al., 1998), 12 (IBD-2-Gen) (Curran et al., 1998; Lesage et al., 2000) und 6 (IBD3-Gen) (Hampe et al., 1999) Suszeptibilitätsregionen gefunden, die mit dem Auftreten einer CED assoziiert sind.

Auf dem erstmals von Hugot et al. beschriebenen IBD-1-Locus, in der perizentrometrischen Region von Chromosom 16, konnte 2001 das Gen NOD2 (NOD2 = Nucleotide-binding Oligomerisation Domain) identifiziert werden. Der IBD-1-Locus ist der am besten replizierte IBD Locus und streng mit MC verknüpft (Hugot et al., 2001). Der größte Teil der Krankheitsassoziation innerhalb dieses Locus

konnte inzwischen im Wesentlichen auf drei Defektmutanten im NOD2/CARD15-Gen (CARD = Caspase Recruitment Domain) zurückgeführt werden (Ogura et al., 2003). Personen, die nur ein Risikoallel tragen, haben hierbei ein ca. zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko, einen MC zu entwickeln. Dieses Risiko steigt auf das 20- bis 40-fache für Personen, die zwei Risikoallele tragen (Hampe et al., 2002).

NOD2 scheint physiologischerweise als Teil des angeborenen Immunsystems primär der antimikrobiellen Immunität zu dienen (Holtmann und Neurath, 2008). Durch einen Funktionsverlust von NOD2 würde sich die physiologische Hyporeaktivität des Immunsystems nicht ausbilden oder die frühzeitige Elimination eines Pathogens unter Vermeidung einer spezifischen Immunantwort unterbleiben. Beides hat eine verstärkte Aktivierung des intestinalen Immunsystems zur Folge. Menschen mit NOD2-Mutationen produzieren außerdem weniger α -Defensine als Normalpersonen, was ebenfalls als wichtiger Faktor zur Entstehung eines MC angesehen wird (Wehkamp et al., 2004). Trotz dieser gut belegten genetischen Prädispositionen müssen weitere Komponenten bestehen, die zum Auslösen des MC beitragen. So entwickeln sich CED wahrscheinlich bei Patienten mit einer genetischen Suszeptibilität, die bestimmten Umweltfaktoren ausgesetzt sind, wobei hier bakterielle Antigene eine Schlüsselrolle zu spielen scheinen.

1.4.2 Intestinales Immunsystem

Die natürliche Darmflora und die Nahrung stellen ein immenses Antigenreservoir dar. Zum Schutz des Organismus ist das intestinale Immunsystem deshalb physiologischerweise mit einer Hyporeaktivität ausgestattet. Beim MC kommt es durch unzureichende antiinflammatorische Mechanismen zu einer perpetuierten Aktivierung des mukosalen Immunsystems. Der MC gilt als eine Th1-vermittelte Erkrankung. So geht die akute und chronische Entzündung des Darmes mit einer Aktivierung der Lamina-propria-T-Zellen einher, die sich in einer gesteigerten Zytokinproduktion äußert. Dabei produzieren CD4⁺-T-Zellen vor allem die proinflammatorischen Th1-Zytokine TNF- α und IFN- γ (Fuss et al., 1996; Plevy et al., 1997). Für die T-Zelldifferenzierung spielen die dendritischen Zellen (DC) eine wichtige Rolle. Patienten mit MC weisen eine höhere Dichte an reifen DC und gleichzeitig weniger unreife DC im peripheren Blut auf (Baumgart et al., 2005). Der Lebenszyklus der DC von Patienten mit MC ist länger und auf Kontakt mit kommensalen Bakterien reagieren sie mit Induktion einer Th1- und Th17-Antwort.

Auch ist die Bildung von für den MC charakteristischer Epitheloidzellgranulome von myeloiden DC abhängig (Mizoguchi et al., 2007).

Beim MC sind T- und B-Lymphozyten in der Lamina propria vermehrt aktiviert und die Funktionen der Makrophagen und Monozyten gesteigert. Diese Monozyten und Makrophagen fungieren als Antigen-präsentierende Zellen (APC) und stimulieren durch Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 und IL-12 die T-Zellaktivität. Im Gegensatz dazu zählen IL-10 und Transforming-Growth-Factor- β (TGF- β) zu den wichtigsten antiinflammatorischen Zytokinen des intestinalen Immunsystems.

TNF- α gehört zu den am besten untersuchten Zytokinen bei MC und liegt in einer membrangebundenen (mTNF- α) und einer löslichen Form (sTNF- α) vor. Seine zentrale Rolle in der Pathogenese des MC ist gut belegt (Holtmann et al., 2002). Lamina-propria-T-Lymphozyten aus Kolonschleimhaut von Patienten mit MC produzieren nach Inkubation mit TNF- α vermehrt die Th1-Zytokine IL-2, IFN- γ sowie TNF. Die Stimulation der TNF-Sekretion durch TNF- α selber deutet auf einen positiven Rückkopplungsmechanismus hin, der zur Chronifizierung der Entzündung beitragen könnte. Durch TNF- α aktivierte, das Darmepithel schädigende, endogene Matrixmetalloproteinasen könnten einen weiteren Pathomechanismus des MC darstellen (Holtmann und Neurath, 2008). Neben dem bekannten prothrombotischen Effekt von TNF- α auf Endothelzellen wird auch die durch ihn induzierte Hochregulation von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin) als Pathomechanismus in der Entstehung des MC diskutiert. Elektrophysiologische Untersuchungen konnten zudem nachweisen, dass TNF- α die spontane isolierte Epithelzellapoptose deutlich verstärkt und zusammen mit einer Degradation von Tight Junctions in nicht apoptotischen Arealen zu einer deutlichen Schwächung der epithelialen Barriere führt (Gitter et al., 2000).

Bei der Untersuchung mikrobieller Faktoren zeigte sich, dass wahrscheinlich nicht ein spezifischer Erreger wie *Mycobacterium paratuberculosis* oder das Masernvirus ursächlich für die Entstehung der CED sind, sondern eine quantitativ unzureichende Kontrolle der luminalen Antigenexposition durch das angeborene intestinale Immunsystem zur Aktivierung des Immunsystems mit konsekutiver Chronifizierung führt (Sartor, 2004; Sartor, 2008).

1.4.3 Epitheliale Barriere

Das Resultat des Zusammenwirkens genetischer und umweltbedingter Faktoren ist also die Aktivierung des mukosalen Immunsystems. Als pathophysiologische Grundlage dient wahrscheinlich eine Auseinandersetzung mukosaler Immunzellen mit aus dem Darmlumen stammenden Antigenen aufgrund einer epithelialen Barrierefunktionsstörung (Podolsky, 2002). Die Integrität der epithelialen Barriere und die Fähigkeit zur raschen und vollständigen Regeneration nach Schädigung verhindern normalerweise einen unphysiologischen Einstrom von potentiell schädlichen Substanzen aus dem Darmlumen und einen daraus resultierenden verstärkten Entzündungsreiz.

Jedoch bewirkt die epitheliale Barriere auch beim Gesunden keine vollständige Trennung von luminalen Antigenen und den unterhalb der Epithelschicht gelegenen und zur Antigenpräsentation spezialisierten dendritischen Zellen (Rescigno et al., 2001). Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob die bei Patienten mit MC bestehende Barriestörung (Bjarnason et al., 1995) ein intrinsischer Defekt ist, der zur Erkrankung führt oder ob sie als sekundäre Störung die Entzündungsreaktion aufrechterhält. Für eine primäre Störung sprechen Berichte über eine spontan (Hollander et al., 1986) oder nach Einnahme von Acetylsalicylsäure (Hildsen et al., 1996) erhöhte intestinale Permeabilität bei klinisch asymptomatischen Verwandten. Bei Crohn-Patienten in Remission wurde gezeigt, dass eine erhöhte intestinale Permeabilität als subklinischer Marker mit einem höheren Risiko verbunden ist, einen entzündlichen Schub zu entwickeln (Wyatt et al., 1993). Störungen der epithelialen Barriere können durch funktionelle Veränderungen der Epithelzelle (Roediger, 1980; Gibson et al., 1988; Gibson und Wang, 1994) und Veränderungen protektiver Muzine und Peptide (Podolsky und Isselbacher, 1983; Tysk et al., 1991; Kindon et al., 1995) verursacht werden. Als morphologisches Korrelat der beschriebenen Permeabilitätsveränderungen zeigen sich Expressionsunterschiede für die Tight Junction-(TJ)-Proteine Occludin, ZO-1 und bei verschiedenen Mitgliedern der Claudin-Familie (Kucharzik et al., 2001; Zeissig et al., 2007). Zudem konnten Funktionsdefizite des epithelialen Natriumkanals in nicht befallener Schleimhaut festgestellt werden, die für eine Barriestörung mitverantwortlich sein können (Zeissig et al., 2008). Die Störung der intestinalen Permeabilität bei Patienten mit MC ist also möglicherweise die Folge einer primär gestörten Abwehr der intestinalen Mukosa. Jüngere Daten belegen, dass der MC mit einer unzureichenden Produktion

von humanen α -Defensinen assoziiert ist. Bei Patienten mit Ileitis terminalis wird insbesondere HD-5 und HD-6 vermindert exprimiert (Wehkamp et al., 2005). Für diese unzureichende Defensin-Produktion sind wahrscheinlich Veränderungen der intrazellulären Transkription durch NF- κ B sowie CARD-15-Mutationen verantwortlich (Wehkamp et al., 2004). Ob der beschriebene α -Defensindefekt als alleinige Erklärung für die Entstehung des MC ausreichend ist oder ob er nur einen verstärkenden Faktor darstellt, bleibt fraglich.

Zusammenfassend kann eine polygene Risikokomponente für das Auftreten der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als gesichert angesehen werden.

Als erste Krankheitsgene wurden NOD2 (CARD15), DLG5 und OCTN1/2 identifiziert. Entscheidende weitere Risikofaktoren werden durch den Lebensstil der modernen Industriegesellschaft erzeugt. Die Erkrankung manifestiert sich folglich auf dem Hintergrund einer polygenen Disposition unter dem Einfluss von zivilisationsbedingten Umweltfaktoren.

1.5 Klinik des Morbus Crohn

Das Krankheitsbild des MC bei der Erstdiagnose kann in Abhängigkeit von Ausdehnung und Befallsmuster stark variieren, wobei die Manifestation im Magen-Darm-Trakt fast immer diskontinuierlich ist.

Die Diagnose stützt sich auf klinische, endoskopische und histologische Befunde.

Klinische Leitsymptome sind Bauchschmerzen und Diarrhöe, die je nach Befallsmuster bei 70-90% der Patienten auftreten (s. Tab. 1.5.1).

Intestinal	
Bauchschmerzen	70-80 %
Diarrhoe	70-90 %
Darmblutung	20-25 %
Analfistel	10-40 %
Extraintestinal	
Gewichtsverlust	50-60 %
Fieber	25-40 %
Anämie	20-30 %
Arthralgien	10-30 %
Augenbeteiligung	5-15 %
Hautbeteiligung	10-15 %

Tab.1.5.1: Symptome des MC bei Erstmanifestation (Brüning und Stange, 2004).

Der MC kann den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen. Häufig ist ein Befall des terminalen Ileums und/oder des Kolons. Ein alleiniger Befall des terminalen Ileums zeigt sich bei 25-40% der Patienten, während ein alleiniger Befall von Teilen des Kolons oder des gesamten Kolons bei 15-35% der Patienten gesehen wird.

40-55% weisen einen Befall von Ileum und Kolon auf (s. Tab. 1.5.2).

Ösophagus	0-1%
Magen	2-3%
Duodenum	2-3%
Proximaler Dünndarm	5-10%
Terminales Ileum	25-40%
Ileum und Kolon	40-55%
Kolon	15-35%
Rektum	15-25%
Diskontinuierlicher Befall	Ca. 85%

Tab.1.5.2: Häufigkeit der Lokalisation des MC (Reinshagen, 2008).

1.5.1 Verlaufsbeurteilung

Klinische Symptomatik, Laborparameter und der Ultraschall dienen der Verlaufsbeurteilung. Der abdominelle Ultraschall kann Verdickungen der Darmwand, Einengungen und Dilatationen des Darmlumens, Konglomerattumoren, Abszesse und Phlegmone, freie Flüssigkeit, Fisteln, Veränderungen der Darmmotilität bei Ileus und, bei Anwendung der Duplexsonographie, auch entzündungsbedingte Hyperämien der Darmwand nachweisen. Der Verlauf der Erkrankung ist in der Regel zu Beginn nicht absehbar. Es wechseln akute Schübe mit symptomfreien Intervallen, die unterschiedlich lang sein können. Auch Spontanremissionen werden beschrieben. Die chronisch aktive Verlaufsform ist selten, aber stellt ein echtes therapeutisches Problem dar.

Zur objektiven klinischen Bewertung der Entzündungsaktivität des MC hat es in der Vergangenheit eine Vielzahl von Versuchen gegeben, die Komplexität des Erscheinungsbildes zu erfassen. Am ehesten hat sich hierfür der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach Best (1976) bewährt. Die klinischen Symptome werden mit dem entsprechendem Faktor gewichtet und dann summiert (s. Tab. 1.5.3).

Variable	Multiplikations-Koeffizient
1. Anzahl der weichen Stühle in der letzten Woche	2
2. Grad der Bauchschmerzen pro (pro Tag, Summe über 1 Woche) (keine = 0, gering = 1, mäßig = 2, schwer bis unerträglich = 3)	5
3. Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (pro Tag, Summe über 1 Woche) (keine = 0, gering = 1, mäßig = 2, erheblich = 3, unerträglich = 4)	7
4. Anzahl aktueller mit M. Crohn assoziierter Symptome (assoziierte Symptomkategorien: Gelenkschmerzen/Arthritis, Erythema nodosum, Stomatitis aphthosa, Iritis/Uveitis, Pyoderma gangraenosum, Analfissur/Analfisteln/Abszesse, andere Fisteln, Temperatur > 37,5°C in der letzten Woche)	20
5. Symptomatische Durchfallbehandlung (nein = 0, ja = 1)	30
6. Resistenz im Abdomen (nein = 0, fraglich = 2, sicher = 5)	10
7. Hämatokrit (Frauen: 42 - aktueller HKT, Männer: 47 - aktueller Hkt)	6
8. Gewicht (1 – Gewicht / Standardgewicht)	100

Tab.1.5.3: Crohn´s-Disease-Activity-Index (CDAI) nach Best (1976).

(Auswertung: Der Wert der Variablen 1-8 wird mit dem jeweiligen Koeffizienten multipliziert. Der Aktivitätsindex ergibt sich aus der Gesamtsumme der acht Produkte. Ein Wert < 150 spricht für eine ruhende, ein Wert > 150 für eine aktive Erkrankung, >450 für sehr hohe Aktivität.)

Da für den MC belegt ist, dass die klinische Symptomatik nur geringfügig mit dem endoskopischen Befund korreliert (Best et al., 1976; Goebell, 1988), hat sich hier im Gegensatz zur CU kein endoskopischer Index etablieren können.

1.5.2 Verlaufsformen

Prinzipiell lässt sich zwischen dem inaktiven, dem akut rezidivierenden und dem chronisch-aktiven Verlauf des MC unterscheiden. Eine akut rezidivierende Verlaufsform tritt bei etwa 40-50% der Patienten auf. Diese ist durch gutes Ansprechen auf eine Steroidgabe im akuten Schub mit anschließend längerer Remission und durch weniger als zwei Schübe pro Jahr definiert. Davon abzugrenzen ist die chronisch-aktive Verlaufsform, welche durch eine persistierende oder rezidivierende Symptomatik über mehr als 6 Monate, trotz adäquater Steroidtherapie, gekennzeichnet ist. Falls es nach initialem Ansprechen unter Dosisreduktion der Steroide zu einem prompten Rezidiv kommt, spricht man von einem steroidabhängigen Verlauf. Gar kein oder ein ungenügendes Ansprechen auf Steroide wird als steroidrefraktärer Verlauf bezeichnet (Reinshagen, 2008).

28-35% der MC-Patienten weisen einen steroidabhängigen Verlauf auf und 16-20% der Patienten zeigen einen therapierefraktären Verlauf (Munkholm et al., 1994; Faubion et al., 2001).

1.6 Diagnostik

Basis der Erstdiagnostik der CED ist nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Laborkontrolle vor allem die Endoskopie. Zunächst erfolgt die endoskopische Abklärung des Dickdarms und des terminalen Ileums. Besteht weiterhin der Verdacht auf einen MC müssen eine Ösophagogastroduodenoskopie und eine Untersuchung des Dünndarms mittels Röntgen-Sellink oder MRT-Enteroklysmas erfolgen. Endoskopisch zeigen sich im Entzündungsstadium des MC Aphten, Ulzera und Fisteln. Im weiteren Verlauf kann es zu tiefer greifenden, schlitzförmig-fissuralen Ulzerationen kommen, die meist longitudinal verlaufen und bei gleichzeitig bestehendem Ödem das Bild eines Plastersteinreliefs ergeben. Im Intervall können Folgen des Entzündungsprozesses im Sinne von Pseudopolyphen, Stenosen und Strikturen sichtbar werden. Diese Veränderungen sind typischerweise segmental begrenzt und vom individuellen Verteilungsmuster der Erkrankung abhängig. Durch Biopsien aus den entsprechenden Darmabschnitten wird schließlich die Diagnose gestellt, obwohl auch histologisch nicht in allen Fällen eine sichere Differenzierung möglich ist. Auf der Basis von Endoskopie, Histologie und Klinik kann aber eine primär korrekte Diagnose in ca. 80-90% der Fälle von CED erreicht werden. Bei den restlichen Patienten gelingt die Diagnosesicherung meist erst im weiteren Verlauf (Raible und Grapler, 2008).

1.6.1 Histologie

Entsprechend der transmuralen Ausdehnung der Entzündung liegen in individuell stark variabler Ausprägung pathologische Befunde an sämtlichen Schichten der Darmwand vor. Mukosa, Submukosa, Muscularis propria, Plexus myentericus und Subserosa werden in den Entzündungsprozess einbezogen. Auch das Mesenterium und die regionalen Lymphknoten sind befallen.

Der zugrunde liegende pathologische Prozess ist unabhängig vom Befall des Dünndarms oder des Dickdarms (Adler, 1996). Frühe histomorphologische Veränderungen gehen mit fokalen, uncharakteristischen Ansammlungen von

Leukozyten im Schleimhautstroma einher, begleitet von punktuellen Hämorrhagien sowie ganz umschriebenen Epithelnekrosen mit Erosionen und fibrinreichen Exsudaten (aphtöse Läsionen). Als typische histomorphologische Veränderung bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild zeigt sich eine diskontinuierliche Entzündung mit transmural reichenden Entzündungsinfiltraten, wobei sich fokale Ansammlungen von mononukleären Zellen, häufig in Form follikelartiger lymphoider Aggregate, über alle Darmwandschichten verteilt finden. Begleitend besteht ein submukös betontes Stromaödem mit teils ausgeprägten Lymphangiektasien, Fibrose und nicht selten hyperplastischen, neuromatösen Proliferaten. Besonders diese submukösen Veränderungen tragen zur charakteristischen Verbreiterung der Darmwand beim MC bei. Die Mukosa zeigt häufig ebenfalls ein Stromaödem sowie diskontinuierlich akzentuierte Infiltrate aus Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen (Autschbach, 2008). Als wichtigstes mikroskopisches Differenzierungsmerkmal zur Abgrenzung gegenüber der Colitis ulcerosa werden traditionell Granulome in der Lamina propria angesehen. Es handelt sich um fokale Ansammlungen epitheloidzellig transformierter Makrophagen (>5 Zellen) mit oder ohne begleitende mehrkernige Riesenzellen, die bevorzugt in den tieferen Darmwandschichten auftreten. Tatsächlich finden sich aber nur bei ca. 50% der Patienten Granulome im operierten Darmabschnitt. Entsprechend gering ist daher ihre Inzidenz bei der mikroskopischen Untersuchung endoskopischer Biopsien (Surawicz und Belic, 1984; Jenkins et al., 1997). Deshalb besitzt ein positiver Granulomnachweis bei typischer Befundkonstellation zwar einen hohen Stellenwert, ist aber grundsätzlich kein Crohn-spezifisches Merkmal (Sheperd, 2002). So werden kleine Mikrogranulome auch gelegentlich bei infektiösen Kolitiden, und typische epitheloidzellige Granulome bei intestinaler Tuberkulose sowie bei enteraler Yersiniose gefunden.

1.6.2 Laborparameter

Für CED spezifische Laborwerte existieren nicht. Laboruntersuchungen differenzieren auch nicht sicher zwischen MC und CU. Sie können im Rahmen der Primärdiagnostik lediglich auf einen Entzündungsprozess hinweisen. Die in der klinischen Praxis wichtigsten Laborparameter zur Differenzierung zwischen entzündlicher und nicht-entzündlicher Genese sowie zur Verlaufskontrolle sind C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und die Darstellung des Blutbildes (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Differenzierung der

Leukozyten, Thrombozytenzahl). Ergänzend liefern auch der Eisenspiegel bzw. das Ferritin Informationen über eine anhaltende Entzündungsaktivität bei MC. Eine Reduktion des Gesamteiweiß und der Albuminfraktion werden ebenfalls beobachtet. Die Eiweißelektrophorese, die in der Regel eine Erhöhung der α_2 -Globulinfraktion zeigt und die Bestimmung des sauren α_1 -Glykoproteins liefern keine zusätzlichen Informationen bzw. sind in der Bestimmung aufwendiger.

Da gastrointestinale Infektionen die häufigste Ursache von akut auftretenden Durchfallerkrankungen sind, müssen diese durch mikrobiologische Diagnostik von Stuhlkulturen (Suche nach Yersinien, Campylobacter, pathogene E.coli, Salmonellen, Shigellen etc.) von einem akuten Schub des MC abgegrenzt werden.

Bei klinisch, endoskopisch und histologisch schwieriger Differenzierung zwischen MC und CU kann zusätzlich der Nachweis von Antikörpern herangezogen werden (Emmrich, 2008).

Autoantikörper	CU	MC	Kontrollen
Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (pANCA)	50-75%	10-20%	0-53%
Antikörper gegen Zellmembranen von Hefen (ASCA)	10-15%	40-75%	0-6%
Antikörper gegen E.coli (OmpC)	0-5%	40-50%	0-5%
Antikörper gegen Pseudomonas fluorescens (Anti-I2)	0-5%	50-60%	0-5%
Antiflagellin (Anti-Cbir1)	5-10%	50%	5-15%

Tab.1.6.1: Autoantikörper bei CED (Emmrich, 2008).

1.7 Komplikationen

1.7.1 Extraintestinale Manifestationen

Die extraintestinalen Manifestationen (EM) bei CED betreffen überwiegend die Gelenke, die Haut und die Augen, aber auch eine Vielzahl anderer Organe. Grundsätzlich kann man EM, die mit der Aktivität der Grunderkrankung korrelieren, von solchen, die einen eigenständigen Verlauf nehmen, unterscheiden.

Angaben aus großen Studien zeigen, dass bei 60-80% aller Patienten im Laufe der Erkrankung mit EM zu rechnen ist (Schölmerich, 2004a). Die bekannten, nicht mit der Krankheitsaktivität assoziierten EM wie das Pyoderma gangraenosum oder die primär sklerosierende Cholangitis sind sehr viel seltener, haben aber einen deutlich

höheren Einfluss auf das subjektive Krankheitsempfinden und die Prognose (Schölmerich, 2004a).

1.7.2 Fisteln und Abszesse

Aufgrund der transmuralen Entzündung bei MC wird das Auftreten von Fisteln begünstigt. Fisteln sind nicht selten ein Primärsymptom, treten jedoch wesentlich häufiger im Verlaufe der Erkrankung in Erscheinung. In einer Untersuchung zur Inzidenz von Fisteln bei Patienten mit MC in Olmsted County, Minnesota, lag die kumulative Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren eine Fistel zu erleiden bei 33% und nach 20 Jahren bei 50% (Schwartz et al., 2002). 54% der diagnostizierten Fisteln waren perianal, 24% entero-enterisch und 9% rektovaginal lokalisiert. Die restlichen 13% wurden als Fisteln „anderen Typs“ beschrieben.

Es kann zu kryptoglandulären, intersphinkterischen, perianalen, ischiorektalen oder supralevatorischen Fisteln kommen, die blind enden können oder eventuell Ausgangspunkt eines Abszesses sein können. Ebenfalls können Fistelverbindungen zu umgebenden Strukturen (Vagina, Blase, kutan) entstehen.

Einzelne transsphinkterische Fisteln, die unterhalb der Levatorebene liegen, sind meist gut durch eine interdisziplinäre konservativ-chirurgische Therapie zu behandeln, während multiple Fisteln (fuchsbauartige Fistelsysteme) und Fisteln, die bis oberhalb der Levatorebene reichen (supralevatorische Fisteln), weiterhin ein schwieriges therapeutisches Problem darstellen (Reinshagen, 2008).

1.7.3 Stenosen und Strikturen

Stenosen und Strikturen werden in 30-50% der Patienten im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen (Brüning und Stange, 2004). Häufigste Lokalisation von Stenosen ist die Ileozökalregion. Symptomatische Stenosen sind initial meist durch die entzündliche, ödematöse Schwellung der Schleimhaut bedingt und werden primär konservativ therapiert. Im Verlauf entstehen dann des Öfteren narbige Strikturen, die meist endoskopisch dilatiert oder operiert werden müssen.

1.8 Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn

1.8.1 Corticosteroide

Mit Einführung der Corticosteroiden in die Behandlung des MC konnte die zuvor deutlich reduzierte Lebenserwartung der Patienten nahezu normalisiert werden (Storgaard et al., 1979; Ekbom et al., 1992). Die Therapie mit Glucocorticoiden bleibt vorerst, wegen ihrer guten Wirksamkeit (Malchow et al., 1984; Schölmerich, 2004), der Standard in der Behandlung des akuten Crohnschubes.

Corticosteroide passieren die Zellmembran und binden an einen zytoplasmatischen Glucocorticoidrezeptor, der in allen Zellen einheitlich ist. Diese Tatsache ist verantwortlich dafür, dass erwünschte Wirkung und Nebenwirkungen nicht getrennt werden können (Beglinger, 2003). Ihr Wirkungseintritt erfolgt schnell innerhalb von Tagen. Corticosteroide hemmen u.a. die Prostaglandin- und Leukotriensynthese, supprimieren die Lymphozytenzahl und -aktivität, vermindern die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und führen zur Inhibition der Makrophagen- und Mastzellaktivität.

Die Steroidgabe ist bei bis zu 80% der Patienten erfolgreich (Hoffmann et al., 2008). Jedoch sind innerhalb eines Jahres etwa die Hälfte der Patienten entweder steroidrefraktär oder steroidabhängig (Beglinger, 2003). Neuere Steroidpräparate wie Budesonid sind vorwiegend topisch wirksame Steroide, die während der Mukosapassage entzündungshemmend wirken, nach der Resorption aber weitgehend inaktiviert werden. Somit ist nur ein geringer Teil des verabreichten Medikaments systemisch aktiv und dementsprechend treten weniger Nebenwirkungen auf (Papi et al., 2000). Die Wirksamkeit von Budesonid ist vorwiegend zur Behandlung von akuten Crohnschüben bei ileozökalem Befall dokumentiert. Die bisherigen Studien haben keinen signifikanten Unterschied zwischen Prednisolon und Budesonid in der Behandlung des aktiven MC mit vorwiegend ileozökalem Befall ergeben (Campieri et al. 1997), doch ist die Mehrheit der Experten auf Grund von klinischen Erfahrungen der Meinung, dass Budesonid bei schweren Schüben weniger wirksam ist als Prednisolon (Beglinger, 2003).

1.8.2 Aminosalizylsäure (5ASA)

Der Stellenwert von Mesalazin und Sulfasalazin für die MC-Therapie ist wesentlich niedriger als früher angenommen (Hoffmann, 2008). Wie die Kortikosteroide nutzen

sie mehrere Angriffspunkte, um die Entzündung zu supprimieren. Unter anderem hemmen sie die Produktion von Prostaglandinen und Leukotrienen, reduzieren die IL-1-Produktion, vermindern die Immunglobulinsynthese und unterdrücken die Funktion neutrophiler Granulozyten.

Hier ist eine Reduktion der Nebenwirkungen durch Elimination der Sulfapyridin-komponente des Sulfasalazins mit Hilfe einer speziellen Galenik (Eudragit- bzw. Ethylzelluloseverkapselung) ohne Wirkungsverlust gelungen. Diese Verkapselung erlaubt die zeit- oder pH-abhängige Freisetzung von 5ASA im Dünndarm ohne Wirkungsverlust im Magen. Bei der früher gebräuchlichen Substanz Sulfasalazin erfolgte die Freisetzung der 5ASA nach bakterieller Spaltung von dessen chemischer Bindung an den Träger Sulfapyridin, der für die meisten Nebenwirkungen verantwortlich war (Herrlinger und Stange, 2005).

Dauer und Dosierung der Therapie mit 5ASA sind zwar seit längerem durch Studien gesichert (Summers et al., 1979, Malchow et al., 1984; Gendre et al., 1993; Modigliani et al., 1996), ihre antientzündliche Aktivität ist jedoch auch in hoher Dosis den Glukokortikoiden unterlegen (Gross et al., 1995; Thomsson et al., 1998). Neuere Leitlinien sehen zudem in und nach einem schweren Schub keine Indikation für die Therapie mit 5ASA, da es vermutlich den größten Kostenfaktor in der ambulanten MC-Therapie darstellt, die Einnahme von 6-8 Tabletten pro Tag die Lebensqualität einschränkt und effektivere Medikamente zur Verfügung stehen (Hoffmann, 2008).

1.8.3 Azathioprin/6-Mercaptopurin

Azathioprin ist ein imidazol-substituiertes 6-Mercaptopurin (6MP) und wirkt als Purinanaloga zytostatisch. Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin korreliert mit der intrazellulären Synthese von Thioguaninnukleotiden. Die Synthese dieser Metaboliten resultiert aus Hypoxanthin-Guaninphosphoribosyl-Transferase vermittelten Konversion von 6-MP in die Thioinosinsäure mit Hemmung der Purinsynthese und daraus folgender verminderter DNA-Synthese. Als weiterer Wirkungsmechanismus ist die 6-Thioguanin-Triphosphat induzierte Hemmung intrazellulärer Signalkaskaden beschrieben worden. Diese Hemmung resultiert in einer gesteigerten Apoptoserate und trägt so zur verstärkten Elimination proinflammatorischer Zellen bei (Tiede et al., 2003). Eine Reihe klinischer Studien überprüfte die Wirksamkeit von Azathioprin zur Behandlung des aktiven MC.

In einer frühen Studie von Present et al. (1980) erreichten 67% der Azathiopringruppe vs. 8% der Plazebogruppe eine Remission (Bühning und Lochs, 2006). Andere Studien konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Azathioprin oder einem Plazebo ausmachen (Summers et al., 1979; Candy et al., 1995). Dies lag daran, dass die Studien mit negativem Ergebnis nur über eine kurze Zeit liefen (Summers (4Monate), Candy (3Monate)), Azathioprin jedoch zwei bis drei Monate benötigt, um seine vollständige Effektivität zu entwickeln. So konnte eine Metaanalyse eine „Odds Ratio“ von 3,09 zu Gunsten von Azathioprin im Vergleich zu Plazebogabe zeigen (Pearson et al., 1995). Azathioprin wird zumeist als Erhaltungstherapie und nicht als Induktor für eine Remission eingesetzt (Pearson et al., 2000). Jedoch stellte sich die Kombinationstherapie mit Azathioprin und Prednisolon im Vergleich mit einer Monotherapie mit Prednisolon als überlegen dar (Ewe et al., 1993). Zudem konnte ein steroidsparender Effekt für Azathioprin nachgewiesen werden (Pearson et al. 1995; Sandborn et al., 2000). Andererseits kann eine geringe Zunahme von Malignität, insbesondere von Lymphomen, in der Langzeitbehandlung mit Azathioprin nicht ausgeschlossen werden (Korelitz et al., 1999; Farrell et al., 2000a).

1.8.4 Methotrexat (MTX)

MTX hemmt die Enzyme Dihydrofolat-Reduktase und Thymidylat-Synthetase, wodurch die Synthese von DNA und RNA in rasch proliferierenden Zellen blockiert wird (Lemann et al., 2000). In einer frühen Studie konnte einer wöchentlichen intramuskulären MTX-Applikation (25mg) eine Überlegenheit gegenüber Plazebogabe bestätigt werden (Feagan et al., 1995). Andere Studien mit niedrig dosierter MTX-Applikation konnten keinen signifikanten Vorteil gegenüber Plazebo zeigen (Oren et al., 1997; Arora et al., 1999). Ähnlich wie Azathioprin wird Methotrexat bevorzugt bei chronisch-aktiven Verläufen und nicht zur Behandlung einer akuten Exazerbation eingesetzt. In einer weiteren Studie von Feagan et al. wurden Patienten, die nach wöchentlicher MTX-Gabe (25mg) eine Remission erreichten, randomisiert in eine Plazebogruppe und eine MTX-Gruppe (15mg) eingeteilt. Methotrexat konnte eine signifikant bessere Effektivität im Erhalt einer Remission zugesprochen werden als dem Plazebo (Feagan et al., 2000). Methotrexat stellt dementsprechend das Mittel der zweiten Wahl nach Azathioprin zum Erhalt einer medikamentös induzierten Remission dar.

1.8.5 Infliximab

Infliximab ist ein monoklonaler, chimärer IgG₁-Antikörper, der sich zu 75% aus humanen und zu 25% aus murinen Sequenzen zusammensetzt und TNF- α mit hoher Spezifität bindet und neutralisiert (Knight DM, 1993). Der antiinflammatorische Wirkmechanismus von Infliximab ist noch nicht vollständig verstanden. Man geht davon aus, dass neben einer spezifischen Bindung und Neutralisierung sowohl von löslichem als auch membrangebundenem TNF- α , die Apoptoseinduktion von Entzündungszellen wie Monozyten und Lamina propria T-Lymphozyten eine herausragende Bedeutung hat (Rutgeerts et al., 2004).

Diese Apoptose konnte jedoch nur durch TNF- α -AK induziert werden, welche neben löslichen auch membrangebundenen TNF- α binden. Für Antikörper wie das gentechnisch hergestellte Rezeptorglobulin Etanercept, die nur löslichen TNF- α binden, konnte keine Wirkung auf die Apoptose von Immunzellen nachgewiesen werden (Van den Brande et al., 2003). Zudem induziert Infliximab auch eine Komplement-vermittelte Lyse von immunologischen Effektorzellen wie z.B. T-Lymphozyten, wodurch eine deutliche Reduktion der Entzündungsreaktion erreicht werden kann (Ten Hove et al., 2002). Durch diese verminderte Expression von T-Zellen, insbesondere von T₁ –Helferzellen, kommt es auch zur verminderten Expression von anderen proinflammatorischen Zytokinen wie IFN- γ und IL-2 und somit zur weiteren Reduktion der Entzündungsreaktion (Richter et Bickston, 2006). Durch Permeabilitätstests bei Patienten mit MC wurde außerdem gezeigt, dass durch TNF- α -Ak auch eine Restitution der epithelialen Barriere erreicht werden konnte (Suenart et al., 2002).

Die ersten prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien wurden bereits im Jahr 1997 mit monoklonalen Antikörpern gegen humanen TNF- α bei MC durchgeführt (Stack et al., 1997; Targan et al., 1997). In Deutschland besteht für Infliximab seit August 1999 die Zulassung zur Therapie des schwergradigen, aktiven und fistulierenden MC sowie seit Mai 2003 die Zulassung zur Erhaltungstherapie des schwergradig-aktiven MC. Die Fachgesellschaft DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) empfiehlt den Einsatz von Infliximab als „Medikament der Reserve bei therapierefraktärem Verlauf mit Unverträglichkeit oder Wirkungslosigkeit von Kortikosteroiden, Azathioprin/6-Mercaptopurin und/oder Methotrexat“ zur Remissionsinduktion bei chronisch-aktivem MC. Bei Patienten mit steroid-abhängigem oder chronisch-aktivem Verlauf sowie bei Patienten mit

Fistelleiden ist laut S3-Leitlinie (Hoffmann et al., 2008) die Indikation für eine Erhaltungstherapie mit Infliximab trotz suffizienter Medikation mit systemischen Steroiden und Azathioprin oder Methotrexat bei therapierefraktärem Krankheitsverlauf bzw. Patienten mit chronisch-aktivem Verlauf und Unverträglichkeit der klassischen immunsuppressiven Medikamente gegeben.

Die zwei groß angelegten Studien ACT1 und ACT2 (Active Ulcerative Colitis Trial) haben die bisherige Meinung, dass Infliximab in der Therapie der Colitis ulcerosa nicht effektiv sei, widerlegt (Rutggerts et al., 2005). Das Indikationsspektrum, bisher bestehend aus MC und rheumatoider Arthritis, wurde kürzlich um die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis, der Psoriasis und der Colitis ulcerosa erweitert.

Vor dem Einsatz von Infliximab muss eine latente oder aktive Tuberkulose, schwere Infektionen und eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA III, NYHA IV) ausgeschlossen werden, da diese absolute Kontraindikationen für eine Infliximabtherapie darstellen. Die Patienten sind über unbekannte Langzeitriskien einer Infliximabtherapie aufzuklären und es sollte auf eine strikte Kontrazeption hingewiesen werden. Die Applikation von Lebendimpfstoffen unter Infliximab sollte vermieden werden. Engmaschige Kontrolluntersuchungen und eine genaue Dokumentation des Verlaufs werden empfohlen.

Infliximab wird intravenös über eine Dauer von ca. zwei Stunden verabreicht. Das empfohlene Schema zur Induktionstherapie beinhaltet drei Infusionen mit jeweils 5mg/kg KG in der Woche null, zwei, und sechs. Danach kann Infliximab alle acht Wochen zur Erhaltungstherapie verabreicht werden.

Die Wirkung von Infliximab zeigt sich typischerweise sehr rasch mit einem Ansprechen innerhalb von zwei Wochen und einem Anhalten von ungefähr 8-12 Wochen (Su und Lichtenstein, 2005). Die Kosten für einen 60kg schweren Patienten, der drei Durchstechflaschen mit je 100 mg benötigt, liegen bei 2107,71 Euro pro Infusion (Rote Liste, 2004).

1.8.6 Adalimumab

Der humane Anti-TNF- α -Antikörper Adalimumab ist wie Infliximab in die Therapie komplizierter, chronisch-aktiver Verläufe des MC aufgenommen worden.

Adalimumab (Humira) ist ein vollständig humaner monoklonaler Anti-TNF- α -Antikörper, der dementsprechend den gleichen Wirkmechanismus und bei der Therapie des luminalen MC ähnliche klinische Wirksamkeit aufweist wie Infliximab.

Jedoch konnte bei Patienten nach Therapieversagen unter Infliximab eine Wirksamkeit für Adalimumab gezeigt werden (Sandborn et al., 2007).

Im Gegensatz zu Infliximab wird Adalimumab subkutan alle 2 Wochen verabreicht. Dies kann selbstständig durch den Patienten erfolgen. Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt können von einer wöchentlichen Gabe profitieren (Colombel et al., 2007). Aufgrund des fehlenden murinen Anteils von Adalimumab wird diesem Antikörper eine bessere Verträglichkeit attestiert als Infliximab. Im Bereich der Injektionsstelle können jedoch Injektionsreaktionen auftreten, die mitunter zum Abbruch der Therapie führen.

1.8.7 Certolizumab

Certolizumab (Cimzia) ist ein humanisiertes Fab-Fragment, das mit Polyäthylenglykol zur Verlängerung der Halbwertszeit verknüpft ist (Preiß und Siegmund, 2008). Certolizumab besitzt einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Infliximab, kann aber im Gegensatz dazu keine Apoptose bei Zellen auslösen, die TNF- α an der Oberfläche tragen (Tracey et al., 2008). Certolizumab wird wie Adalimumab subkutan appliziert und kann bei Ansprechen alle 4 Wochen zum Remissionserhalt eingesetzt werden. Wirksamkeit und Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen von Adalimumab.

1.9 Therapiestrategien

1.9.1 Therapie des akuten Schubes

Bei leichtem bis mäßig schwerem Schub hängt die Therapie wesentlich von der Entzündungslokalisation ab. Bei vorwiegend ileozökalem oder rechtseitigem Kolonbefall kann Budesonid eingesetzt werden (Rutgeerts et al., 1994; Papi et al., 2000). Geringer wirksam als Budesonid sind Mesalazin oder Sulfasalazin, wirken aber im gesamten Kolon (Sandborn, 2003; Hanauer und Stromberg, 2004).

Bei Versagen der Therapie oder bei proximalem Befall ist die Gabe von systemischen Kortikosteroiden indiziert (Landi et al., 1992). Bei einem schweren akuten Schub ohne Komplikationen ist die Gabe von Prednisolonäquivalent erforderlich (Malchow et al., 1984). Eine Metaanalyse konnte nachweisen, dass eine zusätzliche immunsuppressive Therapie mit Azathioprin wirksam ist

(Sandborn et al., 2000). Bei schweren therapierefraktären Schüben wird die Behandlung mit einem Anti-TNF- α -Antikörper empfohlen (Hoffmann et al., 2008).

1.9.2 Remissionserhalt des MC

In der Vergangenheit wurden häufig Glucocorticoide in niedriger Dosis weiter gegeben und Mesalazin zum Remissionserhalt verabreicht. Metaanalysen der Cochrane Collaboration zeigen jedoch, dass systemische und lokale Kortikosteroide die Rezidivraten beim MC nicht vermindern (Simms und Steinhart, 2001; Steinhart et al., 2001). Mesalazin konnte in Metaanalysen ebenfalls kein Stellenwert im Remissionserhalt nach Schubtherapie attestiert werden (Camma et al., 1997; Cottone und Camma, 2000). Nach Remissionsinduktion wird dementsprechend empfohlen, Kortikosteroide auszuschleichen und Mesalazin zu beenden (Hoffmann, 2008).

1.9.3 Remissionserhalt des chronisch-aktiven MC

Als Therapie der Wahl bei kompliziertem, chronisch-aktivem MC sollten in erster Linie Azathioprin oder sein Metabolit 6-MP zum Einsatz kommen (Sandborn et al., 2000). Ist eine immunsuppressive Therapie mit Aza oder 6-MP wirksam, sollte diese über mehrere Jahre (>4) fortgesetzt werden (Vilien et al., 2004; Leman et al., 2005). Kommt es unter Azathioprin/6-MP trotz adäquater Dosis und Therapiedauer nicht zum Ansprechen, wird die Umstellung auf MTX empfohlen (Alfadhli et al., 2003). In Analogie zur rheumatoiden Arthritis wird unter einer MTX-Therapie die zusätzliche Gabe von Folsäure empfohlen.

Der monoklonale TNF- α Antikörper Infliximab kommt bei einer, trotz Medikation mit Steroiden und Azathioprin, persistierend hohen Krankheitsaktivität zum Einsatz (Hoffmann et al., 2008).

1.9.4 Erhalt einer operativ induzierten Remission

Obwohl die Behandlung mit 5-ASA kontrovers diskutiert wird, ist sie postoperativ über eine Dauer von zwei Jahren zur Prävention erneuter Krankheitsaktivität empfohlen. In Metaanalysen konnte insbesondere bei Patienten mit Dünndarmbefall Mesalazin eine Wirksamkeit zur Verminderung der postoperativen Rezidivrate attestiert werden (Cottone und Camma, 2000). Patienten mit komplexem

Krankheitsverlauf sollten zur postoperativen Remissionserhaltung Azathioprin erhalten (Hanauer et al., 2004; Froehlich et al., 2007). Nicht zu vergessen ist, dass eine Raucherentwöhnung vermutlich mit die effektivste Rezidivprophylaxe darstellt (Sutherland et al., 1990).

1.9.5 Behandlung des fistulierenden MC

Die effektive Behandlung des fistulierenden MC setzt eine enge Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen und Chirurgen voraus. Abgesehen von den unten genannten medikamentösen Therapieformen, sollte stets eine chirurgische Abklärung erfolgen.

Neben der chirurgischen Versorgung sollte bei symptomatischen Fisteln eine antibiotische Therapie mit Metronidazol und ggf. Ciprofloxacin zum Einsatz kommen, aber nicht länger als zwei bis drei Monate andauern (Schneider et al., 1985). Die Zulassung für Metronidazol besteht nur für zehn Tage, da bei länger andauernder Therapie Polyneuropathien auftreten können (Hoffmann, 2008).

Bei chronischem Verlauf sollte auf Azathioprin umgestellt werden. Azathioprin hat einen positiven Einfluss auf den Fistelverschluss (Pearson et al., 1995) und bildet die Grundlage der medikamentösen Therapie des fistulierenden MC. Patienten mit komplexen Fistelbeschwerden, bei denen die oben genannten Therapien keine ausreichende Wirkung gezeigt haben, sollten eine Behandlung mit Infliximab zu Woche null, zwei und sechs erhalten (Present et al., 1999). Bei schwerem Fistelleiden und einem Ansprechen auf Infliximab können weitere Infliximabinfusionen im achtwöchigen Intervall, ggf. in Kombination mit Azathioprin, zum Aufrechterhalten des Fistelverschlusses von Nöten sein.

1.10 Chirurgische Therapie

Ein zunehmendes Verständnis pathophysiologischer, immunologischer und molekularbiologischer Zusammenhänge hat in den letzten Jahren entscheidend zur Therapieverbesserung des MC beigetragen. Auch durch eine differenzierte medikamentöse Therapie hat ein Paradigmenwechsel in der Chirurgie des MC stattgefunden. Dem entsprechend sollte sich ein chirurgischer Eingriff auf therapierefraktäre Situationen, spezifische Komplikationen oder maligne Transformationen beschränken (Roses und Rombeau, 2008).

70-80% der Patienten mit MC werden im Laufe der Erkrankung am Darm operiert. Indikationen für Dünn- oder Dickdarmteilresektionen sind narbige Stenosen, Fisteln, Abszesse, Perforationen und ein absolut therapierefraktärer Verlauf (Roses und Rombeau, 2008). Ein Großteil der Patienten profitiert zwar von Teilresektionen oder Strikturoplastiken, jedoch sind Rezidive, die einen Zweiteingriff verlangen, mit 33-82% häufig. Bei 22-33% der Patienten sind mehrere chirurgische Eingriffe notwendig (Krupnick und Morris, 2000).

Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für Zweiteingriffe bei Ileumbefall größer ist als bei isoliertem Kolonbefall (Borley et al., 2002). Trotz häufigerer Rezidive nach Strikturoplastiken als nach Resektionen des Dünndarms, sollte man bei technischer Durchführbarkeit der Strikturoplastik den Vorzug geben, sofern eine endoskopische Dilatation nicht möglich ist (Borley et al., 2002).

Die Zeit bis zur ersten Operation hat sich in der Periode von 1990-1997 verglichen zu der Zeit von 1970-1990 durch Fortschritte in Diagnostik und konservativer Therapie von 3,5 auf 11,5 Jahre verlängert (Andersson et al., 2002). Eine chirurgische Maßnahme als Ultima Ratio zu betrachten, birgt jedoch die Gefahr, dass die Patienten mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zur Operation kommen.

2. Ziel und Aufgabenstellung

Infliximab ist ein gut untersuchter Anti-TNF- α -Antikörper, der in der Therapie verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen eingesetzt wird.

Zwei groß angelegte klinische Studien haben die Wirksamkeit von Infliximab bestätigt und sichern dessen Nutzen für die Behandlung des luminalen (Hanauer et al., 2002) und des fistulierenden (Sands et al., 2004) Morbus Crohn. Trotzdem differieren die Zahlen der verschiedenen Studien und die Anzahl und Schweregrade der Nebenwirkungen. Noch ausstehende eventuelle Spätfolgen veranlassen weiterhin eine strikte Überprüfung der Indikation für eine Infliximabtherapie.

Die meisten bisher publizierten Studien zur Infliximabtherapie bei Morbus Crohn liefen über einen relativ kurzen Beobachtungszeitraum und viele waren multi-zentrisch gestaltet. Die Patienten unserer „Single-Center“ Studie wurden bis zu über 7 Jahren mit Infliximab behandelt, beobachtet und retrospektiv bewertet.

In einer retrospektiven Analyse sollte die Effektivität und Verträglichkeit von Infliximab in der Therapie des MC außerhalb von Studien über einen Zeitraum von mehreren Jahren dargestellt werden. Des Weiteren war uns wichtig, aufgrund der noch übersichtlichen Zahl an Patienten, eine genaue Analyse aller möglicherweise relevanten Parameter durchzuführen, um eine eventuelle Vorhersage von Erfolg oder Versagen einer Infliximabtherapie machen zu können. Zwar wurden viele Studien über Effektivität und Toleranz von Infliximab durchgeführt, zumeist jedoch über ausgewählte Patientengruppen und über relativ kurze Zeitspannen. Uns war es wichtig, eigene Beobachtungen und Erfahrungen mit Infliximab über einen langen Zeitraum wiederzugeben. Der Vergleich mit den Zahlen anderer Studien über Infliximab sollte zeigen, ob wir mit Erfolg und Nebenwirkungen in einem ähnlichen Bereich liegen. Unter Beachtung der für eine erfolgreiche Therapie relevanten Parameter sollte die Behandlung optimiert werden.

3. Methodik und Statistik

Retrospektiv wurden Daten von Patienten mit MC, die mit Infliximab behandelt wurden, aus Akten der gastroenterologischen Abteilung der Universität Rostock erhoben. Der untersuchte Zeitraum reichte vom Erstzulassungsjahr von Infliximab in 1999 bis zum Beginn 2007. Die relevanten Daten wurden nach Schema eines zuvor konzipierten Fragebogens (s. Anhang) aus den Patientenakten gesammelt.

Bereits hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes untersuchte Parameter anderer Studien wurden auf die Patienten der vorliegenden Studie übertragen und durch weitere mögliche Einflussfaktoren ergänzt.

Die schwer therapierbaren Crohn-Patienten, die die Indikation zur Infliximabtherapie boten, wurden regelmäßig in der gastroenterologischen Ambulanz vorstellig und somit konnte deren Krankheitsverlauf anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und Laborkontrollen gut dokumentiert werden. Der CDAI wurde, wenn nicht bereits durch die Patienten selbst berechnet, mittels der vermerkten relevanten Parameter neu evaluiert.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurde die Therapie zu unterschiedlichen Zeitpunkten begonnen und beendet. Ziel dieser Studie war es jedoch, die Patienten über einen längeren Zeitraum zu beobachten und das Ansprechen auf die Therapie zu bewerten. Deshalb wurde eine für alle geltende Beobachtungsdauer von zwei Jahren gewählt, die jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten begann und endete. Um Patienten, die aus verschiedenen Gründen kürzer als zwei Jahre behandelt wurden, ebenfalls mit einzubeziehen, wurde die Effektivität der Therapie auch nach 1, 3, 6, 12 und 18 Monaten bewertet. Einzelne Patienten wurden bis zu über sieben Jahre mit Infliximab behandelt und beobachtet. Nach 1, 3 und 6 Monaten wurde differenziert zwischen Remission, klinischer Besserung und mangelndem Ansprechen. Remission wurde definiert als CDAI < 150 Punkte und fehlender Krankheitssymptomatik. Eine deutlich verminderte (>70 Punkte), aber immer noch bestehende Symptomatik oder ein verglichen mit dem Ausgangswert reduzierter CDAI, der jedoch weiter über 150 Punkten lag, wurde als klinische Besserung gewertet. Im weiteren Verlauf wurde auf Grund von teils fehlenden Daten zur genauen Kalkulation des CDAI das weitere Ansprechen und die daraus resultierende Weiterführung der Therapie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten als Therapieerfolg definiert und als Remission gewertet.

Für die sechs Patienten, die wegen eines reinen Fistelleidens behandelt wurden, galt eine wesentliche Verbesserung bzw. Heilung als Remission.

Mit Patienten, die aus verschiedenen Gründen die Behandlung abbrechen mussten oder den Wohnort wechselten, wurden Telefongespräche geführt und so die noch fehlenden Daten erhoben. Ein niedergelassener Gastroenterologe, dem wir Patienten zur Erhaltungstherapie übertrugen, wurde besucht und gewährte uns Akteneinsicht.

Als induktive statistische Methode wurde mittels SPSS eine Multiple Regressionsanalyse durchgeführt, welche verschiedene Faktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, vorherige Operationen, Begleitmedikation in Zusammenhang mit Erfolg bzw. Versagen der Therapie stellte.

Anhand von Kreuztabellen und des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson wurden Tendenzen aufgezeigt und auch statistisch signifikante Unterschiede dargestellt.

Für den Vergleich vorher – nachher, mit der Frage nach signifikanten Differenzen zwischen dem Glucocorticoidverbrauch der Patienten sechs Monate vor und sechs Monate nach Infliximabtherapie, wurde zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Da die Differenzen (nachher – vorher) keine Normalverteilung zeigten, wurde mit dem parameterfreien Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede zwischen vorher und nachher geprüft. Genauso wurde bei der Frage nach einer möglichen Reduktion von Krankenhausaufenthalten verfahren.

4. Charakterisierung der Patienten und Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Patienten

In der Zeit von September 1999 bis Januar 2007 wurden in der Abteilung für Gastroenterologie im Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock insgesamt 48 Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn mit dem TNF- α -Antikörperpräparat Infliximab behandelt. Die Patienten waren entweder therapierefraktär, steroidabhängig oder zeigten ein nicht beherrschbares Fistelleiden.

Insgesamt erhielten 29 (60,4%) weibliche und 19 (39,6%) männliche Patienten 446 Infusionen über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 24 (Range: 0-88; Median: 16) Monaten.

Die mittlere Erkrankungsdauer bei Therapiebeginn betrug 8,4 (Range: 1-30; Median: 7,1) Jahre und das durchschnittliche Alter lag bei 36,7 (Range: 21-64; Median: 34,9) Jahren (s. Abb. 4.1.1).

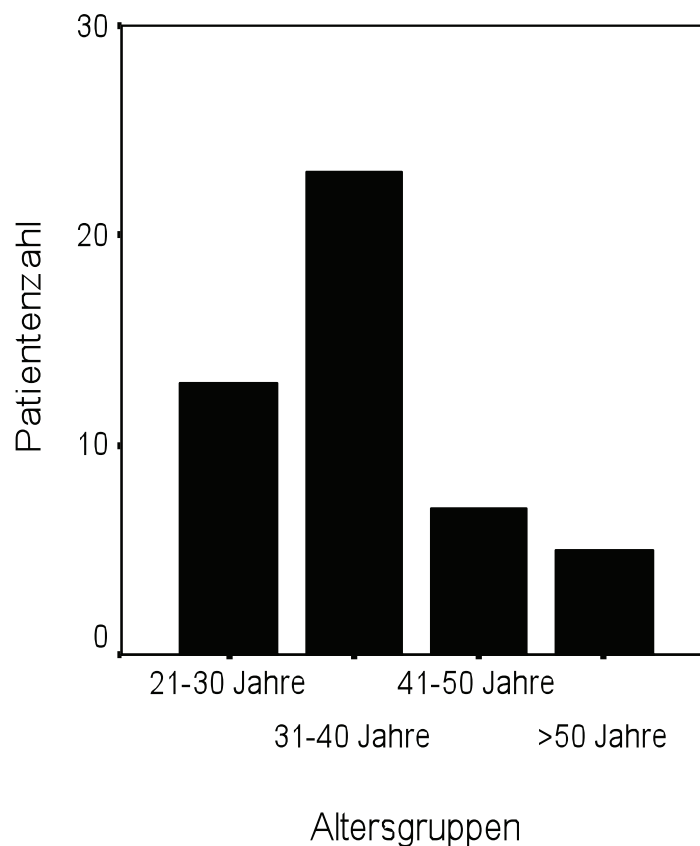


Abb.4.1.1: Aufteilung der Patienten in verschiedene Altersgruppen.

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug 23,4 (Range: 17-34; Median: 22,1) Punkte (s. Abb. 4.1.2).

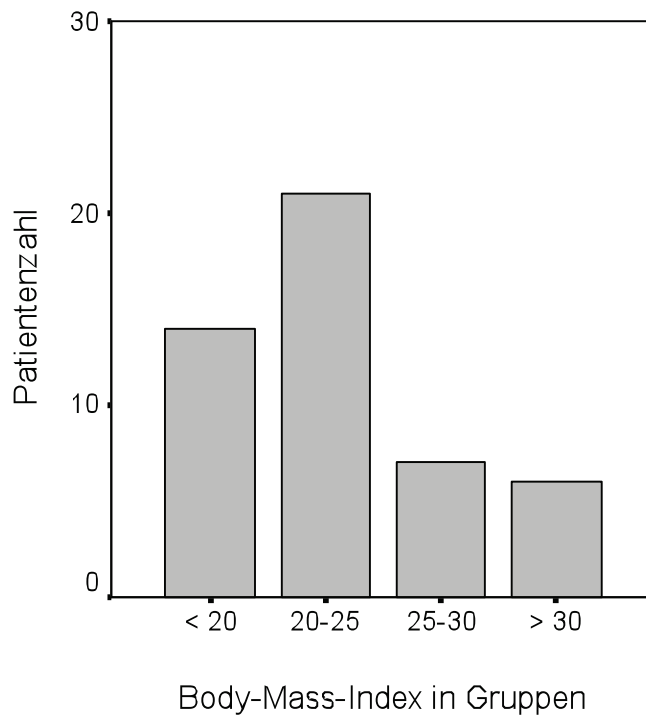


Abb.4.1.2: Verteilung der 48 Patienten in verschiedene BMI-Gruppen.

29 (60,4%) Patienten litten bei Behandlungsbeginn an einer chronisch-aktiven Verlaufsform des MC. 13 (27,1%) Patienten wiesen eine kombinierte Verlaufsform bestehend aus chronisch-aktivem und fistulärem Leiden auf und weitere sechs (12,5%) Patienten wurden aufgrund eines reinen Fistelleidens behandelt (s. Abb. 4.1.3).

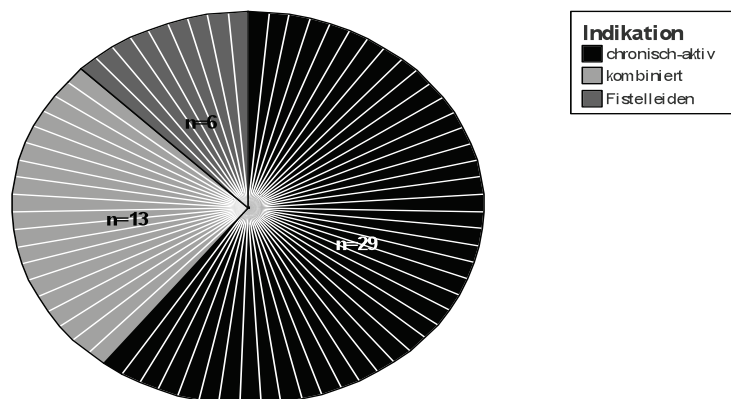


Abb.4.1.3: Verteilung der 48 Patienten mit MC auf die Indikationsgebiete.

Als Befallsmuster ergab sich für 19 (39,6%) Patienten ein isolierter Kolon- und für acht (16,7%) ein isolierter Dünndarmbefall. 21 (43,8%) Patienten zeigten eine Kombination aus Dün- und Dickdarmbefall (s. Abb. 4.1.4).

Alle Patienten mit chronisch-aktiver und kombinierter Verlaufsform wiesen bei Therapiebeginn einen CDAI von über 150 (>150-420) Punkten auf. Die Patienten mit reinem Fistelleiden zeigten jeweils einen CDAI <150 Punkte.

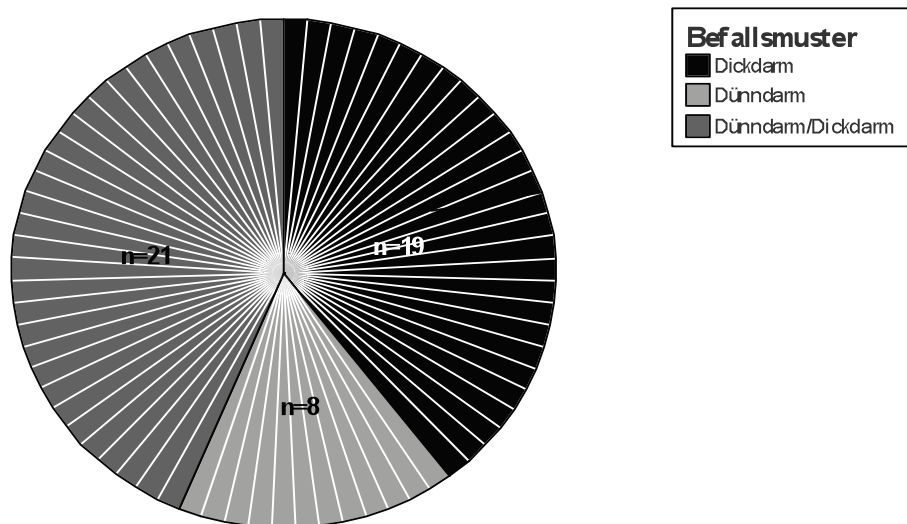


Abb.4.1.4: Die unterschiedlichen Befallsmuster der 48 MC-Patienten.

14 (29,2%) Patienten mussten sich im Laufe ihrer Erkrankung, bereits vor Beginn der Infliximabtherapie, einer Dick- oder Dünndarmteilresektion unterziehen.

Komplikationen in Form von Fisteln oder Stenosen wiesen 28 (58,3%) der Erkrankten auf. 19 (39,6%) Patienten zeigten Fisteln und neun (18,7%) eine Stenose.

An extraintestinalen Manifestationen wurden Gelenk- und Hautmanifestationen beobachtet, wobei Gelenkmanifestationen mit einer Anzahl von 24 (50%) Fällen am häufigsten auftraten. Diese bestanden bei 14 Patienten (29,2%) aus Arthralgien und bei zehn Patienten (20,8%) aus Arthritiden. Sechs Patienten (12,5%) zeigten eine Hautmanifestation des MC. Bei drei Patienten (6,3%) wurde ein Erythema nodosum und bei einer Patientin (2,1%) ein Pyoderma gangraenosum diagnostiziert. Zwei Patienten (4,2%) litten an einem nicht näher bezeichneten Exanthem.

Nicht zu den typischen extraintestinalen Manifestationen zählend, jedoch erwähnenswert war das gehäufte Auftreten von Leberparenchymveränderungen im Sinne einer Steatosis Hepatis bei sechs (12,5%), Gallensteinleiden bei sieben (14,6%) und steroidinduzierter Osteoporose bei acht Patienten (16,7%).

Vor Beginn der Infliximabtherapie wurden alle 48 Patienten im Laufe ihrer Erkrankung bereits mit einem Prednisolonäquivalent, 46 (95,8%) mit einem Mesalazin- oder Sulfasalazinpräparat, 42 (87,5%) mit Azathioprin, elf (22,9%) mit Methotrexat und vier (8,3%) mit Tacrolimus behandelt.

Zu Beginn der Behandlung mit Infliximab nahmen 42 Patienten (87,5%) ein Prednisolonäquivalent ein. 28 Patienten (58,3%) nahmen Azathioprin ein und 23 (47,9%) wurden mit Mesalazin (5ASA) oder Sulfasalazin therapiert.

4.2 Ergebnisse der Infliximabtherapie

4.2.1 Therapiestrategien

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurde die Behandlung mit Infliximab über einen Zeitraum von über sieben Jahren dokumentiert.

Die 48 Patienten wurden innerhalb des Zeitrahmens von September 1999 bis Januar 2007 unterschiedlich lange therapiert. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 24 (Range: 0-88, s. Abb. 4.2.1), der Median bei 16 Monaten. Als Grund für eine Beendigung der Therapie galten Unverträglichkeit, Wirkungsverlust bzw. Wirkungslosigkeit, Operation, Patientenwunsch oder längere Remission.

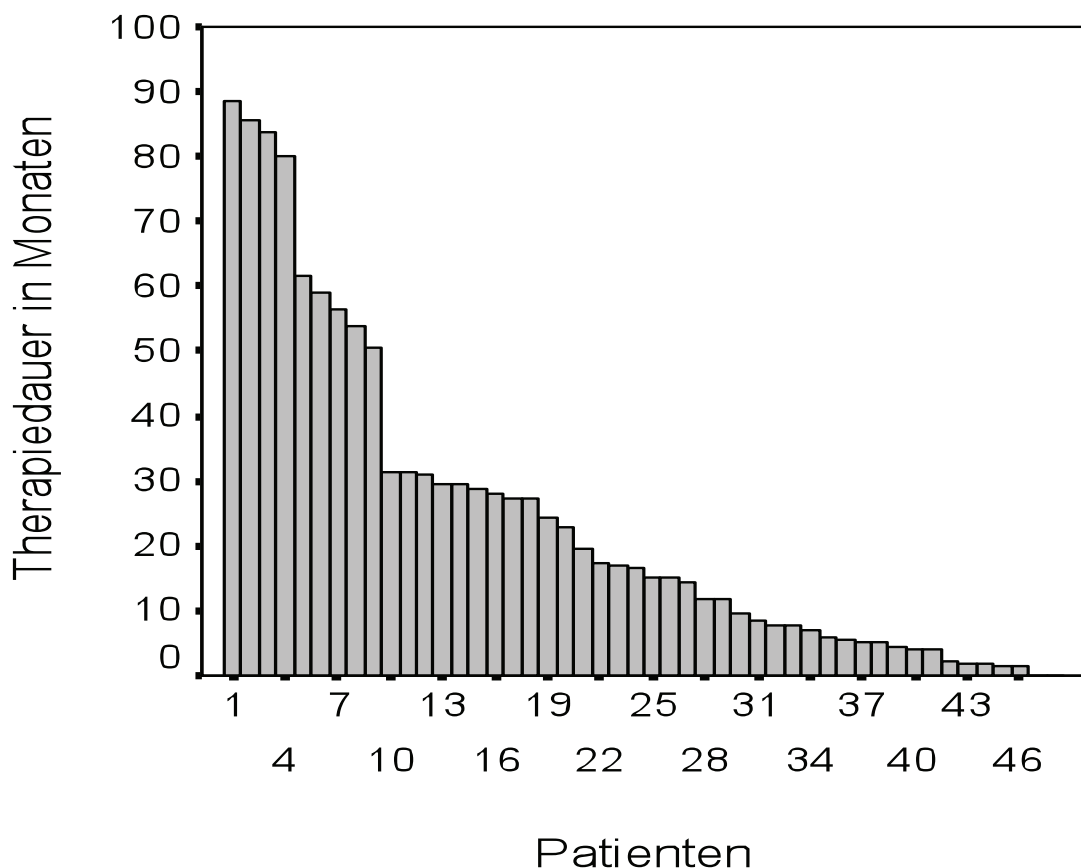


Abb.4.2.1: Dauer der Infliximabtherapie in Monaten.

Insgesamt erhielten die 48 an Morbus Crohn erkrankten Patienten 446 Infusionen mit dem TNF- α -Antikörperpräparat Infliximab (s. Tab. 4.2.1).

Aufgrund der weiten Streuung betrug der Mittelwert der Infusionen pro Patient 9,3 (Range: 1-39) und der Median 6.

Infusionen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	22	24	27	31	34	39
Patienten	48	46	45	37	33	27	22	19	17	13	12	11	9	8	6	5	4	3	2	1

Tab.4.2.1: Verteilung der 446 Infusionen auf die 48 MC-Patienten.

Die applizierte Dosis reichte von 200mg bis 700mg pro Infusion und wurde insgesamt auf 162,3g berechnet. Ihr Median betrug 300mg (Mittelwert: 344mg).

Als Behandlungsregime galten 5mg/kg des Körpergewichts alle acht Wochen. In den ersten Jahren wurde alternativ dazu auch nach Bedarf („on demand“) verabreicht. Das durchschnittliche Intervall lag bei 9,4 (Median: 7,5) Wochen. Die verabreichte Gesamtmenge von Infliximab pro Patient lag im Durchschnitt bei 3,4g (Range: 0,3-15,6g, s. Abb. 4.2.2).

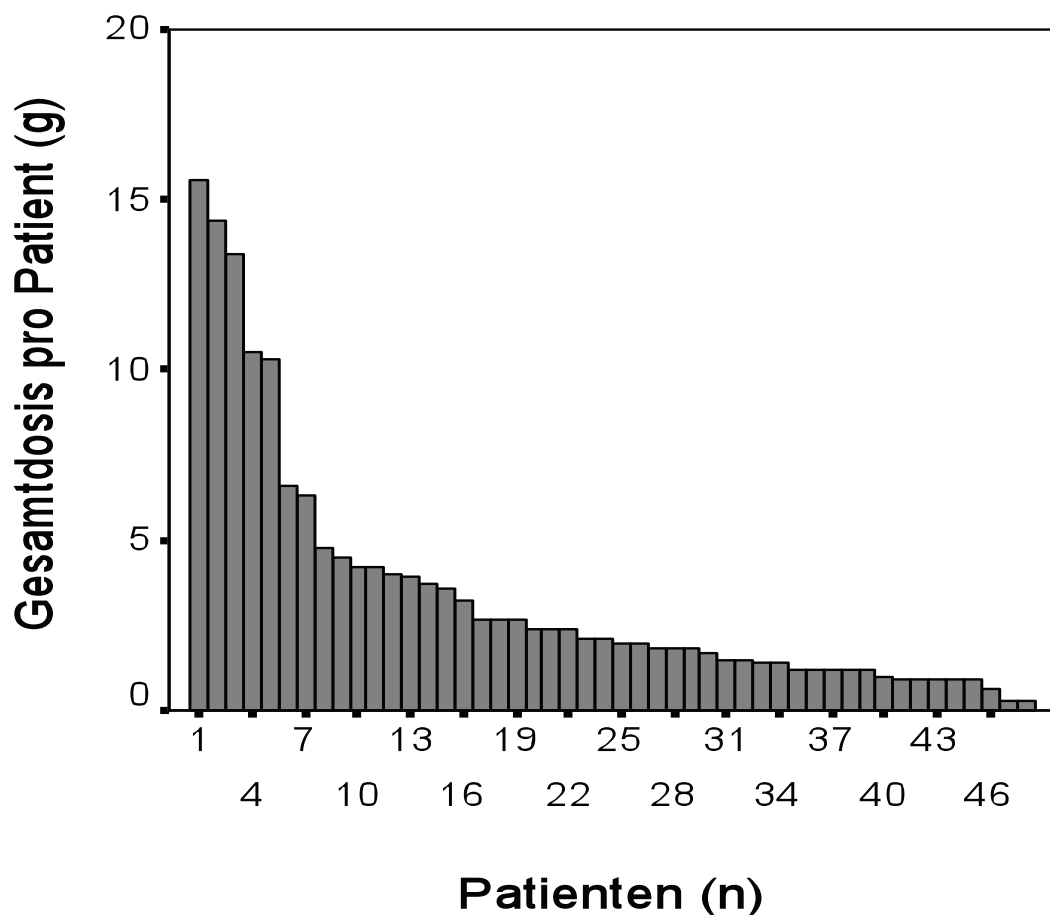


Abb.4.2.2: Kumulative Infliximabdosis der einzelnen Patienten mit MC.

4.2.2 Therapieergebnisse

Für die gesamte Patientengruppe wurde die Ansprechrate nach 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten ausgewertet (s. Tab. 4.2.2 und Abb. 4.2.3/4.2.4).

Nach 1, 3 und 6 Monaten konnte zwischen Remission, klinischer Besserung und mangelndem Ansprechen differenziert werden. Remission wurde definiert als CDAI < 150 Punkte bei einer Abnahme des Indexes um mindestens 70 Punkte des Ausgangswertes und fehlender Krankheitssymptomatik. Eine deutlich verminderte aber immer noch bestehende Symptomatik oder ein verglichen mit dem Ausgangswert reduzierter CDAI (aber weiterhin >150 Punkte) wurde als klinische Besserung gewertet. Ein weiteres klinisches Ansprechen und die daraus resultierende Weiterführung der Therapie nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wurden als Therapieerfolg definiert und als Remission gewertet.

Für die sechs Patienten, die wegen eines reinen Fistelleidens behandelt wurden, galt eine wesentliche Verbesserung bzw. Heilung als Remission.

Nach vier Wochen wiesen 38 von 42 Patienten (90,5%) ein Ansprechen in Form von klinischer Besserung oder gar Remission auf. 21 Patienten (50%) zeigten eine Remission und 17 Patienten (40,5%) erfuhren eine klinische Besserung. Vier Patienten (9,5%) sprachen gar nicht oder mangelhaft auf die Infliximabtherapie an. Nach drei Monaten zeigte sich eine Ansprechrate von 83,3%. Dies entsprach einer Anzahl von 35 Patienten. Darunter waren 24 Patienten (57,1%) in Remission und elf Patienten (26,2%) zeigten eine klinische Besserung. Sieben Patienten (17%) zeigten kein Ansprechen. Sechs Monate nach Therapiebeginn waren 21 Patienten (50%) in Remission, zehn (23,8%) zeigten eine klinische Besserung und bei elf Patienten (26,2%) versagte die Therapie. Nach einer Behandlungsdauer von einem Jahr befanden sich noch 25 Patienten (59,5%) in Remission. Nach zwei Jahren lag bei 18 Patienten (42,9%) eine Remission vor.

Behandlungsdauer (Monate)	Remission, n (%)	Klinische Besserung, n (%)	Ansprechrate, n (%) (Remission+klinische Besserung)
1	21 (50%)	17 (40,5%)	38 (90,5%)
3	24 (57,1%)	11 (26,2%)	35 (83,3%)
6	21 (50%)	10 (23,8%)	31 (73,8%)
12			25 (59,5%)
18			19 (45,2%)
24			18 (42,9%)

Tab.4.2.2: Ansprechraten der Patienten (n=42) auf Infliximab zu verschiedenen Zeitpunkten (Patienten mit reinem Fistelleiden sind nicht mit einbezogen).

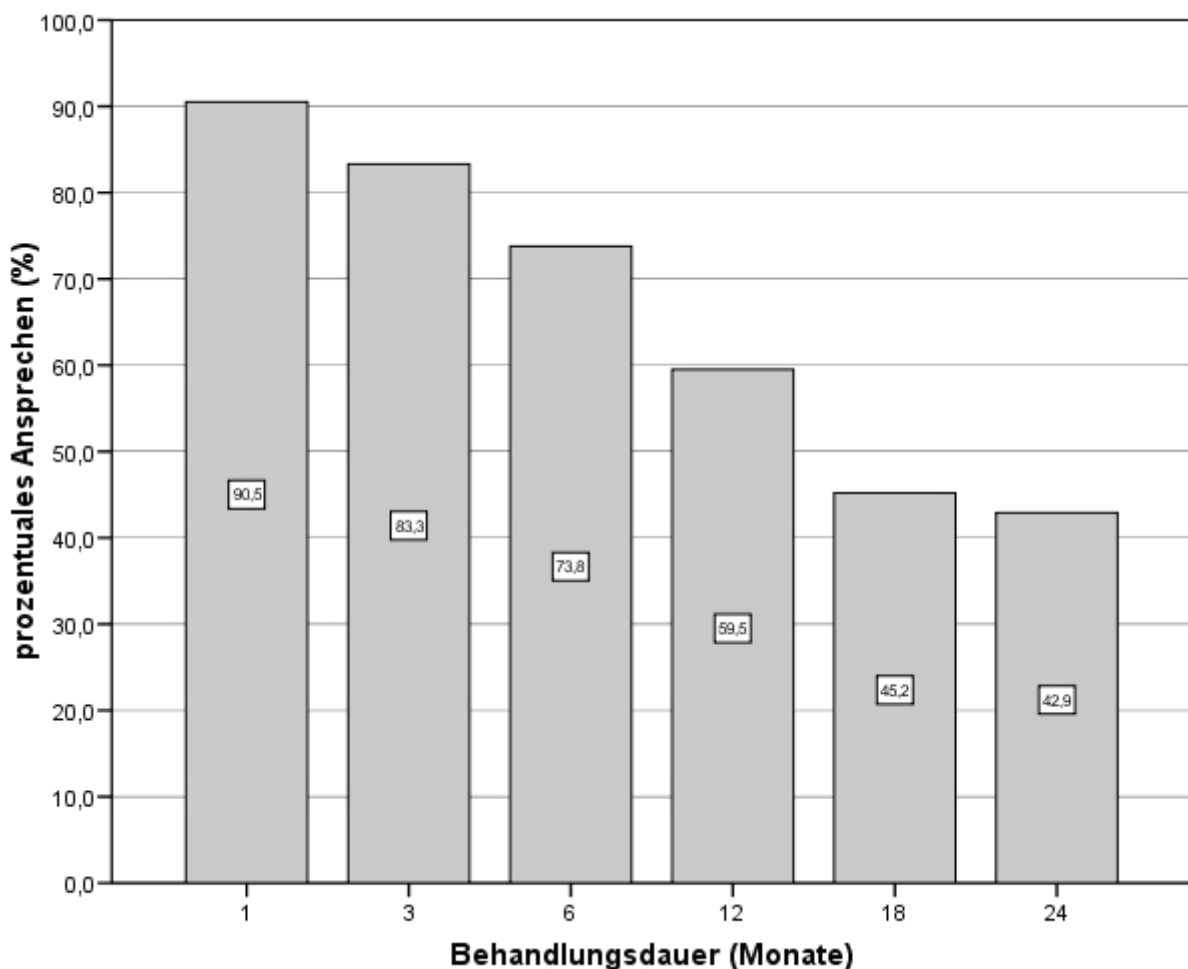


Abb.4.2.3: Prozentuales Ansprechen auf die Infliximabtherapie zu den verschiedenen Zeitpunkten.

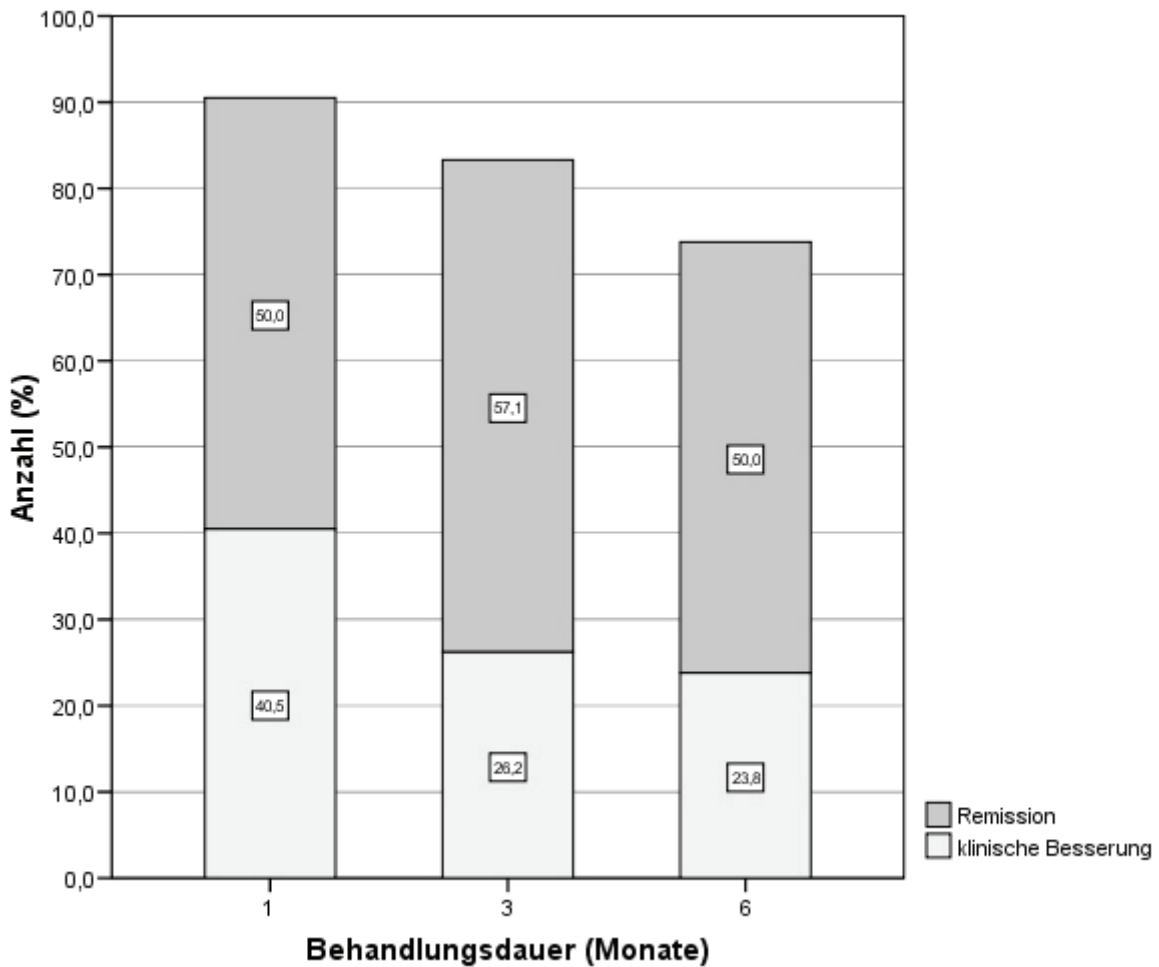


Abb.4.2.4: Prozentuales Ansprechen auf Infliximab – unterteilt in Remission und klinische Besserung.

Insgesamt war die Indikation zur Fisteltherapie mit Infliximab bei 19 Patienten gegeben. Davon litten 13 an perianalen Fisteln, drei an rektovaginalen und drei an kombinierten Fisteln. Die drei kombinierten Fisteln bestanden aus anorektalen Fisteln, die entweder in Kombination mit einer peristomalen, einer interenterischen oder einer Penis-/Skrotalfistel auftraten. Sechs Patienten wurden aufgrund eines reinen Fistelleidens und 13 Patienten wegen kombinierter Verlaufsformen, bestehend aus chronisch-aktivem Verlauf mit zusätzlichem Fistelleiden behandelt. Das Ansprechen auf die Therapie wurde unterteilt in Heilung bzw. vollständiger Verschluss der Fisteln, Besserung der Fistelsituation und keine bzw. mäßige Besserung des Fistelleidens (s. Tab. 4.2.3). Infliximab wurde standardisiert nach null, zwei und sechs Wochen mit 5 mg/kg KG verabreicht.

Innerhalb der ersten drei Monate zeigten neun Patienten (47,4%) einen vollständigen Verschluss der Fisteln. Bei sechs Patienten (31,6%) führte die Therapie zu einer

deutlichen Besserung der Symptomatik. Bei vier Patienten (21,1%) konnte keine eindeutige Verbesserung erreicht werden. Bei allen sechs Patienten, die ausschließlich wegen eines Fistelleidens therapiert wurden, konnte ein Ansprechen vermerkt werden. Bei drei (50%) führte die Therapie zum vollständigen Fistelverschluss, bei den anderen drei (50%) zur deutlichen Besserung innerhalb der ersten drei Monate.

Fallbeispiele zeigen die Wirksamkeit der wiederholten Infliximabgabe auf den Langzeitverlauf der Fisteln. Ein bei Therapiebeginn 53jähriger Patient litt seit mehreren Jahren an rezidivierenden perianalen Fisteln und rektalen Abszessen, bei denen die Standardtherapie und die chirurgische Sanierung keine Heilung induzieren oder aufrechterhalten konnten. Auf die initiale Infliximabgabe sprach der Patient sehr gut an und erhielt über sieben Jahre 39 Infusionen mit jeweils 5mg/kg KG Infliximab, die gut toleriert wurden und bis zuletzt Wirkung zeigten. Ein weiterer 45jähriger Patient der seit 1990 an insgesamt 13 ischiorektalen Abszessen litt und bei Therapiebeginn perianale Fisteln aufwies, die ebenfalls auf eine Standardtherapie nicht ansprachen, wurde ebenfalls erfolgreich mittels 34 Infliximab-Infusionen über fünf Jahre behandelt.

Fisteltyp		Verschluss/ Heilung	Besserung	mäßige/keine Besserung	Gesamt
perianale Fisteln		7	5	1	13
rektovaginale Fisteln		0	1	2	3
kombinierte Fisteln		2	0	1	3
Gesamt		9 (47%)	6 (32%)	4 (21%)	19

Tab.4.2.3: Ansprechen der verschiedenen Fisteltypen auf Infliximab (kombinierte Fisteln bestanden aus jeweils einer perianalen Fistel in Kombination mit entweder einer peristomalen, interenterischen oder einer Penis-Skrotalfistel).

4.2.3 Laborwerte

Laborchemisch wurde der Verlauf des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Leukozyten unmittelbar vor der ersten Infliximabapplikation und eine bis drei Wochen nach Erstapplikation kontrolliert. Dabei fiel der mittlere CRP-Wert von initial 42,8 mg/l (Range: <5-155) auf 9,1 mg/l (Range: <5-55,1). Die Leukozytenzahl verringerte sich von einem Mittelwert von 10.400/µl (5.000-18.000) auf 8.700/µl (3.400-17.000).

Um die Aktivität und den Krankheitsverlauf zu beurteilen, wurde weiterhin der Verlauf des Hämatokrit-Wertes, der Thrombozytenzahl und des Eisens beobachtet. Die Untersuchung dieser Parameter ergab jedoch keine auffälligen Ergebnisse.

4.2.4 Therapieergebnis in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern

Nach dreimonatiger und nach 24monatiger Therapie wurden Patienten in Remission mit Patienten, bei denen die Infliximabtherapie versagt hatte verglichen. Dabei wurden verschiedene Parameter wie z.B. Geschlecht, Alter, Befallsmuster, Begleitmedikation etc. berücksichtigt.

So waren nach drei Monaten 23 von 24 Patienten (95,8%) mit Azathioprin als Begleitmedikation in Remission verglichen mit zwölf von 18 Patienten (66,7%) ohne Azathioprin als Begleitmedikation (s. Abb. 4.2.5). Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p=0,012$).

Patienten, die sich im Laufe ihrer Erkrankung einer Dick- oder Dünndarmteilresektion unterziehen mussten, wiesen tendenziell schlechtere Ergebnisse auf. 27 von 30 Patienten (90%) ohne vorherige Resektion und acht von zwölf Patienten (66,7%) mit vorheriger Resektion waren nach drei Monaten in Remission. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,067$).

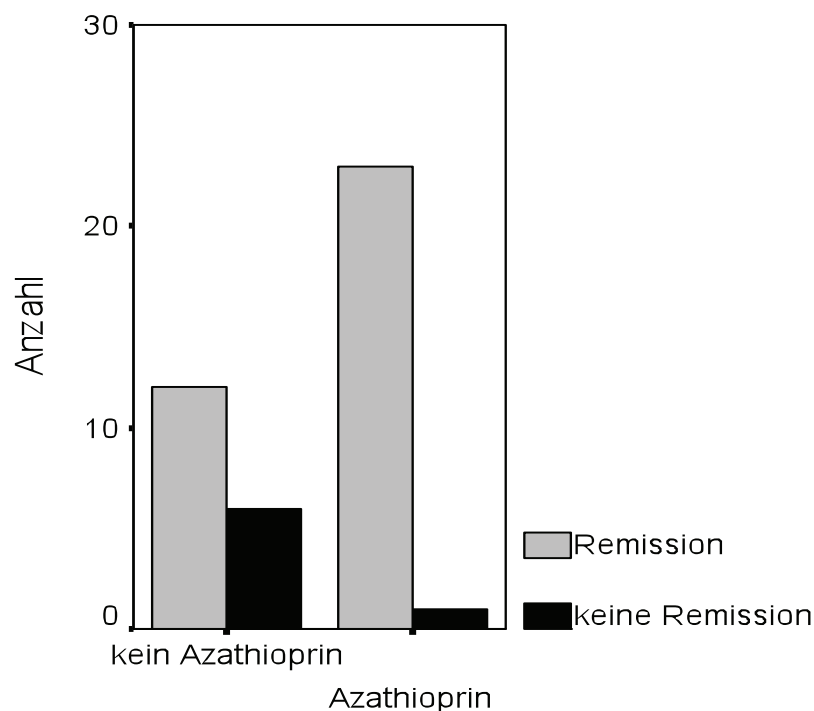


Abb.4.2.5: Remissionsraten der Patienten mit MC nach dreimonatiger Infliximabtherapie mit und ohne Azathioprin als Begleitmedikation.

Die anderen untersuchten Parameter wie Alter, Geschlecht, Befallsmuster, Verlaufstyp, Erkrankungsdauer etc. zeigten nach drei Monaten keine auffälligen Ergebnisse hinsichtlich unterschiedlicher Ansprechraten.

Nach 24 Monaten lag bei der chronisch-aktiven Verlaufsform mit 14 von 29 Patienten (48,3%) in Remission ein tendenziell, aber nicht signifikant besseres ($p > 0,05$) Ergebnis vor als bei der kombinierten Verlaufsform, bestehend aus chronisch-aktivem Verlauf bei gleichzeitigem Fistelleiden mit vier von 13 Patienten (30,8%) in Remission ($p > 0,05$) (s. Tab. 4.2.4).

Behandlungsdauer	Remission/klinische Besserung, n (%)	
	Chronisch-aktiv (n=29)	Kombiniert (n=13)
1 Monat	26 (89,7%)	13 (100%)
3 Monate	23 (79,3%)	12 (92,3%)
6 Monate	21 (72,4%)	10 (76,9%)
12 Monate	15 (51,7%)	10 (76,9%)
18 Monate	14 (48,3%)	5 (38,5%)
24 Monate	14 (48,3%)	4 (30,8%)

Tab.4.2.4: Remissionsraten der Infliximabpatienten abhängig von der Verlaufsform (kombiniert = chronisch-aktiv und gleichzeitiges Fistelleiden; Patienten mit reinem Fistelleiden sind nicht mit eingeschlossen).

Zwölf von 24 Patienten (50%) mit Azathioprin als Begleitmedikation verglichen mit sechs von 18 Patienten (33,3%) ohne Azathioprin ($p > 0,05$) waren nach 24 Monaten in Remission. Die Patienten wurden nach der Dauer der Erkrankung jeweils in eine Gruppe mit einer Erkrankungsdauer von über und unter sieben Jahren eingeteilt. Elf von 20 Patienten (55%), deren Erkrankungsdauer weniger als sieben Jahre betrug, waren nach 24 Monaten in Remission. Im Vergleich dazu waren sieben von 22 (31,8%) mit längerer Erkrankungsdauer nach 24 Monaten in Remission ($p > 0,05$). Sieben von 22 Patienten (31,8%) mit Komplikationen in Form von Fisteln, Abszessen, Fissuren, Stenosen oder Strikturen und elf von 20 Patienten (55%) ohne Komplikationen waren nach 24 Monaten in Remission ($p > 0,05$).

4.2.5 Nebenwirkungen der Therapie

Neben der Erfolgsquote wurden die Nebenwirkungen von Infliximab evaluiert. Es wurde zwischen schwereren, leichteren und gar keinen Nebenwirkungen unterschieden (s. Abb. 4.2.6). Zu den schwereren Nebenwirkungen wurden Ereignisse gezählt wie akute Infusionsreaktionen, Infusionsreaktionen vom „Verzögerten Typ“ (Verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen) oder andere schwerwiegende, auf Infliximab zurückzuführende Reaktionen. Von 48 Patienten erfuhr 15 Patienten (31,3%) eine schwerere Nebenwirkung.

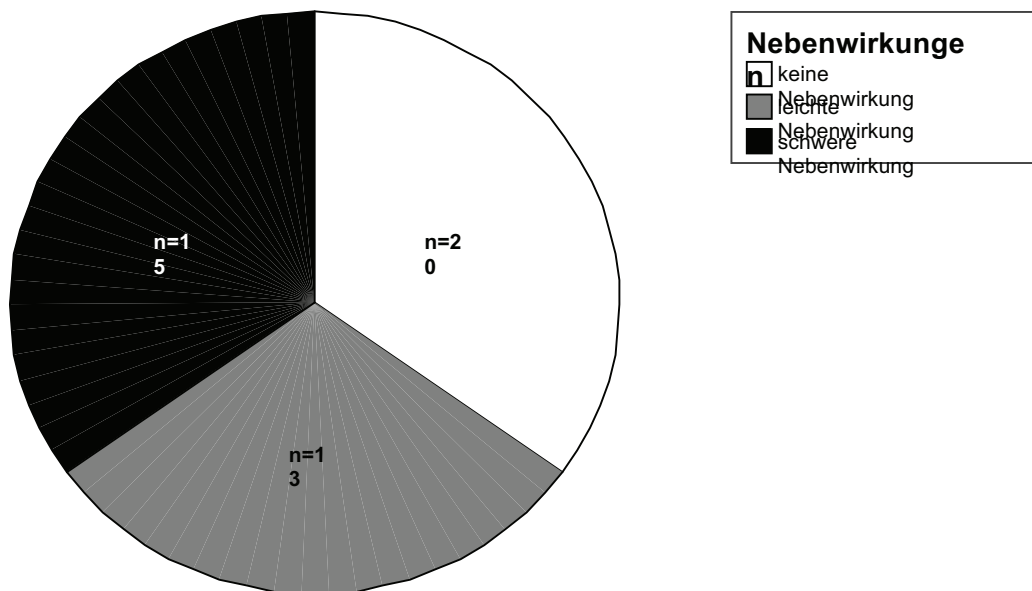


Abb.4.2.6: Häufigkeiten des Auftretens von Nebenwirkungen der Infliximabtherapie.

4.2.5.1 Akute Infusionsreaktionen

Unter diesen 15 Ereignissen waren sieben (14,6%) akute Infusionsreaktionen, die während oder bis zu zwei Stunden nach einer Infliximabinfusion auftraten. Bei diesen Reaktionen können mildere akute Infusionsreaktionen mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Frösteln, Juckreiz, Urtikaria, Engegefühl in der Brust und Dyspnoe von ernstesten akuten Infusionsreaktionen unterschieden werden.

Diese erscheinen als anaphylaktische Reaktionen mit u.a. Hypotension, laryngealem/pharyngealem Ödem, schwerem Bronchospasmus und Anfallsleiden.

Bei unserer Datenerhebung traten bei sieben von 48 (14,6%) mit Infliximab behandelten Patienten mit MC akute Infusionsreaktionen auf. Davon waren drei (6,3%) eines milderen, unspezifischen Typs und vier (8,3%) vom schwereren Typ.

Eine 33jährige Patientin erlitt nach wenigen Millilitern der dritten Infliximabinfusion ein Gesichts- und Schleimhautödem kombiniert mit einem Bronchospasmus. Die Patientin hatte neun Wochen zuvor die letzte Infliximabgabe erhalten und nahm als Begleitmedikation Prednisolon und ein 5-ASA-Präparat ein. Eine prophylaktische Prednisolongabe vor der Infliximabinfusion hatte nicht stattgefunden.

Bei einer weiteren 33jährigen Patientin trat nach der dritten Infliximabinfusion, die sie knapp sechs Wochen nach der zweiten erhalten hatte, ein Brochospasmus mit starker Dyspnoe auf.

Kurz nach Beginn der siebten Infliximabinfusion zeigte sich bei einer 27jährigen Patientin Flush, thorakales Engegefühl, Dyspnöe und Palpitationen. Die letzte Infusion hatte sie 13 Wochen zuvor erhalten.

Wenige Minuten nach Start der zweiten Infliximabinfusion bei einer 30jährigen Patientin, traten Flush, Hypotonie, Tachykardie, Übelkeit und Dyspnöe auf. Sieben Wochen zuvor hatte sie erstmals Infliximab erhalten.

Eine 40jährige Patientin, die zwei Wochen zuvor die vierte Infusion erhalten hatte, verspürte ungefähr zehn Minuten nach Beginn der fünften Infliximabinfusion starke Dyspnoe.

Bei einer 32jährigen Patientin kam es eine Stunde nach Beginn der dritten Infliximabinfusion zu einem Blutdruckabfall und Tachykardie über 2-3 Stunden. Acht Wochen zuvor hatte die Patientin die letzte Infliximabinfusion erhalten.

Bei einem 26jährigen Patienten traten während der neunten Infliximabinfusion eine Hautrötung und Juckreiz (Urtikaria) an Oberkörper und Armen auf. Dieser Patient hatte die letzte Infusion 6 Wochen zuvor verabreicht bekommen.

Als Begleitmedikation nahmen zwei der sieben Patienten Azathioprin und 4 Patienten Prednisolon ein. Sechs der sieben Patienten hatten vor der jeweiligen Infliximabinfusion eine prophylaktische Prednisolongabe (100mg i.v.) erhalten (s. Tab. 4.2.5). Bei Patienten mit akuter Infusionsreaktion wurde die Infliximabinfusion abgebrochen und eine symptomatische Therapie mittels Kortison, Tavergil oder Fenistil und ggf. Volumensubstitution eingeleitet, die bei allen Patienten erfolgreich

Geschlecht/ Alter	Verlaufs- Form	ED	Therapie- beginn	Inf.- Nr.	Zeit seit letzter Infusion	Prednisolon- prophylaxe	Begleit- Medikation	Symptomatik	Konsequenz
w/40	kombiniert	1995	2005	5	2 Wo.	ja	AZA, 5-ASA	Dyspnoe	Therapieabbruch
w/32	chronisch- aktiv	1993	2003	3	8 Wo.	ja	Aza	Kreislaufprobleme	Therapieabbruch
w/33	chronisch- aktiv	1983	2001	3	9 Wo.	nein	5-ASA Prednisolon	Gesichts-, Schleimhautödem, Bronchospasmus	Therapieabbruch
w/27	kombiniert	1997	2004	7	13 Wo.	ja	-	Flush, Tachykardie, Dyspnoe, thorakales Engegefühl	Therapieabbruch
w/33	kombiniert	2002	2003	3	6 Wo.	ja	5-ASA, Prednisolon	Dyspnoe, Bronchospasmus	Therapieabbruch
w/50	chronisch- aktiv	2001	2004	2	7 Wo.	ja	Prednisolon	Flush, Tachykardie, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit	Therapieabbruch
m/26	chronisch- aktiv	2000	2005	9	6 Wo.	ja	Prednisolon	Hautrötung, Juckreiz (Quaddeln) am Oberkörper	Therapieabbruch

war. Bei allen sieben Patienten wurde nach dem Ereignis die Infliximabtherapie beendet.

Tab. 4.2.5: Zusammenfassung der akuten Infusionsreaktionen.

4.2.5.2 Verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen

Verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen, die definitionsgemäß 3-14 Tage nach einer Infusion, kombiniert oder isoliert, in Form von Myalgien, Hautausschlägen, Fieber, Polyarthralgien, Juckreiz, Urtikaria, Ödembildung, Halsschmerz, Schluckbeschwerden und Kopfschmerzen auftreten, zeigten sich bei acht der 48 Patienten (16,7%).

Bei einem 35jährigen Patienten traten Tage bis Wochen nach der jeweiligen Infliximabreaktion (nach 1., 4. und 5. Infliximabinfusion) großflächige Hämatome an Beinen und Armen auf. Der Patient wurde episodisch („on demand“) behandelt und hatte somit längere Pausen zwischen den Infliximabgaben. Aufgrund der rezidivierenden Unverträglichkeit, die wir ebenfalls als verzögerte Hypersensitivitätsreaktion werteten, musste die Therapie abgebrochen werden.

Ein 24jähriger Patient erfuhr zwei Wochen nach der dritten Infliximabinfusion eine erhebliche periorbitale, gerötete Schwellung sowie trockene Haut. Der Patient hatte das empfohlene Behandlungsschema der Induktionstherapie (zu Woche 0, 2 und 6) erhalten. Ebenfalls eine Gesichtsschwellung bekam ein 30jähriger Patient.

Wenige Tage nach der ersten Infliximabgabe verspürte eine 45jährige Patientin eine Schwellung der Zunge, Geschmacksstörungen, Schluckbeschwerden und Übelkeit.

Eine 34jährige Frau gab an wenige Tage nach der vierten Infusion steife Schultergelenke und zehn Tage nach Infusion zusätzlich einen starren Kiefer gehabt zu haben.

Eine 35jährige Patientin berichtete, dass 14 Tage nach der neunten Infliximabinfusion, die nach zweijährigem Intervall verabreicht wurde, eine allergische Reaktion auftrat (s. Tab. 4.2.6).

Geschlecht/ Alter	Verlaufs- Form	ED	Therapie- beginn	Inf. - Nr.	letzte Infusion vor	Pred prop hyla xe	Begleit- Medikation	Symptomatik	Konsequenz
m/24	chronisch- aktiv	1992	2005	3	4 Wo.	ja	AZA, Mesalazin, Prednisolon	2 Wo.nach 3..Inf. periorbitale Schwellung ,Rötung	Weiterführung der Therapie
m/35	kombiniert	1992	1999	1, 4, 5	bis 7 Monate	nein	AZA, Mesalazin, Prednisolon	Tage bis Wo. nach Inf. auftretende Hämatome (Suggilationsblutu ng) an Armen u. Beinen	Zuerst Weiterführung, dann wegen erneutem Auftreten Therapieabbruch
w/45	chronisch- aktiv	1985	2000	1	-	nein	AZA, Prednisolon	Geschwollene Zunge, Geschmackstörun gen, Übelkeit, Schluckbeschwerd en	Weiterführung der Therapie
w/34	Fistel	1997	2001	4	12 Wo.	nein	AZA, Mesalazin	10 d nach 4. Inf. steife Gelenke (Kiefer, Schulter)	Eine weitere Inf. dann Abbruch auf Patientenwunsch hin
w/35	chronisch- aktiv	1998	2001	9	2 Jahre	ja	Mtx, Mesalazin	14d nach 9..Inf. allerg. Reaktion	Therapieabbruch
m/30	chronisch- aktiv	1995	2004	10	12 Wo.	ja	Sulfasalazin	14d nach 10. Inf. Schwellung im Gesicht, Durchfall und Erbrechen	Therapieabbruch
w/37	kombiniert	1995	2003	4	6 Wo.	ja	AZA, Prednisolon	1 Wo. nach 4. Inf. Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Schwindel	Weiterführung der Therapie
w/34	kombiniert	1989	2000	6	12 Wo.	nein	AZA, Sulfasalazin, Prednisolon	10d nach 6. Inf. heftige thorakale Schmerzen und Schmerzen im Nierenlager	Therapieabbruch

Tab. 4.2.6: Zusammenfassung der verzögerten Infusionsreaktionen.

4.2.5.3 Weitere Nebenwirkungen

Weitere 33 Patienten (68,8%) zeigten kein Ereignis dieser Art. 13 (27,1 %) von ihnen berichteten jedoch über unspezifische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Diarrhoe, Obstipation, trockene Haut und Sehstörungen, die sie mit der Infliximabgabe assoziierten. 20 (41,7%) Patienten erfuhren keinerlei Nebenwirkungen. Eine reaktivierte Tuberkulose trat bei keinem der 48 Patienten auf.

Weitere Ereignisse, die nicht eindeutig mit Infliximab in Verbindung gebracht werden konnten wurden registriert. Eine 27jährige Patientin bemerkte Haarausfall ca. zwei Wochen nach der fünften Infliximabinfusion. Die Patientin nahm bis auf die prophylaktische Prednisolongabe vor Infliximabinfusion keine Begleitmedikation. Während der siebten Infliximabinfusion erlitt sie eine akute Infusionsreaktion mit Flush, thorakalem Engegefühl, Dyspnöe und Palpitationen.

Ein 30jähriger Patient musste gut zwei Wochen nach der fünften Infliximabgabe wegen einer transfusionsbedürftigen, progredienten Anämie mit Verdacht auf toxische Knochenmarkschädigung stationär aufgenommen werden. Kurz zuvor wurde die Azathiopridosis des Patienten erhöht und der Patient erhielt erstmals 500mg anstatt 300mg Infliximab.

Ein anderer Patient musste sich vier Tage nach der siebten Infliximabinfusion, die nach einem Intervall von sechs Monaten verabreicht wurde („on demand“), auf Grund einer freien Kolonperforation einer Kolonsegmentresektion unterziehen. Zuvor befand er sich über zwei Jahre mittels Infliximab fast beschwerdefrei in Remission.

Eine 45jährige Patientin entwickelte ca. zweieinhalb Jahre nach Beginn der Infliximabtherapie ein linkseitiges Mammakarzinom. Fünf Jahre zuvor wurde sie bereits aufgrund eines rechtsseitigen Mammakarzinoms operiert und chemotherapiert.

Bei insgesamt 23 der 48 Patienten (47,9%) wurde die Therapie im Laufe des Beobachtungszeitraumes von Mitte 1999 bis Anfang 2007 abgebrochen. Bei elf Patienten (22,9%) führte eine Unverträglichkeit zum Abbruch, vier Patienten (8,3%) mussten sich einer Operation unterziehen und bei drei Patienten (6,3%) war die Therapie wirkungslos. Ein Wirkungsverlust führte bei drei Patienten (6,3%) zum Abbruch und zwei Patienten (4,2%) äußerten den Wunsch die Therapie zu beenden.

5.2.5.4 Charakterisierung der Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen

Um Faktoren zu ermitteln, die möglicherweise eine Unverträglichkeitsreaktion begünstigen, wurden Charakteristika der Patienten, bei denen eine akute oder verzögerte Infusionsreaktion auftrat, miteinander verglichen.

Bei sieben von 48 Patienten (16,3%) ereignete sich eine akute Infusionsreaktion. Sechs der sieben Patienten (85,7%) waren weiblichen Geschlechts. Bei Evaluierung der Nebenwirkungen wurden insgesamt 19 Männer und 29 Frauen berücksichtigt. Von den 19 mit Infliximab therapierten männlichen Patienten erlitt einer (5,3%) eine akute Infusionsreaktion. Im Vergleich dazu ereignete sich bei sechs von 29 Frauen (20,7%) eine akute Infusionsreaktion ($p>0,05$).

Das durchschnittliche Alter der sieben Patienten mit akuter Infusionsreaktion betrug 34,4 Jahre. Verglichen mit dem durchschnittlichen Alter (36,7 Jahre) aller Patienten sehen wir nur einen geringfügigen Unterschied.

Als Begleitmedikation erhielten 28 der 48 Patienten (58,3%) Azathioprin. 20 Patienten (41,7%) erhielten kein Azathioprin. In der Azathiopringruppe erlitten zwei von 28 Patienten (7,1%) eine akute Infusionsreaktion verglichen mit fünf von 20 Patienten (25%), die kein Azathioprin einnahmen ($p>0,05$). Andere untersuchte Parameter wie Erkrankungsdauer, Intervall der Infliximabgabe, Befallsmuster, Verlaufsform etc. ergaben keine Auffälligkeiten.

Von 48 Patienten wurden 23 episodisch („on demand“) und 25 planmäßig (alle acht Wochen) mit Infliximab behandelt. Bei sechs der 23 (26,1 %) episodisch therapierten Patienten und bei zwei der 25 (8%) planmäßig therapierten Patienten traten verzögerte Infusionsreaktionen auf ($p>0,05$).

4.2.6 Glucocorticoidmedikation

Weiterhin wurde eine mögliche Reduktion der Glucocorticoidgabe überprüft. Dazu wurde der durchschnittliche Verbrauch der Glucocorticoide sechs Monate vor und sechs Monate nach Infliximabtherapie berechnet. Der gemeinsame Verbrauch der 48 Patienten in dem halben Jahr vor Beginn der Infliximabtherapie lag bei 128g, in dem halben Jahr danach bei 67g. Der Mittelwert der Glucocorticoidreduktion lag bei 2,7g (Median 2,4g) pro Patient. Diese Differenz war signifikant ($p=0,001$). Bei 35 der 48 Patienten (72,9%) konnte die Glucocorticoiddosis reduziert werden, bei acht (16,7%)

blieb die Dosis unverändert und bei fünf Patienten (10,4%) kam es zu einer Dosissteigerung (s. Abb. 4.2.7). Die zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen verabreichte Glucocorticoiddosis zur jeweiligen Infliximabgabe wurde ebenfalls berücksichtigt.

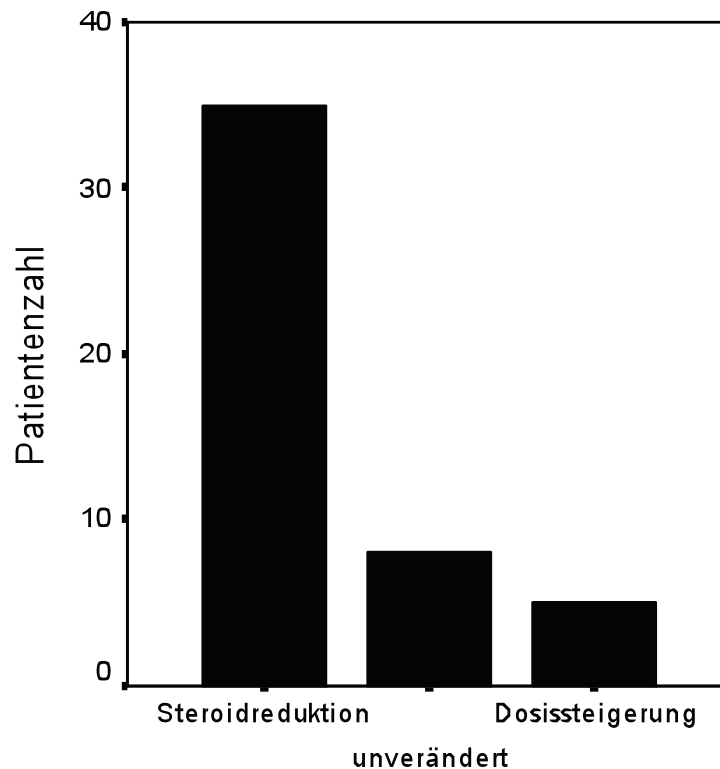


Abb. 4.2.7: Veränderung der Steroiddosis sechs Monate vor und sechs Monate nach Beginn der Infliximabtherapie.

4.2.7 Krankenhausaufenthalte

Bei 31 der 48 Patienten, die schon mindestens ein Jahr vor Infliximabtherapie in unserer gastroenterologischen Ambulanz behandelt wurden, sollte eine mögliche Reduktion der mit Morbus Crohn assoziierten Krankenhausaufenthalte überprüft werden. Dazu wurden jeweils die stationären Aufenthalte zwölf Monate vor und zwölf Monate nach Therapiebeginn addiert und die Ergebnisse miteinander verglichen. Bei den 31 Patienten wurden zwölf Monate vor der ersten Infliximabinfusion insgesamt 33 stationäre Aufenthalte errechnet, im Vergleich zu 13 stationären Aufenthalten zwölf Monate nach Beginn der Infliximabtherapie. Dabei handelte es sich um einen signifikanten Unterschied ($p=0,019$). Bei 15 der 31 Patienten (48,4%) konnten die

stationären Aufenthalte reduziert werden, bei elf Patienten (35,5%) blieb die Anzahl unverändert und bei fünf (16,1%) kam es zu einer Zunahme der Aufenthalte.

5. Diskussion

5.1 Einführung

5.1.1 Tumornekrosefaktor- α in der Pathogenese des Morbus Crohn

In der multifaktoriellen Ätiologie der CED haben neben Erkenntnissen über genetische Ursachen, wie die Bedeutung des NOD2/CARD15-Gens und infektiöser Kofaktoren, besonders die Mechanismen der humoralen und zellulären Immunregulation der Darmmukosa an Bedeutung gewonnen (Plevy et al., 1997). TNF- α ist ein proinflammatorisches Schlüsselzytokin bei MC und bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, Spondyloarthropathie und Psoriasis (Rutgeerts et al., 2006).

Durch Störungen der intestinalen Barriere sowie durch eine Dysregulation der Antigenerkennung und der lokalen Immunantwort kommt es zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , Interleukin-1 β und Interferon- γ , die die Induktion und Aufrechterhaltung der pathologischen Entzündungsreaktion im Darm bedingen. Das von Monozyten, Makrophagen und T-Zellen produzierte 17 kDa-Zytokin TNF- α spielt in dieser Entzündungskaskade eine zentrale Rolle (Plevy et al., 1997). TNF- α wird als 26 kDa großes, transmembranöses Protein mit intrazellulärer terminaler Sequenz produziert und dann durch die Metalloproteinase TACE (TNF- α converting Enzyme) in ein 17 kDa großes, lösliches Protein umgewandelt und sezerniert (Black et al., 1997). Dieser 17 kDa große Monomer lagert sich dann zu einem 51kDa großen, biologisch aktiven Trimer-Komplex zusammen (Loetscher et al. 1990, Heller und Krönke, 1994). TNF- α entfaltet seine biologische Aktivität durch die Bindung an bestimmte Membranrezeptoren. Die Bindung erfolgt entweder an den 55 kDa großen TNFR-1 oder den 75 kDa großen Rezeptor TNFR-2. Beide Rezeptoren gehören zur so genannten TNF-Rezeptor-Superfamilie, der auch u.a. Fas, RANK und CD40 angehören. Die Bindung von TNF- α an diese Rezeptoren aktiviert multiple Signaltransduktionswege. Während es durch Aktivierung von „death domains“ (DD, „Todesdomänen“) -enthaltenden Adaptoren wie Fas-assoziierte DD (FADD) und TNFR-assoziierte DD (TRADD) zur Aktivierung von Apoptose-induzierenden Signalen kommt, führt die Aktivierung von NF- κ B (nuclear factor kappa B) durch die

verstärkte Transkription proinflammatorischer Gene zu anti-apoptotischen „Überlebenssignalen“, zur Zelldifferenzierung sowie zur spezifischen Immun- und Entzündungsreaktionen. Durch die hieraus resultierende verstärkte Expression proinflammatorischer Zytokine wie IL1 β , IL-6 und Chemokinen sowie Adhäsionsmolekülen kommt es zur vermehrten Migration von Entzündungszellen in die Darmmukosa und zur Freisetzung gewebstoxischer Substanzen (Plevy et al., 1997; Podolsky, 2002). Bei Patienten mit MC und auch bei Patienten mit Colitis Ulcerosa konnten deutlich erhöhte TNF- α Spiegel in der entzündlich veränderten Mukosa nachgewiesen werden (Reinecker et al., 1993; Breese et al., 1994; Reimund et al., 1996). Seine zentrale Rolle in der Pathogenese des MC ist belegt (Holtmann et al., 2002) Auch im Stuhl von Patienten mit MC fanden sich erhöhte Konzentrationen von TNF- α (Braegger et al., 1992; Nicholls et al., 1993).

5.1.2 Infliximab

In den letzten Jahren haben sich durch neue Forschungsergebnisse vielversprechende Therapiekonzepte auf der Basis immunmodulierender Substanzen etabliert. So wurde Anfang der 90er Jahre eine erhöhte mukosale TNF- α -Produktion bei Patienten mit MC nachgewiesen (MacDonald et al., 1990) und daraufhin die Therapie gegen dieses Schlüsselzytokin durch den chimären Anti-TNF- α -Antikörper Infliximab eingeleitet. Bei Infliximab handelt es sich um einen monoklonalen chimären IgG₁-Antikörper, der sich zu 75% aus humanen und zu 25% aus murinen Sequenzen zusammensetzt und TNF- α mit hoher Spezifität bindet und neutralisiert (Knight et al., 1993). Der antiinflammatorische Wirkmechanismus von Infliximab ist noch nicht vollständig verstanden. Man geht davon aus, dass neben einer spezifischen Bindung und Neutralisierung von TNF- α , die Apoptoseinduktion von Entzündungszellen wie Monozyten und Lamina propria T-Lymphozyten eine herausragende Bedeutung hat (Rutgeerts et al., 2004).

Diese Apoptose konnte jedoch nur durch TNF- α -AK induziert werden, welche neben löslichen auch membrangebundenen TNF- α binden. Für Antikörper wie das gentechnisch hergestellte Rezeptorglobulin Etanercept, die nur löslichen TNF- α binden, konnte keine Wirkung auf die Apoptose von Immunzellen nachgewiesen werden (Van den Brande et al., 2003). Zudem induziert Infliximab auch eine Komplement-vermittelte Lyse von immunologischen Effektorzellen wie z.B. T-Lymphozyten, wodurch eine deutliche Reduktion der Entzündungsreaktion erreicht

werden kann (Ten Hove et al., 2002). Durch diese verminderte Expression von T-Zellen, insbesondere von T₁-Helferzellen, kommt es auch zur verminderten Expression von anderen proinflammatorischen Zytokinen wie IFN- γ und IL-2 und somit zur weiteren Reduktion der Entzündungsreaktion (Richter et Bickston, 2006). Durch Permeabilitätstests bei MC Patienten wurde außerdem gezeigt, dass durch TNF- α -Ak auch eine Restitution der epithelialen Barriere erreicht werden konnte (Suenart et al., 2002).

Die ersten prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien wurden bereits im Jahr 1997 mit monoklonalen Antikörpern gegen humanen TNF- α bei MC durchgeführt (Stack et al., 1997; Targan et al., 1997).

Infliximab ist in Deutschland zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven MC bei Patienten zugelassen, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glucocorticoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien besteht. Des Weiteren ist Infliximab zur Behandlung des aktiven MC mit Fistelbildung zugelassen (Hoffmann et al., 2008).

Die zwei groß angelegten Studien ACT1 und ACT2 (Active Ulcerative Colitis Trial) haben die bisherige Meinung, dass Infliximab in der Therapie der Colitis ulcerosa nicht effektiv sei, widerlegt (Rutgeerts et al., 2005). Auch deshalb wurde sein Indikationsspektrum, bisher bestehend aus MC und rheumatoider Arthritis, kürzlich um die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis, der Psoriasis und der Colitis ulcerosa erweitert.

Vor dem Einsatz von Infliximab muss eine latente oder aktive Tuberkulose, schwere Infektionen und eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA III, NYHA IV) ausgeschlossen werden, da diese absolute Kontraindikationen für eine Infliximabtherapie darstellen. Die Patienten sind über unbekannt Langzeitriskien einer Infliximabtherapie aufzuklären und es sollte auf eine strikte Kontrazeption hingewiesen werden. Die Applikation von Lebendimpfstoffen unter Infliximab sollte vermieden werden. Engmaschige Kontrolluntersuchungen und eine genaue Dokumentation des Verlaufs werden empfohlen.

Infliximab wird intravenös über eine Dauer von ca. zwei Stunden verabreicht. Das empfohlene Schema zur Induktionstherapie beinhaltet drei Infusionen mit je 5mg/kg KG in der Woche 0, 2, und 6. Danach kann Infliximab alle acht Wochen zur

Erhaltungstherapie verabreicht werden. Die Empfehlung dieser Schemata gilt sowohl für den fistulierenden als auch für den nicht fistulierenden MC.

Die Wirkung von Infliximab zeigt sich typischerweise sehr rasch mit einem Ansprechen innerhalb von zwei Wochen und einem Anhalten von ungefähr acht bis zwölf Wochen (Su et al. 2005). Die Kosten für einen 60 kg schweren Patienten, der drei Durchstechflaschen mit je 100 mg benötigt, liegen bei 2107,71 Euro pro Infusion (Rote Liste, 2004). Mit Infliximab behandelte Patienten sollten einen Infliximab-Therapiepass für den Notfall bei sich tragen.

5.1.3 Weitere Biologika (Anti-TNF- α -Antikörper)

5.1.3.1 Adalimumab

Adalimumab (Humira) ist ein vollständig humaner monoklonaler Anti-TNF- α -Antikörper, der dementsprechend den gleichen Wirkmechanismus und bei der Therapie des luminalen MC ähnliche klinische Wirksamkeit aufweist wie Infliximab. Jedoch konnte bei Patienten nach Therapieversagen unter Infliximab eine Wirksamkeit für Adalimumab gezeigt werden (Sandborn et al., 2007).

Im Gegensatz zu Infliximab wird Adalimumab subkutan alle 2 Wochen verabreicht. Dies kann selbstständig durch den Patienten erfolgen. Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt können von einer wöchentlichen Gabe profitieren (Colombel et al., 2007). Aufgrund des fehlenden murinen Anteils von Adalimumab wird diesem Antikörper eine bessere Verträglichkeit attestiert als Infliximab. Im Bereich der Injektionsstelle können jedoch Injektionsreaktionen auftreten, die mitunter zum Abbruch der Therapie führen.

5.1.3.2 Certolizumab

Certolizumab (Cimzia) ist ein humanisiertes Fab-Fragment, das mit Polyäthylenglykol zur Verlängerung der Halbwertszeit verknüpft ist (Preiß und Siegmund, 2008). Certolizumab besitzt einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Infliximab, kann aber im Gegensatz dazu keine Apoptose bei Zellen auslösen, die TNF- α an der Oberfläche tragen (Tracey et al., 2008). Certolizumab wird wie Adalimumab subkutan appliziert und kann bei Ansprechen alle 4 Wochen zum Remissionserhalt eingesetzt werden. Wirksamkeit und Nebenwirkungen sind vergleichbar mit denen von Adalimumab.

5.1.4 Infliximab zur Remissionsinduktion

Mehrere klinische Studien haben bereits in den vergangenen Jahren die Effektivität von Infliximab für die Induktion und den Erhalt einer Remission belegt (Targan et al., 1997; D'Haens et al., 1999; Rutgeerts et al., 1999; Ricart et al., 2001; Hanauer et al., 2002).

1993 wurde ein Fallbericht (Derkx et al., 1993) über ein zwölfjähriges Mädchen veröffentlicht, das an einem refraktären MC litt und nach Infliximabgabe eine vorübergehende Remission erreichte. Dies führte zu den ersten klinischen Studien, die eine Remissionsinduktion durch Infliximab überprüfen sollten.

In der ersten klinischen Studie zu Infliximab bei MC (van Dullemen et al., 1995) wurde neun Patienten eine singuläre Infliximabdosis von 10mg/kg oder 20mg/kg KG verabreicht. Als Eingangskriterium galt das Versagen einer Remissionsinduktion mit 20mg oder mehr Prednison pro Tag. Der durchschnittliche CDAI lag bei Beginn bei 257 Punkten (202-355) und alle Patienten zeigten endoskopische Entzündungszeichen. Die Studie verlief über acht Wochen und der Verlauf wurde anhand des CDAs nach 0, 2, 4, 6, und 8 Wochen bewertet. Acht der neun Patienten berichteten über eine subjektive Besserung der Symptome innerhalb einer Woche und befanden sich in der zweiten Woche in Remission mit einem CDAI < 150 (mean=114). In der vierten Woche zeigte die wiederholte Endoskopie eine nahezu vollständige Rückbildung der Entzündungszeichen und in Woche acht war der durchschnittliche CDAI auf 69 Punkte gesunken und sieben der neun Patienten befanden sich noch in Remission. Auch wurde über eine Besserung extraintestinaler Manifestationen berichtet. Das CRP sank bei allen neun Patienten und erreichte nach zwei Wochen den Referenzbereich.

Die erste plazebo-kontrollierte, randomisierte Studie (Targan et al., 1997) beinhaltete 108 Patienten mit therapierefraktärem MC (CDAI 220-400), die einmalig Infliximab (5, 10 oder 20mg/kg KG) erhielten. Die Studiendauer war auf zwölf Wochen angesetzt und hatte eine Abnahme des CDAI um mindestens 70 Punkte nach vier Wochen als primären Endpunkt. Die Teilnehmer der Studie bekamen seit mindestens acht Wochen bis zu 40mg/Tag Prednisolon appliziert und hatten einen CDAI zwischen 220 und 400 Punkten. 25 Patienten wurde Plazebo und 83 Teilnehmern Infliximab zu entweder 5, 10 oder 20mg/kg KG verabreicht. Vier Wochen nach Verabreichung zeigten 81% der Infliximabgruppe verglichen mit 17% der Plazebogruppe ein klinisches Ansprechen ($p < 0,001$). Insgesamt erreichten 33% der

Infliximabpatienten gegenüber 4% der Plazebopatienten eine Remission. Interessanterweise kamen deutlich mehr Patienten in Remission (48%), wenn sie mit nur 5mg/kg KG behandelt wurden. Die klinische Besserung blieb bei 41% bis zwölf Wochen erhalten (Plazebo 12%). Begleitmedikation (Immunsuppressiva, Aminosalicylate, Steroide) und Krankheitslokalisation hatten keinen Einfluss auf das Ansprechen der Therapie.

Anschließend wurde eine Erweiterung der Studie durchgeführt, um das Ansprechen derjenigen Patienten, die den primären Endpunkt verfehlt hatten, nach wiederholter Infliximabgabe zu prüfen. 19 Patienten, die ursprünglich Plazebo bekamen und 29 Patienten, denen initial Infliximab appliziert wurde, bekamen nach vier Wochen 10mg/kg KG Infliximab verabreicht. Die ursprüngliche Plazebogruppe zeigte mit einem klinischen Ansprechen von 58% und einer Remissionsrate von 47% nach vier Wochen ähnliche Resultate auf die einmalige Infliximabgabe wie die schon zuvor mit Infliximab behandelten Patienten. Die bereits initial mit Infliximab behandelten Patienten, die in der Studienerweiterung ihre zweite Infliximabinfusion erhielten, zeigten mit 54% klinischem Ansprechen und einer Remissionsrate von 17% nach vier Wochen insgesamt schlechtere Zahlen. Aufgrund dieses Ergebnisses gab es anfängliche Bedenken über die Wirksamkeit wiederholter Infliximabgaben (Blam et al., 2001). Die ersten Studien zeigten jedoch, dass Infliximab sowohl zu endoskopischer Abheilung als auch zu deutlicher histologischer Besserung führt (D'Haens et al., 1999).

Verschiedene Untersuchungen konnten bestätigen, dass Infliximab, neben einem positiven Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik und Krankheitsaktivität, auch ein steroidsparender Effekt und eine Verbesserung der Lebensqualität zugesprochen werden kann (Hanauer et al., 2002; Ricart et al., 2001; Lichtenstein et al., 2002).

In der ACCENT-I-Studie (Hanauer et al., 2002) wurde eine singuläre Gabe von Infliximab mit einem Induktionsschema zu Woche null, zwei und sechs verglichen (je 5mg/kg KG), wobei die dreimalige Applikation, wie auch schon in vorherigen Studien ein signifikant besseres Ansprechen zeigte. Des Weiteren wurde nach dieser Studie postuliert, dass bei fehlendem Ansprechen auf eine zweite Infusion nach Evaluierung in der vierten Woche, ein Ansprechen auf eine dritte Infusion unwahrscheinlich ist. Außerdem erscheint von Relevanz, dass bis zu 60% der Patienten erst auf die zweite Infusion ansprechen (Tilg et al., 2004).

5.1.5 Infliximab zum Remissionserhalt

Die therapeutische Wirksamkeit einer singulären Infliximabgabe ohne parallele immunsuppressive Therapie ist nach drei Monaten nur noch bei weniger als einem Drittel der Patienten vorhanden (Tilg et al., 2004). Weitere Studien sollten die Sicherheit und Effektivität wiederholter Infliximabinfusionen zur Erhaltung einer Remission darstellen.

Die 1997 von Targan et al. veröffentlichte Studie wurde aus Interesse an der Sicherheit und Effektivität wiederholter Infliximabgaben mit Patienten, die in der ursprünglichen Studie ein Ansprechen nach vier Wochen auf Infliximab zeigten, fortgeführt (Rutgeerts et al., 1999). Dazu erhielten 73 Patienten alle acht Wochen bis Woche 36 (Follow-up bis Woche 44) entweder Infliximab (10mg/kg KG) oder Plazebo. Das achtwöchige Intervall wurde aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Infliximab gewählt. Nach 44 Wochen sprachen noch 62% auf die Infliximabtherapie an und 53% der Infliximabpatienten befanden sich in Remission. Verglichen dazu zeigten 37% der Plazebogruppe ein Ansprechen und 20% befanden sich in Remission ($p=0,013$). Dabei war auch wichtig, dass sich bei Studienende in Woche 44 proportional mehr Patienten in Remission befanden als bei Studienbeginn in der zwölften Woche, wogegen im Plazeboarm die Remissionsrate von 44% in Woche zwölf auf 20% in Woche 44 sank.

573 Patienten mit aktivem MC (CDAI 220-400) wurden in der ACCENT-I-Studie (Hanauer et al., 2002) bezüglich der Wirkung wiederholter Infliximabgaben zur Remissionserhaltung untersucht. Als primäre Endpunkte galten der Anteil von Patienten, die in Woche zwei ansprachen und bei Woche 30 in Remission waren (CDAI<150) und die Zeit bis zum Wirkungsverlust von initial ansprechenden Patienten (bis Woche 54). Alle 573 Teilnehmer erhielten 5mg/kg KG Infliximab zu Woche null, von denen 58% nach zwei Wochen ein initiales Ansprechen darauf zeigten und anschließend weiterbehandelt wurden. Dieses selektierte Patientenkollektiv wurde dann randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt. Die drei Gruppen bekamen dann in denselben Intervallen (zu Woche 2, 6 und dann alle 8 Wochen) entweder Plazebo, 5 oder 10mg/kg KG Infliximab (10mg/kg erst ab Woche 14, davor 5mg/kg KG) verabreicht.

Der Anteil an Patienten, die nach zwei Wochen ein Ansprechen zeigten und nach 30 Wochen noch in Remission waren, lag in der Plazebogruppe bei 21%, in der 5mg/kg-Infliximabgruppe bei 39% und in der 10mg/kg-Infliximabgruppe bei 45%.

Die mediane Zeit bis zum Verlust des Ansprechens auf Infliximab lag in der Placebogruppe bei 19 Wochen, in der 5mg/kg-Gruppe bei 38 Wochen ($p=0,02$) und bei über 54 Wochen in der 10mg/kg-Gruppe ($p=0,002$). Das Ergebnis der Studie war, dass Patienten, die auf eine initiale Infliximabgabe ansprachen, sich nach 30 und 54 Wochen mit größerer Wahrscheinlichkeit in Remission befanden, wenn Infliximab alle acht Wochen verabreicht wurde. Zudem konnten die anfänglich notwendigen Steroide durch Infliximab deutlich reduziert werden.

Ob die planmäßige (alle acht Wochen) einer episodischen („on demand“) Verabreichung von Infliximab überlegen ist, wurde daraufhin von Rutgeerts und Mitarbeitern untersucht (Rutgeerts et al., 2004). Dabei zeigte eine Analyse aller Teilnehmer der ACCENT-I-Studie, dass die klinische Remission und die Ansprechrate bei planmäßiger Verabreichung von 5 oder 10mg/kg KG mit 41% und 63% nicht signifikant besser war als die bei episodischer Verabreichung von 5 oder 10mg/kg mit 35% und 56%. Dennoch war bei planmäßiger Verabreichung eine geringere Anzahl an Krankenhausaufenthalten ($p=0,047$) und intraabdominellen chirurgischen Eingriffen ($p=0,04$) als bei episodischer Therapie zu vermerken. Außerdem konnte ein signifikant größerer Anteil von Patienten mit laufender Glucocorticoidmedikation bei Studienbeginn (insgesamt 51%) die Steroidtherapie beenden, wenn dieser 5 (44%) oder 10mg/kg (47%) Infliximab planmäßig einnahm als bei episodischer Behandlung (29%).

In dieser Analyse waren auch die Patienten, die nach zwei Wochen nicht ansprachen und jene, die nach Woche 14 eine Dosissteigerung erfuhren, wie z.B. Patienten aus der Placebogruppe, die bei beginnender Krankheitsaktivität episodisch 5mg/kg Infliximab erhielten oder Patienten der 5mg/kg-Gruppe, die episodisch 10mg/kg verabreicht bekamen, miteinbezogen.

Eine endoskopische Subanalyse an 99 Patienten der ACCENT-I-Studie zeigte bei 44% aller Patienten mit planmäßiger Infliximab-Erhaltungstherapie (alle acht Wochen) eine „Restitutio ad integrum“ verglichen mit 18% Heilungsrate bei episodischer Behandlung (Rutgeerts et al., 2004). Diese Ergebnisse lassen eine Überlegenheit der planmäßigen gegenüber der episodischen Infliximabtherapie zum Erhalt einer Remission erkennen.

Zu der Annahme, dass eine frühe aggressive Therapie den weiteren Verlauf des MC positiv zu ändern vermag, spricht die Studie von D´Haens und Mitarbeitern (D´Haens et al., 2008). Insgesamt wurden 133 Patienten randomisiert. 66 Patienten erhielten

stufenweise Steroide, Azathioprin und ggf. Infliximab („Step-up“-Gruppe). Die andere Gruppe von 67 Patienten wurde sofort mit Infliximab und Azathioprin behandelt („Top-down“-Gruppe). Das primäre Studienziel war die steroidfreie Remission in den Wochen 26 bzw 52. Die steroidfreie Remissionsrate betrug in der „Step-up“-Gruppe 35,9% in der Woche 26 bzw. 42,2% in der Woche 52. In der „Top-down“-Gruppe lagen die Remissionsraten mit 60% bzw. 61,5% signifikant höher. Nach zwei Jahren ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mehr erkennen.

5.1.6 Infliximab bei fistulierendem MC

In der ersten größeren, kontrollierten Studie zu Infliximab bei fistulierendem MC (Present et al., 1999) mit dem primären Endpunkt Fistelverschluss (Fistelreduktion um mind. 50%) wurden insgesamt 94 Patienten (85 perianale Fisteln) behandelt. Die Patienten erhielten Infliximab in Woche 0, 2 und 6 (5 vs. 10mg/kg KG) oder Plazebo. Bei 55 % der Patienten mit 5mg/kg und bei 38% der mit 10mg/kg Kg Infliximab konnte ein Verschluss aller Fisteln beobachtet werden, wogegen es in der Plazebogruppe 13% waren. 11% entwickelten einen perianalen Abszes. Abszessformationen entwickelten sich bei diesen Patienten wahrscheinlich aufgrund des früheren Verschlusses der kutanen als der gastrointestinalen Öffnung des Fisteltrakts (Bressler und Sands, 2006).

In der aktuelleren ACCENT-II-Studie (Sands et al., 2004) wurde der Effekt von wiederholten Infliximabgaben untersucht. 195 von 282 (69%) Patienten mit fistulärem Leiden zeigten ein initiales Ansprechen im Sinne eines Verschlusses von mindestens 50% der Fisteln nach Infliximabgabe in Woche 0, 2 und 6. Diejenigen, die ansprachen, erhielten anschließend alle acht Wochen (ab Woche 14) entweder 5mg/kg Infliximab oder Plazebo bis zum Studienende in Woche 54. Die mediane Dauer bis zum Verlust des Ansprechens lag in der Plazebogruppe bei 14 Wochen und bei der Infliximabgruppe bei über 40 Wochen ($p < 0,001$). Nach 54 Wochen zeigten noch 46% der Patienten der Infliximabgruppe verglichen mit 23% der Plazebogruppe ein Ansprechen ($p < 0,001$). Ein kompletter Fistelverschluss bestand nach 54 Wochen bei 36% der Infliximabgruppe und bei 19% der Plazebogruppe ($p < 0,009$). Im Gegensatz zur Studie von Present et al. (s.o.) wurde bei der ACCENT-II-Studie kein erhöhter Prozentsatz an Fistel-assoziierten Abszessen beobachtet (Fiocchi, 2004).

Des Weiteren wurde in einer Substudie der ACCENT-II-Studie (Lichtenstein et al., 2005) gezeigt, dass Patienten mit initialem Ansprechen auf Infliximab und anschließender Fortführung der Therapie (alle acht Wochen 5mg/kg), weniger Krankenhausaufenthalte zu verzeichnen hatten (11 pro 100 Patienten) als Patienten, die Plazebo erhielten (31 pro 100 Patienten; $p < 0,05$). Außerdem mussten sich diese Patienten auch deutlich weniger chirurgischen Eingriffen unterziehen (65 vs. 126 pro 100 Patienten; $p < 0,05$).

5.1.7 Infliximab bei extraintestinalen Manifestationen

Extraintestinale Manifestationen treten bei über 20% aller CED-Patienten auf, stellen oft eine große therapeutische Herausforderung dar und benötigen nicht selten einen aggressiven Therapieansatz wie die Verwendung von Cyclosporin A bei Pyoderma gangränosum (Tilg et al., 2004). Infliximab zeigte in einer prospektiven, offenen Studie eine gute Wirksamkeit bei Arthritiden/Arthralgien im Rahmen eines MC (Herfarth et al., 2002). Außerdem liegen zahlreiche veröffentlichte Fallberichte zur Therapie des Pyoderma gangraenosum mittels Infliximab vor. Die Uveitis gehört zu den mit MC assoziierten pathologischen Augenveränderungen. Von ihr gibt es zwei Arten, die posteriore und anteriore Form. Infliximab hat sich in der Behandlung beider Formen als effizient herausgestellt (El-Shabrawi und Hermann, 2002; Joseph et al., 2003).

5.1.8 Nebenwirkungen von Infliximab

Obwohl die Einführung von Infliximab einen großen Nutzen in der Behandlung des MC brachte, ist die Therapie mit ernsthaften Risiken behaftet. Zu diesen Risiken zählen akute Infusionsreaktionen, verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen (Serumkrankheit), Infektionen (inklusive Sepsis und reaktivierter Tuberkulose), Hepatotoxizität, demyelinisierende Prozesse sowie lupusähnliche Reaktionen.

5.1.8.1 Infektionen

Laut Hersteller traten in klinischen Studien behandlungsbedürftige Infektionen in 35% der mit Infliximab und in 25% der mit Plazebo behandelten Patienten auf (Remicade, Centocor; Packungsbeilage). Am häufigsten waren Infektionen des Respirations- und Harntraktes. Zu den beobachteten schwerwiegenderen Infektionen zählten u.a.

Pneumonie, Abszessformation, Hautulzeration, Sepsis und bakterielle Infektion. Jedoch wurde kein höheres Risiko für schwerwiegende Infektionen oder Sepsis bei mit Infliximab behandelten Patienten verglichen zu Patienten, die Plazebo erhielten, beobachtet. In den Herstellerangaben wird auch über das Auftreten opportunistischer Infektionen wie Nokardiose, Zytomegalievirus-Infektion, Histoplasmose, pulmonale Aspergillose berichtet.

In der ACCENT-I und ACCENT-II-Studie wurden Antibiotika-bedürftige Infektionen in 30% bis 34% der mit Infliximab behandelten Patienten und in 27% bis 37% der mit Plazebo behandelten Patienten beobachtet (Blonski und Lichtenstein, 2006).

In der von Colombel et al. veröffentlichten Studie (Colombel et al., 2004) wurde über das Sicherheitsprofil von Infliximab nach Behandlung von 500 Patienten an der Mayo Klinik berichtet. Bei 48 von 500 Patienten trat ein infektiöses Ereignis auf, das in 41 Fällen (8,2%) auf Infliximab zurückgeführt wurde. 20 Patienten bekamen eine schwere Infektion. Darunter erlitten zwei Patienten eine fatale Sepsis, acht eine Pneumonie, sechs eine virale Infektion, zwei abdominale Abszesse, einer erlitt eine Zellulitis der oberen Extremität und ein weiterer eine Histoplasmose.

Die reaktivierte Tuberkulose stellt wohl die dramatischste, mit Infliximab assoziierte Infektion dar (Keane et al., 2001; Gardam et al., 2003). TNF- α spielt eine zentrale Rolle bei der Abwehr mykobakterieller Infektionen und in tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass TNF- α die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose verhindern kann (Gardam et al., 2003). Keane und Mitarbeiter berichteten über 70 Tuberkulosefälle nach Infliximabbehandlung in 14.700 Patienten. Die Frequenz der Infliximab-assoziierten Tuberkulose war deutlich höher als die anderer opportunistischer, mit Infliximab assoziierter Infektionen (Keane et al., 2001). Bis Februar 2003 war die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose in 350 von insgesamt über 400.000 mit Infliximab behandelten Patienten aufgetreten (Rutgeerts et al., 2004). Besonders in der Anfangsphase von Infliximab war die reaktivierte Tuberkulose eine der gefürchtetsten Komplikationen, deren Risiko sich zu manifestieren, jedoch nach Einführung geeigneter Screening-Protokolle, deutlich reduziert werden konnte (Hanauer et al., 2002; Gardam et al., 2003; Colombel et al., 2004). So sollten alle Patienten, bei denen eine Infliximabtherapie indiziert ist, einen Tuberkulintest (GT-10-Test) und einer Röntgen-Thoraxaufnahme erhalten.

5.1.8.2 Akute Infusionsreaktionen

Akute Infusionsreaktionen werden als unerwünschte Nebenwirkungen definiert, die während oder bis zu zwei Stunden nach einer Infliximabinfusion auftreten. Dazu zählen sowohl mildere, unspezifische Reaktionen mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Frösteln, Juckreiz, Urtikaria, Engegefühl in der Brust und Dyspnoe, als auch heftige Infusionsreaktionen wie anaphylaktische Reaktionen mit klinischen Symptomen wie Hypotension, laryngeale/pharyngeale Ödeme, Bronchospasmus und Anfallsleiden (Colombel et al., 2004; Richter und Bickston, 2006).

Die Sicherheitsangaben verschiedener klinischer Studien berichten über das Auftreten von Infusionsreaktionen in ungefähr 20% der mit Infliximab behandelten Patienten verglichen mit ungefähr 10% der Patienten, die Placebo erhielten (Richter und Bickston, 2006). Die meisten dieser Infusionsreaktionen waren milderer, unspezifischer Charakters und bei weniger als 1% traten schwere Infusionsreaktionen auf. Ungefähr 3% der Patienten zeigten Infusionsreaktionen, die zur Beendigung der Infliximabtherapie führten (Richter und Bickston, 2006).

So wurden in der ACCENT-I und ACCENT-II-Studie (879 Patienten) Infusionsreaktionen bei 16% bis 21% der mit Infliximab behandelten Patienten und bei 9% bis 17% der Placebo erhaltenden Patienten registriert (Hanauer et al., 2002; Sands et al., 2004). Colombel et al. zählten in ihrer an der Mayo Klinik durchgeführten Studie 19 von 500 Patienten (3,8%), bei denen sich eine akute Infusionsreaktion ereignete (Colombel et al., 2004).

5.1.8.3 Verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen

Eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion oder auch Serumkrankheit kann bis zu 14 Tage nach einer Infliximabinfusion auftreten und Symptome beinhalten wie Fieber, Ausschlag, Halsschmerzen, Muskelschmerzen, Polyarthralgien, Hand- und Gesichtsoedeme sowie Schluckbeschwerden (Richter und Bickston, 2006).

In frühen Studien mit sehr langen Therapieintervallen zwischen den Infliximabapplikationen traten solche Reaktionen bei fast 25% der Patienten auf (Tilg et al., 2004). Dagegen lag der Prozentsatz der ACCENT-I-Studie, in der Infliximab planmäßig alle acht Wochen verabreicht wurde, bei 3% (Hanauer et al., 2002). 14 der 500 Patienten (2,8%), die an der Studie von Colombel et al. an der Mayo Klinik teilnahmen, entwickelten eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion.

5.1.8.4 Antikörper gegen Infliximab (Antibodies to Infliximab; ATI)

Die früher als HACA (human antichimeric antibodies) bezeichneten Antikörper gegen den murinen Anteil des Infliximab gehören zu den wichtigsten limitierenden Faktoren für die Wirksamkeit einer Infliximabtherapie. In publizierten klinischen Studien entwickeln 17% bis 21% der mit Infliximab behandelten Patienten ATI (Targan et al., 1997; Hanauer et al., 2002; Sands et al., 2004). In „open-label-series“ sind es sogar bis zu 60% der Patienten, bei denen ATI entstehen (Baert et al., 2003). Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von ATI mit der Häufigkeit von Infusionsreaktionen und verminderter Wirksamkeit korreliert (Baert et al., 2003; Farrell et al., 2003). Baert et al. zeigten auch, dass ATI unter episodischer Erhaltungstherapie mittels Infliximab ohne begleitende immunsuppressive Therapie häufiger auftreten.

5.1.8.5 Maligne Neubildungen

Da Infliximab eine immunsuppressive Therapie darstellt, wäre somit theoretisch eine gesteigerte Tumorzinzidenz möglich. Jedoch kann das häufig postulierte erhöhte Risiko für maligne oder lymphoproliferative Erkrankungen nach bisheriger Datenlage nicht bestätigt werden. Ein Ende 2003 von Centocor vorgelegter Sicherheitsreport und das „TREAT“-Register (Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool) zeigten keine Tendenzen für eine eventuell gehäufte Entwicklung von Lymphomen und soliden Malignomen unter Infliximab. Kasuistiken berichten jedoch über zahlreiche Beispiele. So wurden z.B. in der ACCENT-II-Studie (Sands et al., 2004), ca. zwei Jahre nach Therapiebeginn mit Infliximab, bei zwei Patienten ein Rektumkarzinom diagnostiziert. Bei einem Patienten lag eine Crohn-Kolitis und beim anderen ein Ileumbefall vor. Beide Patienten waren relativ jung und nur einer präsentierte einen perirektalen Krankheitsbefall (Tilg et al., 2004).

5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

5.2.1 Infliximab zur Remissionsinduktion und zum Remissionserhalt

Nach vier Wochen wiesen bei der vorliegenden Analyse 38 von 42 Patienten (90,5%) ein Ansprechen in Form von klinischer Besserung oder Remission auf. 21 Patienten (50%) zeigten eine Remission und 17 Patienten (40,5%) erfuhren eine klinische Besserung. Vier Patienten (9,5%) sprachen gar nicht oder mangelhaft auf die Infliximabtherapie an. Nach drei Monaten zeigte sich eine Ansprechrate von 83,3%. Dies entsprach einer Anzahl von 35 Patienten. Darunter waren 24 Patienten (57,1%) in Remission und elf Patienten (26,2%) zeigten eine klinische Besserung. Sieben Patienten (17%) zeigten kein Ansprechen. Sechs Monate nach Therapiebeginn waren 21 Patienten (50%) in Remission und 10 Patienten (23,8%) zeigten eine klinische Besserung. Nach einer Behandlungsdauer von einem Jahr befanden sich noch 25 Patienten (59,5%) in Remission. Nach zwei Jahren lag noch bei 18 Patienten (42,9%) eine Remission vor.

Verglichen mit der Studie von Targan und Mitarbeitern, in der über eine Ansprechrate nach vier Wochen von 81% und eine Remissionsrate von 33% berichtet wird, können wir von höheren Ansprechraten berichten.

Die 1997 von Targan et al. veröffentlichte Studie wurde mit Patienten, die in der ursprünglichen Studie ein Ansprechen nach vier Wochen zeigten, fortgeführt (Rutgeerts et al., 1999). Dazu erhielten 73 Patienten alle acht Wochen bis Woche 36 (Follow-up bis Woche 44) entweder Infliximab (10mg/kg KG) oder Plazebo. Nach 44 Wochen sprachen noch 62% auf die Infliximabtherapie an und 53% der Infliximabpatienten befanden sich in Remission. Im Vergleich dazu zeigten 65,8% unserer Patienten ein Ansprechen nach einem Jahr (nach Anpassung des Studiendesigns – Patienten, die kein Ansprechen nach vier Wochen zeigten, wurden nicht berücksichtigt).

Die Wirksamkeit Infliximabs zum Remissionserhalt wurde auch in der großen ACCENT-I-Studie geprüft (Hanauer et al., 2002). Danach befanden sich 39% der Patienten nach 30 Wochen in Remission. Dagegen waren bei uns sechs Monate nach Therapiebeginn 55,3% der Patienten in Remission (nach Anpassung des Studiendesigns – Patienten, die kein Ansprechen nach vier Wochen zeigten, wurden nicht berücksichtigt). Unsere retrospektive Analyse zeigte demnach höhere Remissionsraten mit Infliximab im Krankheitsverlauf des Morbus Crohn, als dies von den großen klinischen Studien her bekannt ist.

5.2.2 Infliximab zur Fisteltherapie bei MC

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die bisherige Datenlage, dass Infliximab ein wirksames Medikament sowohl zur Induktions- als auch zur Erhaltungstherapie des fistulierenden MC ist (Present et al., 1999; Ochsenkühn et al., 2002; Sands et al., 2004).

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie 19 Patienten mit Fistelleiden mit Infliximab therapiert. Innerhalb der ersten drei Monate zeigten neun Patienten (47,4%) einen vollständigen Verschluss der Fisteln. Bei sechs Patienten (31,6%) führte die Therapie zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik. Somit kann über ein initiales Ansprechen von 79% berichtet werden. Bei vier Patienten (21,1%) konnte keine eindeutige Verbesserung erreicht werden. Die neun Patienten mit kompletter Fistelheilung blieben bis Ende des Follow-up (1 Jahr nach Therapiebeginn) in Remission. Die Patienten, bei denen die Indikation zur Infliximabtherapie aufgrund eines isolierten Fistelleidens gestellt wurde, sprachen alle gut auf die Behandlung an. 50% erreichten einen vollständigen Verschluss und die anderen 50% eine eindeutige Besserung der klinischen Symptomatik innerhalb der ersten drei Monate.

In ACCENT-II-Studie (Sands et al., 2004) wurde der Effekt von Infliximabgaben zur Fisteltherapie untersucht. 195 von 282 (69%) Patienten mit fistulärem Leiden zeigten ein initiales Ansprechen im Sinne eines Verschlusses von mindestens 50% der Fisteln nach Infliximabgabe in Woche null, zwei und sechs.

Ein großer datenbankanalytischer Review von Behm und Bickston (Behm et Bickston, 2008) mit weit über 1000 Patienten berichtete über eine Fistelheilungsquote nach einem Jahr von 33%.

Auch hier zeigt die retrospektive Analyse höhere Remissionsraten mit Infliximab in der Fisteltherapie des Morbus Crohn, als dies von den großen klinischen Studien her bekannt ist.

5.2.3 Extraintestinale Manifestationen

Infliximab zeigte in einer prospektiven, offenen Studie eine gute Wirksamkeit bei Arthritiden/Arthralgien im Rahmen eines MC (Herfarth et al., 2002). Außerdem liegen zahlreiche veröffentlichte Fallberichte zur Therapie des Pyoderma gangraenosum mittels Infliximab vor. Die Uveitis gehört zu den mit MC assoziierten pathologischen Augenveränderungen. Von ihr gibt es zwei Arten, die posteriore und anteriore Form.

Infliximab hat sich in der Behandlung beider Formen als effizient herausgestellt (El-Shabrawi und Hermann, 2002; Joseph et al., 2003).

Bei unserer Analyse konnte bei den meisten Patienten keine eindeutige Verbesserung der Athralgien und Arthritiden beobachtet werden. Hautmanifestationen im Sinne von Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum und Hauteffloreszenzen zeigten ebenfalls kein eindeutiges Ansprechen auf Infliximab.

5.2.4 Nebenwirkungen von Infliximab beim eigenen Patientengut

5.2.4.1 Akute Infusionsreaktionen

Die Sicherheitsangaben verschiedener klinischen Studien berichten über das Auftreten von akuten Infusionsreaktionen in ungefähr 20% der mit Infliximab behandelten Patienten verglichen mit ungefähr 10% der Patienten, die Plazebo erhielten (Richter und Bickston, 2006). Die meisten dieser Infusionsreaktionen waren milderer, unspezifischer Charakters und bei weniger als 1% traten schwere Infusionsreaktionen auf. Ungefähr 3% der Patienten zeigten Infusionsreaktionen, die zur Beendigung der Infliximabtherapie führten (Richter und Bickston, 2006).

So wurden in der ACCENT-I und ACCENT-II-Studie (879 Patienten) Infusionsreaktionen bei 16 bis 21% der mit Infliximab behandelten Patienten registriert (Hanauer et al., 2002; Sands et al., 2004). Colombel und Mitarbeiter zählten in ihrer an der Mayo Klinik durchgeführten Studie 19 von 500 Patienten (3,8%), bei denen sich eine akute Infusionsreaktion ereignete (Colombel et al., 2004).

Bei unserer Datenerhebung traten bei sieben von 48 (14,6%) mit Infliximab behandelten Crohn-Patienten akute Infusionsreaktionen auf. Davon waren drei (6,3%) eines milderer, unspezifischer Typs und vier (8,3%) eines schwereren Typs. Im Unterschied zu den oben genannten Zahlen und Studien wurde bei der vorliegenden Studie die Infliximabtherapie nach Auftreten einer akuten Infusionsreaktion beendet. Andere Therapiestrategien sehen eine Weiterführung der Therapie nach Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit und der Gabe von Antihistaminika und (oder) Hydrocortison vor (Rutgeerts et al., 2006).

Als Begleitmedikation nahmen zwei der sieben Patienten Azathioprin und vier Patienten Prednisolon ein. Sechs der sieben Patienten hatten vor der jeweiligen Infliximabinfusion eine prophylaktische Prednisolongabe (100mg i.v.)

erhalten (s. Tab. 4.2.5), was die mit Infusionsreaktionen in Zusammenhang stehende Antikörperbildung gegen Infliximab reduzieren soll (Farell et al., 2003).

Bei Patienten mit akuter Infusionsreaktion wurde die Infliximabinfusion gestoppt und eine symptomatische Therapie mittels Kortison, Tavergil oder Fenistil und ggf. Volumensubstitution eingeleitet, worauf alle Patienten gut ansprachen. Bei allen sieben Patienten wurde nach dem Ereignis die Infliximabtherapie beendet.

5.2.4.2 Verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen

In frühen Studien mit sehr langen Therapieintervallen zwischen den Infliximabgaben traten solche Reaktionen bei fast 25% der Patienten auf (Tilg et al., 2004). Dagegen lag der Prozentsatz der ACCENT-I-Studie, in der Infliximab planmäßig alle acht Wochen verabreicht wurde, bei 3% (Hanauer et al., 2002). 14 der 500 Patienten (2,8%), die an einer Studie der Mayo Klinik teilnahmen (Colombel et al., 2004), entwickelten eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion.

Verglichen dazu zeigten bei unseren Untersuchungen acht der 48 Patienten (16,7%) eine Reaktion dieser Art. Die deutlich höhere Prozentzahl der vorliegenden Studie kann mit dem in der Anfangsphase noch des Öfteren verwendeten „on demand“-Schemas (episodisch) zusammenhängen. Bei planmäßiger Infliximabgabe alle acht Wochen ist mit einem selteneren Auftreten von Reaktionen dieser Art zu rechnen (Hanauer et al., 2002).

Als Begleitmedikation erhielten sechs der acht Patienten Azathioprin und ein Patient MTX. Ein Patient erhielt lediglich ein 5-ASA-Präparat. Vier der acht Patienten, bei denen eine verzögerte Infusionsreaktion auftrat, hatten vor Verabreichung von Infliximab eine prophylaktische Prednisolongabe erhalten.

5.2.4.3 Unspezifische Nebenwirkungen

13 (27,1 %) Patienten berichteten über unspezifische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Diarrhoe, Obstipation, trockene Haut und Sehstörungen, die sie mit der Infliximabgabe assoziierten.

5.2.4.4 Maligne Neubildungen

In der vorliegenden Analyse entwickelte eine 45jährige Patientin ca. zweieinhalb Jahre nach Beginn einer Infliximabtherapie ein linksseitiges Mammakarzinom.

Fünf Jahre zuvor wurde sie bereits aufgrund eines rechtsseitigen Mammakarzinoms operiert und chemotherapiert.

5.2.5 Vorhersagbarkeit von Erfolg oder Versagen einer Infliximabtherapie

Bisher konnten einige potentielle Einflussgrößen auf das Ansprechen einer Infliximabtherapie identifiziert werden. So wird postuliert, dass Rauchen sowohl in einer niedrigeren Ansprechrate als auch in einer kürzeren Wirkdauer von Infliximab resultiert. In einer retrospektiven Studie über 100 mit Infliximab behandelten Patienten mit MC (Parsi et al., 2002) lag die Ansprechrate von Rauchern verglichen zu Nichtrauchern bei 22 zu 73% ($p < 0,001$). Eine Ansprechrate von mehr als zwei Monaten war bei 6% der Raucher und bei 59% der Nichtraucher zu vermerken ($p < 0,001$). Eine prospektive Studie mit 74 Infliximab behandelten MC-Patienten zeigte, dass Raucher die größere Wahrscheinlichkeit besitzen innerhalb eines Jahres ein Rezidiv zu erleiden als Nichtraucher ($p = 0,0026$) (Arnott et al., 2003). Eine andere, große europäische Studie mit 240 Teilnehmern konnte einen Zusammenhang zwischen Rauchen und einer schlechteren Ansprechrate auf Infliximab jedoch nicht bestätigen (Vermeire et al., 2002a). Der Raucherstatus wurde aufgrund mangelnder Daten in unserer Studie nicht berücksichtigt.

Weitere klinische Charakteristiken, die möglicherweise eine Prognose über das Ansprechen auf Infliximab erlauben, sind das Alter der Patienten, die Krankheitslokalisation und vorangegangene Operationen (Su und Lichtenstein, 2005).

Eine große prospektive Kohortenstudie zeigte, dass ein höheres Alter der Patienten mit schlechterem Ansprechen auf Infliximab assoziiert ist (Vermeire et al., 2002a). Andere Studien ließen dagegen keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Ansprechen auf Infliximab erkennen (Parsi et al., 2002; Arnott et al., 2003). Auch in unserer Studie konnte kein Einfluss des Alters der Patienten auf das Ansprechen gezeigt werden. Tendenziell lagen bei der Gruppe mit kürzerer Erkrankungsdauer (< 7 Jahre) nach 24 Monaten höhere Remissionsraten vor als bei den Patienten mit längerer Erkrankungsdauer (> 7 Jahre). Elf der 20 Patienten (55%) mit einer Erkrankungsdauer von weniger als sieben Jahren, verglichen mit sieben von 22 Patienten (31,8%) mit einer Erkrankungsdauer über sieben Jahren, waren nach 24 Monaten in Remission.

Ein isolierter Kolonbefall korrelierte in zwei Studien mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf Infliximab anzusprechen als andere Krankheitslokalisationen

(Vermeire et al., 2002; Arnott et al., 2003). Ein isolierter Ileumbefall zeigte im Umkehrschluss ein schlechteres Ansprechen auf Infliximab (Vermeire et al., 2002). Andere Studien (Parsi et al., 2002), sowie auch unsere Studie, konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Patienten, die sich vor Beginn der Infliximabtherapie einer Operation unterziehen mussten, zeigten in einer Studie ein schlechteres Ansprechen auf Infliximab (Vermeire et al., 2002). Die vorliegende Studie unterstützt dieses Ergebnis tendenziell. 27 von 30 Patienten (90%) ohne vorherige Dünn- oder Dickdarnteilresektion und acht von zwölf Patienten (66,7%) mit vorangegangener Teilresektion waren nach drei Monaten in Remission ($p=0,067$).

Des Weiteren wird suggeriert, dass intestinale Strikturen das Ansprechen auf Infliximab negativ beeinflussen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich nach zweijähriger Infliximabtherapie weniger Patienten mit Komplikationen bei Therapiebeginn in Form von Fisteln, Abszessen, Fissuren, Stenosen oder Strikturen in Remission befanden als Patienten ohne diese Komplikationen bei Therapiebeginn. Sieben von 22 Patienten (31,8%) mit Komplikationen und elf von 20 Patienten (55%) ohne Komplikationen waren nach 24 Monaten in Remission ($p>0,05$).

Eine die Infliximabtherapie begleitende immunsuppressive Medikation mit Azathioprin/6-MP scheint ebenfalls das Ansprechen der Patienten auf Infliximab positiv zu beeinflussen (Schreiber et al., 2001). In unserer Studie erreichten 23 von 24 Patienten (95,8%) mit Azathioprin als Begleitmedikation, verglichen mit zwölf von 18 Patienten (66,7%) ohne Azathioprin, eine Remission nach drei Monaten. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ($p=0,012$). Auch nach 24 Monaten zeigten die Patienten mit Azathioprin als Begleitmedikation tendenziell höhere Ansprechraten (50% vs. 33,3%, $p>0,05$). Zwei retrospektive (Parsi et al., 2002; Kinney et al., 2003) und drei prospektive Studien (Cohen et al., 2000; Vermeire et al., 2002; Arnott et al., 2003) mit insgesamt 738 Patienten zeigten, zwar nicht immer statistisch signifikante, tendenziell jedoch klar zu erkennende, höhere Ansprechraten für Patienten mit begleitender immunsuppressiver Therapie. Statistische Signifikanz erreichten zwei prospektive Studien (Vermeire et al., 2002; Arnott et al., 2003). Eine weitere prospektive Studie konnte dagegen keinen Zusammenhang zwischen einer begleitenden Therapie mit Azathioprin und einem verbesserten Ansprechen auf Infliximab zeigen (Farrell et al., 2000b). Eine verlängerte Ansprechdauer wurde in

diesen Studien durch eine begleitende immunsuppressive Therapie nicht erreicht (Cohen et al., 2000; Parsi et al., 2002; Kinney et al., 2003). Der positive Einfluss von Immunmodulatoren auf den Verlauf der Infliximabbehandlung bezog sich hauptsächlich auf die chronisch aktive und nicht auf die fistulierende Verlaufsform (Parsi et al., 2002; Vermeire et al., 2002).

Die meisten der genannten Studien untersuchten den Einfluss immunsuppressiver Therapie auf die Induktionstherapie mit Infliximab. In der ACCENT-I-Studie von Hanauer et al., die das Aufrechterhalten einer Remission mit Hilfe von Infliximab untersuchte, konnte diesbezüglich keine signifikant höheren Zahlen der Patienten mit immunsuppressiver Therapie aufzeigen.

Eine begleitende Therapie mit Glucocorticoiden scheint das Ansprechen auf Infliximab nicht zu beeinflussen (Parsi et al., 2002; Vermeire et al., 2002). Es wird jedoch postuliert, dass Immunsuppressiva als Begleitmedikation die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab vermindern (Baert et al., 2003). In einer prospektiven Kohortenstudie über 125 Patienten mit chronisch-aktivem MC korrelierte die Bildung von ATI (Antibodies to infliximab) mit dem erhöhtem Risiko eine Infusionsreaktionen zu erleiden und mit einem kürzeren klinischen Ansprechen (Baert et al., 2003). So waren hohe ATI-Konzentrationen mit einem signifikant kürzeren Ansprechen von Infliximab verbunden. Patienten mit einem Titer $> 8\mu\text{g/ml}$ zeigten ein medianes Ansprechen von 35 Tagen. Im Vergleich dazu sprachen Patienten mit ATI-Titer $< 8\mu\text{g}$ im Median 71 Tage an ($p < 0,001$).

Die beiden Antikörper p-ANCA (antineutrophile, zytoplasmatische Antikörper) und ASCA (Antikörper gegen Oligomannosid-Epitope von *Saccharomyces cerevisiae*) sind mit CU und MC assoziiert. Patienten mit einer Kombination von positiven pANCA und negativen ASCA scheinen am ungünstigsten auf Infliximab anzusprechen (Su und Lichtenstein, 2005).

Vor der Behandlung mit Infliximab gemessene Serumkonzentrationen von TNF- α sollen ebenfalls einen Einfluss auf das Ansprechen haben. So zeigte eine Studie eine umgekehrte Korrelation zwischen der prätherapeutisch gemessenen TNF- α -Serumkonzentration und dem Ansprechen auf Infliximab (Martinez-Borra et al., 2002).

Patienten mit hohem CRP bei Therapiebeginn sollen besser auf eine Infliximabtherapie ansprechen (Louis et al., 2002). So wurde bei den Patienten, die auf Infliximab ansprechen, prätherapeutisch signifikant höhere CRP-Werte gemessen

als bei Patienten, die nicht auf Infliximab ansprechen. Des Weiteren sollen Patienten mit erhöhtem CRP-Wert ($>5\text{mg/l}$) signifikant höhere Ansprechraten auf Infliximab erzielen als Patienten mit normalem CRP ($<5\text{mg/l}$). Bei unserer Analyse zeigten vier von 42 Patienten kein Ansprechen nach einem Monat. Vor Therapiebeginn mit Infliximab lag der durchschnittliche CRP-Wert der vier Patienten bei $70,9\text{ mg/l}$ (Range: $10\text{-}155$). Der durchschnittliche, prätherapeutisch gemessene CRP-Wert aller 42 Patienten lag bei $42,8\text{ mg/l}$. Dementsprechend kann die Annahme, dass Patienten mit initial hohem CRP besser auf eine Infliximabtherapie ansprechen, durch unsere Untersuchung nicht bestätigt werden.

Eine Studie untersuchte mukosale und systemische Immuneigenschaften von Patienten mit chronisch-aktivem MC, die bei steroidrefraktärem Verlauf mit Infliximab behandelt wurden (Nikolaus et al., 2000). Patienten, welche nach initialem Ansprechen auf Infliximab erneute Krankheitsaktivität zeigten, waren durch Reaktivierung der TNF- α -Sekretion und nuklearer Reakkumulation von NF- κ B p65 in der Mukosa des Kolons gekennzeichnet. Anhand ihrer Ergebnisse suggeriert diese Studie einen Zusammenhang zwischen erneuter Krankheitsaktivität bzw. verkürztem Ansprechen nach infliximabgabe und dem individuellen Entzündungsprofil der Patienten.

Diskutiert wird auch eine mögliche genetische Prädisposition für das Ansprechen auf Infliximab. Aufgrund der zentralen Rolle von TNF- α im Entzündungsprozess des MC wurden die für TNF und TNF-Rezeptoren kodierenden Gene auf Polymorphismen untersucht und versucht, diese als prognostischen Faktor für das Ansprechen auf Infliximab zu identifizieren (Taylor et al., 2001). Nachfolgende Studien konnten jedoch keine Assoziation zwischen TNF-Genpolymorphismen und dem Ansprechen auf Infliximab zeigen (Su et Lichtenstein, 2005). Auch Studien über Genotypen des NOD2/CARD15-Gen als Suszeptibilitätsgen des MC zeigten keinen Zusammenhang mit dem Ansprechen auf Infliximab (Vermeire et al., 2002b). Ein Polymorphismus im IgG Fc-Rezeptorgen FCGR3A soll laut Louis et al. mit einem besseren biologischen Ansprechen auf Infliximab korrelieren (Louis et al., 2004).

Die Prognose über Erfolg oder Versagen einer Infliximabtherapie gestaltet sich weiterhin schwierig. Momentan erhältliche Daten sehen Rauchen und höheres Lebensalter mit einem schlechteren und einen isolierten Kolonbefall mit einem besseren Ansprechen auf eine Infliximabtherapie verknüpft.

In der vorliegenden Studie gab es keine Assoziation zwischen den verschiedenen Krankheitslokalisationen und erhöhten Ansprechraten. Auch das Lebensalter der Patienten hatte keinen Einfluss auf den Ausgang der Infliximabtherapie. Jedoch zeigten Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer tendenziell die besseren Remissionsraten. Weitere Tendenzen in Richtung eines besseren Ansprechens auf Infliximab konnten für Patienten ohne Dick- oder Dünndarmteilresektion und für Patienten ohne Komplikationen in Form von Fisteln, Abszessen, Fissuren oder Stenosen aufgezeigt werden. Die chronisch-aktive Verlaufsform zeigte nach 24 Monaten bessere Ansprechraten als die kombinierte Verlaufsform. Die vorliegende Studie zeigt, dass eine begleitende immunsuppressive Therapie zur Erhöhung der Effektivität und zur Verringerung der Nebenwirkungen von Infliximab beitragen kann. So wurden nach drei Monaten signifikant und nach 24 Monaten tendenziell höhere Remissionsraten für Patienten mit Azathioprin als Begleitmedikation, als für Patienten ohne Azathioprin erreicht.

Zusammenfassend muss auf die gute Effektivität von Infliximab zur Therapie des chronisch-aktiven und fistulierenden MC verwiesen werden. Ein steroidsparender Effekt und eine signifikante Reduktion der Krankenhausaufenthalte konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls belegt werden. Die hohe Rate an Nebenwirkungen muss bei der Patientenaufklärung bedacht werden.

Weiterhin offen bleibt die Frage, ob eine frühe, aggressive Therapie mit Immunomodulatoren oder Biologika das Fortschreiten der Erkrankung möglicherweise verlangsamt und den Krankheitsverlauf verändern kann.

6. Zusammenfassung

Der Morbus Crohn stellt für die praktische Medizin und die Forschung weiterhin eine große Herausforderung dar. Diese beruht auf der bisher ungeklärten Ätiologie und Pathogenese, auf der dadurch nicht möglichen kausalen Therapie und auf der Häufigkeit der Erkrankung.

TNF- α ist ein proinflammatorisches Schlüsselzytokin bei MC und bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen. Anfang der 90er Jahre konnte eine erhöhte mukosale TNF- α -Produktion bei Patienten mit MC nachgewiesen werden. Bei Infliximab handelt es sich um einen monoklonalen chimären IgG₁-Antikörper, der sich zu 75% aus humanen und zu 25% aus murinen Sequenzen zusammensetzt und TNF- α bindet und neutralisiert.

Die vorliegende Studie untersuchte die Effektivität und Verträglichkeit von Infliximab zur Behandlung des MC bei streng gestellter Indikation. Daneben sollte eine genaue Begutachtung aller möglicherweise relevanten Parameter stattfinden, um eine eventuelle Vorhersage von Erfolg oder Versagen einer Infliximabtherapie machen zu können. Uns war es wichtig, eigene Beobachtungen und Erfahrungen mit Infliximab über einen längeren Zeitraum wiederzugeben und diese mit anderen Studien zu vergleichen. Ein Nutzen- / Risikoverhältnis sollte erstellt werden und unter Beachtung der für eine erfolgreiche Therapie relevanten Parameter optimiert werden.

In der Zeit von September 1999 bis Januar 2007 wurden in der Abteilung für Gastroenterologie im Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock insgesamt 48 Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn mit dem TNF- α -Antikörperpräparat Infliximab behandelt. Die Patienten waren entweder therapierefraktär, steroidabhängig oder zeigten ein nicht beherrschbares Fistelleiden.

Die 48 Patienten wurden innerhalb des genannten Zeitrahmens unterschiedlich lange behandelt. Die mittlere Dauer der Infliximabtherapie lag bei 24 Monaten. Insgesamt erhielten die Patienten 446 Infliximabinfusionen (200 - 700mg pro Infusion, Median = 300mg). Für Patienten mit chronisch-aktivem oder einem kombinierten Verlauf, bestehend aus chronischer Aktivität und fistulärem Leiden wurde die Ansprechrate nach 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten ausgewertet. Das Ansprechen der sechs Patienten mit einem Fistelleiden ohne chronisch-aktive, luminale Aktivität wurde separat bewertet.

Nach vier Wochen wiesen 38 von 42 Patienten (90,5%) ein Ansprechen in Form von klinischer Besserung oder Remission auf. 21 Patienten (50%) zeigten eine

Remission und 17 Patienten (40,5%) erfuhren eine klinische Besserung. Nach drei Monaten zeigte sich eine Ansprechrate von 83,3%. Dies entsprach einer Anzahl von 35 Patienten. Darunter waren 24 Patienten (57,1%) in Remission und elf Patienten (26,2%) zeigten eine klinische Besserung. Sechs Monate nach Therapiebeginn waren 21 Patienten (50%) in Remission und 10 (23,8%) zeigten eine klinische Besserung. Nach einer Behandlungsdauer von einem Jahr befanden sich noch 25 Patienten (59,5%) in Remission. Nach zwei Jahren lag bei 18 von 39 Patienten (42,9%) eine Remission vor.

Die Indikation zur Fisteltherapie mit Infliximab war bei 19 Patienten gegeben. Sechs Patienten wurden aufgrund eines reinen Fistelleidens und 13 Patienten wegen kombinierter Verlaufsformen, bestehend aus chronisch-aktivem Verlauf mit zusätzlichem Fistelleiden behandelt. Das Ansprechen auf die Therapie wurde unterteilt in Heilung bzw. vollständiger Verschluss der Fisteln, Besserung der Fistelsituation und keine bzw. mäßige Besserung des Fistelleidens. Infliximab wurde standardisiert nach 0, 2 und 6 Wochen mit 5 mg/kg KG verabreicht. Innerhalb der ersten drei Monate zeigten neun Patienten (47,4%) einen vollständigen Verschluss der Fisteln. Bei sechs Patienten (31,6%) führte die Therapie zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik. Bei vier Patienten (21,1%) konnte keine eindeutige Verbesserung erreicht werden.

Bei insgesamt 23 der 48 Patienten (47,9%) wurde die Therapie im Laufe des Beobachtungszeitraumes von Mitte 1999 bis Anfang 2007 abgebrochen. Gründe für den Therapieabbruch waren Unverträglichkeit, Operation, Wirkungslosigkeit, Wirkungsverlust oder Patientenwunsch.

Nach dreimonatiger und nach 24-monatiger Therapie wurden Patienten in Remission mit Patienten, bei denen die Infliximabtherapie versagt hatte, verglichen. So waren nach drei Monaten signifikant und nach 24 Monaten tendenziell mehr Patienten mit Azathioprin als Begleitmedikation in Remission als ohne Azathioprin ($p=0,012$). Ebenfalls tendenziell bessere Ansprechraten erzielten Patienten ohne vorherige Dick- oder Dünndarmteilresektion, Patienten mit chronisch-aktiver Verlaufsform ohne Fistelleiden und Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer.

Neben der Ansprechrate wurden die Nebenwirkungen von Infliximab evaluiert. Es wurde zwischen schwereren, leichteren und gar keinen Nebenwirkungen unterschieden. Zu den schweren Nebenwirkungen zählten akute Infusionsreaktionen, verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen oder andere schwerwiegende, auf Infliximab

zurückzuführende Reaktionen. Von 48 Patienten erfuhren 15 Patienten (31,3%) eine schwerere Nebenwirkung. Unter diesen 15 Ereignissen waren sieben (14,6%) akute und acht (16,7%) verzögerte Infusionsreaktionen. Eine Charakterisierung der Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen erfolgte ebenfalls.

Eine mögliche Reduktion der Glucocorticoiddosis wurde überprüft. Der gemeinsame Verbrauch der 48 Patienten sechs Monate vor Infliximabgabe lag bei 128g, in dem halben Jahr danach bei 67g. Die durchschnittliche Glucocorticoidreduktion lag bei 2,7g pro Patient. Diese Differenz war signifikant ($p=0,001$). Bei 35 der 48 Patienten (72,9%) konnte die Glucocorticoiddosis reduziert werden

Bei 31 der 48 Patienten, die schon mindestens ein Jahr vor Beginn der Infliximabtherapie in unserer gastroenterologischen Ambulanz behandelt wurden, sollte eine mögliche Reduktion der mit Morbus Crohn assoziierten Krankenhausaufenthalte überprüft werden. Bei den 31 Patienten wurden 33 stationäre Aufenthalte ein Jahr vor und 13 stationäre Aufenthalte ein Jahr nach Therapiebeginn errechnet. Dabei handelte es sich um einen signifikanten Unterschied ($p=0,019$). Bei 15 der 31 Patienten (48,4%) konnten die stationären Aufenthalte reduziert werden.

Zusammenfassend muss auf die gute Effektivität von Infliximab zur Therapie des chronisch-aktiven und fistulierenden MC verwiesen werden. Unsere Analyse zeigte höhere Remissionsraten mit Infliximab im Krankheitsverlauf des Morbus Crohn als dies von den großen klinischen Studien her bekannt ist. Dies wird auf die sichere Diagnose und eine korrekte Indikation der Therapie zurückgeführt. Die hohe Rate an Nebenwirkungen muss bei der Patientenaufklärung bedacht werden.

7. Literatur:

1. Adler G, Beckh K, Böhm BO, Brambs HJ, Herbay A von, Starlinger M. Pathologie der idiopathischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In: Morbus Crohn - Colitis ulcerosa. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 1996: 163-186
2. Alfordhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003; CD003459
3. Andersson P, Olaison G, Hallböök O, Sjö Dahl R. Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's Colitis? Dis Colon Rectum. 2002; 45: 47-53
4. Autschbach F. Pathologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 2008: 144-159
5. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 1451-1457
6. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, Podolsky D. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hepatogastroenterology. 1999; 46: 1724-1729
7. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. N Engl J Med. 2003; 348: 601-608
8. Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, Scheffold A, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. Gut. 2005; 54: 228-236
9. Beglinger C. Behandlung des Morbus Crohn. Therapeutische Umschau. 2003; 60: 159-163
10. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. Gastroenterology. 1976; 70: 439-44.
12. Bjarnason J, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. Gastroenterology. 1995; 108: 1566-1581
13. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, Peschon JJ, Slack JL, Wolfson MF, Castner BJ, Stocking KL, Reddy P, Srinivasan S, Nelson N, Boiani N, Schooley KA, Gerhart M, Davis R, Fitzner JN, Johnson RS, Paxton RJ, March CJ, Ceretti DP. A metallo-proteinase disintegrin that releases tumor necrosis factor-alpha from cells. Nature. 1997; 385: 729-733
14. Blam ME, Stein RB, Lichtenstein GR. Integrity of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1977-1997
15. Blonski W, Lichtenstein GR. Safety of biologics in inflammatory bowel disease. Curr Treat Options Gastroenterol. 2006; 9: 221-233
16. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2003; 124: 521-536
17. Borley NR, Mortensen NJ, Chaudry MA, Mohammed S, Warren BF, George BD, Clark T, Jewell DP, Kettlewell MG. Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: Relationship to disease site and surgical procedure. Dis Colon Rectum. 2002; 45: 377-383
18. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT. Tumor necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. Lancet. 1992; 339: 89-91

19. Breese E, Michie C, Nicholls S, Murch SH, Williams CB, Domizio P, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Tumor necrosis factor-alpha producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994; 106: 1455-66
20. Bressler B, Sands BE. Review article: medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1283-1293
21. Brüning A, Stange EF. Krankheitsbild. In: *Colitis Ulcerosa - Morbus Crohn (2.Auflage)*. Uni-Med-Verlag; Bremen, London, Boston. 2004: 38-55
22. Büning C, Lochs H. Conventional therapy for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 4794-4806
23. Cammà C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1465-1473
24. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut*. 1997; 41: 209-214
25. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of Azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995; 37: 674-678
26. Centocor. Remicade (Infliximab) for IV Injection. Package Insert, Cemtocor Inc., Malvern, PA, 2003
27. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 3469-3477
28. Colombel J, Loftus E, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126: 19-31
29. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132: 52-65
30. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1996; 110: 424-431
31. Cottone M, Cammà C. Mesalamine and relapse prevention in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000; 119: 597
32. Crohn BB. Granulomatous diseases of the small and large bowel. *NY State J Med*. 1972; 72: 2867-2869
33. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: pathological and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med*. 2000; 67: 263-268
34. Curran M, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, MacPherson AJ, Cardon LR, Sakul H, Harris TJR, Stokkers P, Van Deventer SJ, Mirza M, Raedler A, Kruis W, Meckler U, Theurer D, Herrmann T, Gionchetti P, Lee J, Mathew C, Lennard-Jones J. Genetic Analysis of Inflammatory Bowel Disease in a Large European Cohort Supports Linkage to Chromosome 12 and 16. *Gastroenterology*. 1998; 115: 1066-1071
35. Derkx B, Taminiau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, van Deventer S. Tumor-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet*. 1993; 342: 173-174

36. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hooft GG, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008; 371: 660-667.
37. D'Haens G, Van Deventer SJ, Van Hogezaand RA, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible TF, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999; 116: 1029-1034
38. Ekobom A. The changing faces of Crohn's disease and ulcerative colitis; In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC: *Inflammatory Bowel Diseases: From Bench to Bedside*. Dordrecht/Boston/London. Kluwer Academic Publishers. 2003: 5-20
39. Ekobom A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based Study. *Gastroenterology*. 1992; 103: 954-960
40. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2002; 109: 2342-2346
41. Emmrich J. Labordiagnostik. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2008: 130-134
42. Ewe K, Press AG, Singe CC, Stuffer M, Ueberschaer B, Hommel G, Meyer zum Büschenfelde KH. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1993; 105: 367-372
43. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 124: 917-924
44. Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'Briain DS, Kelleher D, Keeling PW, Weir DG. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut*. 2000; 47: 514-519
45. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, Peppercorn MA. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 3490-3497
46. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*. 2001; 121: 255-260
47. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1627-1632
48. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's study group investigators. *N Engl J Med*. 1995; 332: 292-297
49. Fiocchi C. Closing fistulas in Crohn's disease - should the accent be on maintenance or safety? *N Engl J Med*. 2004; 350: 934-936
50. Froehlich F, Juillerat P, Pittet V, Felley C, Mottet C, Vader JP, Michetti P, Gonvers JJ. Maintenance of surgically induced remission of Crohn's disease. *Digestion*. 2007; 76: 130-135

51. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, Fiocchi C, Strober W. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol.* 1996; 157: 1261-1270
52. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 148-155
53. Gendre JP, Mary JY, Florent C, Modigliani R, Colombel JF, Soule JC, Galmiche JP, Lerebours E, Descos L, Viteau JM. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology.* 1993; 104: 435-439
54. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet.* 1994; 343: 766-767
55. Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol.* 1994; 77: 412-420
56. Gibson PR, van de Pol E, Barrat PJ, Doe WF. Ulcerative colitis - a disease characterised by the abnormal colonic epithelial cell? *Gut.* 1988; 29: 516-521
57. Gitter AH, Bendfeldt K, Schulzke JD, Fromm M. Leaks in the epithelial barrier caused by spontaneous and TNF-alpha-induced single-cell apoptosis. *FASEB J.* 2000; 14: 1749-1753
58. Goebbel H. Different activity indices and their possible role. In: Goebbel H, Peskar BM, Malchow H. *Inflammatory bowel disease: Basic research and clinical implications.* Lancaster: MTP Press. 1988: 253-258
59. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 Patients. *Medicine (Baltimore).* 1967; 55: 401-12
60. Gross V, Andus T, Fischbach W, Weber A, Gierend M, Hartmann F, Schölmerich J. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. A multicenter randomized double-blind study. German 5-ASA Study Group. *Z Gastroenterol.* 1995; 33: 581-584
61. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: A cohort study. *Lancet.* 2002; 359: 1661-1665
62. Hampe J, Shaw SH, Saiz R, Leysens N, Lantermann A, Mascheretti S, Lynch NJ, MacPherson AJS, Bridger S, van Deventer S, Stokkers P, Morin P, Mirza MM, Forbes A, Lennard-Jones JE, Mathew CG, Curran ME, Schreiber S. Linkage of Inflammatory Bowel Disease to Human Chromosome 6p. *Am J Hum Genet.* 1999; 65: 1647-1655
63. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, and the ACCENT I Study Group. Maintenance of Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 1541-49
64. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology.* 2004; 127: 723-729
65. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 379-388
66. Hawkins C. Historical review. In: Allan RN, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Hawkins C. *Inflammatory Bowel disease.* Churchill-Livingstone, New York. 1983: 1-7

67. Heller RA, Krönke M. Tumor necrosis factor receptor-mediated signaling pathways. *J Cell Biol.* 1994; 126: 5-9
68. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbacher T, Schreiber S. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab in a German prospective, open-label, multi-centre trial in refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2688-2690
69. Herrlinger K, Stange EF. Konservative Therapie. In: *Colitis Ulcerosa - Morbus Crohn (2.Auflage)*. Uni-Med-Verlag; Bremen, London, Boston. 2004: 105-127
70. Hildsen RJ, Meddings JB, Sutherland LR. Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1996; 110: 1395-1403
71. Hoffmann JC. Medikamentöse Therapie in Orientierung an der Klinik: Morbus Crohn. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2008: 219-232
72. Hoffmann JC, Preiß JC, Autschbach F, Buhr HJ, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Krieglstein CF, Kruis W, Matthes H, Moser G, Reinshagen M, Rogler G, Schreiber S, Schreyer AG, Sido B, Siegmund B, Stallmach A, Bokemeyer B, Stange EF, Zeitz M. S3-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn". *Z Gastroenterol.* 2008; 46: 1094-1146
73. Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rotter JI. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med.* 1986; 105: 883-885
74. Holtmann M, Neurath F. Intestinales Immunsystem. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2008: 32-53
75. Holtmann MH, Schultz M, Galle PR. Functional relevance of soluble TNF-alpha, transmembrane TNF-alpha and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel diseases. *Z Gastroenterol.* 2002; 40: 587-600
76. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 411: 599-603
77. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie 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. Mapping of a susceptibility locus on Crohn's disease on chromosome 16. *Nature.* 1996; 379: 821-823
78. Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology.* 2003; 110: 1449-1453
79. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, Theodossi A, Williams GT. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol.* 1997; 50: 93-105.
80. Jenss H. Geschichte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 2008: 2-6
81. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-1104
82. Kindon H, Pothoulakis C, Thim L, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Trefoil peptide protection of intestinal epithelial barrier function: cooperative interaction with mucin glykoprotein. *Gastroenterology.* 1995; 109: 516-523

83. Kinney T, Rawlins M, Kozarek R, France R, Patterson D. Immunomodulators and "on demand" therapy with infliximab in Crohn's disease: clinical experience with 400 infusions. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 608-612
84. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1988; 10: 286-297
85. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, Scallon B, Moore MA, Vilcek J, Dadonna P. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol.* 1993; 30: 1443-1453
86. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 3248-3253
87. Krupnick AS, Morris JB. The long term results of resection and multiple resections in Crohn's disease. *Semin Gastrointest Dis.* 2000; 11: 41-51
88. Kucharzik T, Walsh SV, Chen J, Parkos CA, Nusrat A. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol.* 2001; 159: 2001-2009
89. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1940-1948
90. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, Bories P, See A, Metman EH, Florent C. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: A prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1647-1653
91. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Modigliani R, Bouhnik Y; Groupe D'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology.* 2005; 128: 1812-1818
92. Lemann M, Zenjari T, Bouhnik Y, Cosnes J, Mesnard B, Rambaud JC, Modigliani R, Cortot A, Colombel JF. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1730-1734.
93. Lesage S, Zouali H, Colombel JF, Belaiche J, Cezard JP, Tysk C, Almer S, Gassul M, Binder V, Chamaillard M, Le Gall I, Thomas G, Hugot JP. Genetic analysis of chromosome 12 loci in Crohn's disease. *Gut.* 2000; 47: 787-791
94. Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8: 237-243
95. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005; 128: 862-869
96. Loetscher H, Schlaeger EJ, Lahm HW, Pan YC, Lesslauer W, Brockhaus M. Purification and partial amino acid sequence analysis of two distinct tumor necrosis factor receptors from HL60 cells. *J Biol Chem.* 1990; 265: 20131-20138
97. Löffler A, Glados M. Data on the epidemiology of Crohn's disease in the city of Cologne. *Med Klin (Munich).* 1993; 88: 516-519
98. Louis E, Ghouli ZE, Vermeire S, Dall'ozzo S, Rutgeerts P, Paintaud G, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Colombel JF, Watier H. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 511-519

99. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiase R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Malaise M, Belaiche J. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37: 818-824
100. MacDonald TT, Hutchings P, Choy MY, Murch S, Cooke A. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clin Exp Immunol.* 1990; 81: 301-305
101. Malchow HK, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984; 86: 249-266
102. Martinez-Borra J, Lopez-Larrea C, Gonzalez S, Fuentes D, Dieguez A, Deschamps EM, Perez-Pariante JM, Lopez-Vazquez A, de Francisco R, Rodrigo L. High serum tumor necrosis factor-alpha levels are associated with lack of response to infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2350-2356
103. Martini GA. Zur Geschichte der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn). *Internist (Berl).* 1991; 32: 505-510
104. Mizoguchi A, Ogawa A, Takedatsu H, Sugimoto K, Shimomura Y, Shirane K, Nagahama K, Nagaishi T, Mizoguchi E, Blumberg RS, Bhan AK. Dependence of intestinal granuloma formation on unique myeloid DC-like cells. *J Clin Invest.* 2007; 117: 605-15.
105. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, Duclos B, Soule JC, Gendre JP, Galmiche JP, Danne O, Cadiot C, Lamouliatte H, Belaiche J, Mary JY. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance, Group d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoire Digestives. *Gastroenterology.* 1996; 110: 688-693
106. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994; 35: 360-362
107. Nicholls S, Stephen S, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Cytokines in Stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhoea. *J Clin Pathol.* 1993; 46: 757-760
108. Nikolaus S, Raedler A, Kühbacher T, Sfikas N, Fölsch UR, Schreiber S. Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet.* 2000; 356: 1475-1479
109. Ochsenkühn T, Göke B, Sackmann M. Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2022-2025
110. Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, Zimmermann E, Tretiakova M, Cho JH, Hart J, Greenson JK, Keshav S, Nunez G. Expression of NOD2 in Paneth cells: A possible link to Crohn's ileitis. *Gut.* 2003; 52: 1591-1597
111. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, Shirin C, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Villa J, Arber N, Gilat T. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 2203-2209
112. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991; 324: 84-88
113. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1419-1428
114. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 707-713
115. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 132-142

116. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2:CD000067
117. Plevy SE, Landers CS, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, Targan SR. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol.* 1997; 159: 6276-6282
118. Podolsky DK. Inflammatory Bowel disease. *N Engl J Med.* 2002; 347: 417-429
119. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Composition of human colonic mucin. Selective alteration in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 1983; 72: 142-153
120. Preiß J, Siegmund B: Biologika bei CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2008: 212-218
121. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double blind study. *N Engl J Med.* 1980; 302: 981-987
122. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1398-1405
123. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S; Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren (Chronic Autoimmune Disease and Animal Contact) Study Group. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: A case-control study. *Pediatrics.* 2007; 120: 354-361
124. Raible A, Graepler F. Endoskopie. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 2008: 135-143
125. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Kenney JS, Baumann R, Poindron P, Duclos B. Increased production of tumor necrosis factor- α , interleukin- β and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut.* 1996; 39: 684-689
126. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP, Raedler A. Enhanced secretion of tumor necrosis factor-alpha, IL-6 and IL-1beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 1993; 94: 174-181
127. Reinshagen M. Klinik des Morbus Crohn. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 2008: 68-81
128. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol.* 2001; 2: 361-367
129. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 722-729
130. Richter JA, Bickston SJ. Infliximab use in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006; 35: 775-793
131. Roediger WE. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease? *Lancet.* 1980; 2: 712-715
132. Roses RE, Rombeau JL. Recent trends in the surgical management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 408-412

133. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, Van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Van Deventer SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999; 117: 761-769
134. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004a; 126: 402-413
135. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994; 331: 842-845
136. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BJ, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2462-2476
137. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing Anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004b; 126: 1593-1610
138. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease - seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 451-463
139. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 829-838
140. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2:CD000545
141. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 876-885
142. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel disease: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1620-1633
143. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008; 134: 577-594
144. Schneider MU, Laudage G, Guggenmoos-Holzmann I, Riemann JF. Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110: 1724-1730
145. Schölmerich J. Extraintestinale Symptome und deren Therapie. In: *Colitis Ulcerosa - Morbus Crohn* (2.Auflage). Uni-Med-Verlag; Bremen, London, Boston. 2004a: 77-103
146. Schölmerich J. Review article: systemic and topical steroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004b; 4: 66-74
147. Schreiber S, Campieri M, Colombel JF, van Deventer SJ, Feagan B, Fedorak R, Forbes A, Gassull M, Gendre JP, van Hogezaand RA, Lofberg R, Modigliani R, Pallone F, Petritsch W, Prantera C, Rampton D, Seibold F, Vatn M, Zeitz M, Rutgeerts P; BMBF Competence Network "Inflammatory Bowel Disease". Use of anti-tumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis*. 2001; 16: 1-11
148. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002; 122: 875-880

149. Sheperd NA. Granulomas in the diagnosis of intestinal Crohn's disease: A myth exploded? *Histopathology*. 2002; 41:166-168
150. Shivananda S, Lennars-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel disease. *Gut*. 1996; 39: 690-697
151. Siegel CA, Hur C, Korzenik JR, Gazelle GS, Sands BE. Risks and benefits of Infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1017-1024
152. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 11:CD002913
153. Srivastava ED, Russel MA, Feyerabend C, Rhodes J. Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. *Gut*. 1990; 31: 1021-1024
154. Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J, Holmes G, Long R, Forbes A, Kamm MA. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet*. 1997; 349: 521-524
155. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 3: CD000301
156. Storgaard L, Bischoff N, Henriksen FW, Fischerman K, Jarnum S. Survival rate in Crohn's disease and ulcerative Colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1979; 14: 225-230
157. Su C, Lichtenstein GR. Are there predictors of Remicade treatment success or failure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005; 57: 237-245
158. Suenart P, Bulteel V, Lemmens L, Noman M, Geypens B, van Assche G, Geboes K, Ceuppens JL, Rutgeerts P. Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2000-2004
159. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bechtel JM, Best WR, Kern FJ Jr, Singleton JW. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979; 77: 847-869
160. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1984; 86:104-13.
161. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990; 98: 1123-1128
162. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Chron's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1029-1035
163. Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, Targan SR. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001; 120: 1347-1355
164. Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut*. 2002; 50: 148-149
165. Thomas GA, Rhodes J, Green JT. Inflammatory bowel disease and smoking - a review. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 144-149
166. Thomsson OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, Vatn M, Persson T, Pettersson E. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1998; 339: 370-374

167. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, Lehr HA, Wirtz S, Becker C, Atreya R, Mudter J, Hildner K, Bartsch B, Holtmann M, Blumberg R, Walczak H, Iven H, Galle PR, Ahmadian MR, Neurath MF. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;11: 1133-45.
168. Tilg H, Knoflach P, Petritsch W, Vogelsang H, Reinisch W. Infliximab in der Therapie des Morbus Crohn - ein praktischer Leitfad. *Z Gastroenterol.* 2004; 42: 1256-1263
169. Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis.* 1999; 5: 79-84
170. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1998; 114: 1143-1150
171. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117: 244-279
172. Tsianos EV, Masalas CN, Merkouropoulos M, Dalekos GN, Logan RF. Incidence of inflammatory bowel disease in north west Greece: Rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut.* 1994; 35: 369-372
173. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut.* 1988; 29: 990-996
174. Tysk C, Riedesel H, Lindberg E, Panzini B, Podolsky K, Järnerot G. Colonic glykoproteins in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1991; 100: 419-423
175. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, van Montfrans C, Hommes DW, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1774-1785
176. Van Dullemen HM, Van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumour necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology.* 1995; 109: 129-135
177. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Asche G van, Noman M, Belaiche J, De Vos M, Gossum A van, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'haens G, Rutgeerts P; Belgian group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002a; 97: 2357-2363
178. Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum, Belaiche J, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Vlietinck R, Merlin F, Zouali H, Thomas G, Colombel JF, Hugot JP. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002b; 123: 106-111
179. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Nørregaard P, Grønbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: Increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 1147-1152
180. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, Herrlinger KR, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schröder JM, Bevins CL, Fellermann K, Stange EF. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut.* 2004; 53: 1658-1664
181. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, Shen B, Schaeffeler E, Schwab M, Linzmeier R, Feathers RW, Chu H, Lima H Jr, Fellermann K, Ganz T, Stange EF, Bevins CL. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 18129-18134

182. Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, Waldhöer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet*. 1993; 341: 1437-1439
183. Zeissig S, Bergann T, Fromm A, Bojarski C, Heller F, Guenther U, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Altered ENaC expression leads to impaired sodium absorption in the noninflamed intestine in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1436-1447
184. Zeissig S, Bürgel N, Günzel D, Richter J, Mankertz J, Wahnschaffe U, Kroesen AJ, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007; 56: 61-72

8. Anhang

8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis:

- Abb. 4.1.1** Aufteilung der Patienten in verschiedene Altersgruppen.
Abb. 4.1.2 Verteilung der 48 Patienten in verschiedene BMI-Gruppen.
Abb. 4.1.3 Verteilung der 48 Patienten mit MC auf die Indikationen.
Abb. 4.1.4 Die unterschiedlichen Befallsmuster der 48 Patienten.
Abb. 4.2.1 Dauer der Infliximabtherapie in Monaten.
Abb. 4.2.2 Kumulative Infliximabdosis der einzelnen Patienten mit MC.
Abb. 4.2.3 Prozentuales Ansprechen auf Infliximab zu den verschiedenen Zeitpunkten.
Abb. 4.2.4 Prozentuales Ansprechen unterteilt in Remission und klinische Besserung.
Abb. 4.2.5 Remissionsraten nach dreimonatiger Infliximabtherapie mit und ohne Azathioprin.
Abb. 4.2.6 Häufigkeiten des Auftretens von Nebenwirkungen der Infliximabtherapie.
Abb. 4.2.7 Veränderung der Steroiddosis sechs Monate vor/nach Beginn der Infliximabtherapie.
- Tab. 1.5.1** Symptome des MC bei Erstmanifestation.
Tab. 1.5.2 Häufigkeit der Lokalisation bei MC.
Tab. 1.5.3 Crohn´s Disease Activity Index (CDAI).
Tab. 1.6.1 Autoantikörper bei CED.
Tab. 4.2.1 Verteilung der 446 Infliximabinfusionen auf die 48 Patienten.
Tab. 4.2.2 Ansprechraten der Patienten auf Infliximab zu verschiedenen Zeitpunkten.
Tab. 4.2.3 Ansprechen der verschiedenen Fisteltypen auf Infliximab.
Tab. 4.2.4 Remissionsraten der Infliximabpatienten abhängig von der Verlaufsform.
Tab. 4.2.5 Zusammenfassung der akuten Infusionsreaktionen.
Tab. 4.2.6 Zusammenfassung der verzögerten Infusionsreaktionen.

8.2 Fragebogen:

Name:

Vorname

Adresse:

Hausarzt:

Geschlecht:

Größe:

Gewicht:

BMI:

Diagnose:

Erkrankungsbeginn:

Erkrankungsdauer:

Befallsmuster:

Verlaufsform:

Fisteltyp:

sonstige Komplikationen (Abszesse, Fissuren, Stenosen):

Extraintestinale Komplikationen:

Bisherige Operationen:

Begleiterkrankungen:

Aktuelle Medikation:

Bisherige Medikation:

Begleitmedikation:

Allergien:

Indikation zur Infliximabtherapie:

Anzahl der Infliximabinfusionen:

Infliximabdosis:

Intervall:

Verlauf der Infliximabtherapie:

Laborwerte:

CDAI vor Therapiebeginn:

CDAI während Therapie:

Unverträglichkeitsreaktionen:

Grund des Therapieabbruchs:

Krankenhausaufenthalte:

8.4 Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Professor Dr. med. Jörg Emmrich, leitender Oberarzt der Abteilung für Gastroenterologie im Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock. Ich möchte ihm dafür danken, dass ich die vorliegende Arbeit in seiner Abteilung durchführen durfte und, dass er mir bei Fragen und Problemen stets zur Seite stand. Ich danke ihm auch für die Unterstützung im Rahmen meiner ersten Kongressbeiträge.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Angela Schumacher für ihre freundliche Hilfsbereitschaft bei logistischen Fragestellungen.

Großer Dank gilt auch Frau Helga Krentz vom Institut für Biometrie der Universität Rostock für ihre kompetente Unterstützung bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit.

Ich danke den Schwestern der gastroenterologischen Ambulanz für ihre Hilfsbereitschaft.

Frank Schwandner und Hans Wieland danke ich für die Ermutigung und Aufheiterung, die nur wirklich gute Freunde erbringen können.

Meinen Geschwistern Anuschka, Karolin und Nikolaus danke ich für das Motivieren.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mich stets mit ihrer Liebe und Kraft unterstützt und vorangetrieben haben.

8.5 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt habe und mir darüber hinaus keine weitere Hilfe zuteil geworden ist.

Ich versichere, dass ich bei der Anfertigung der Dissertation keine anderen als die in der Arbeit genannten Hilfsmittel benutzt habe.

Rostock, den 08.01.2010

8.6 Thesen zur Dissertation:

1. Der Morbus Crohn (MC) ist ein chronisch-entzündlicher Prozess, der durch eine transmurale Entzündung mit potentielltem Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes charakterisiert ist.
2. Die Ätiologie der CED ist weiter unklar und eine kausale Therapie deshalb bisher nicht möglich. In der Pathogenese werden sowohl genetische Ursachen als auch Umweltfaktoren und immunologische Prozesse diskutiert.
3. TNF- α gehört zu den am besten untersuchten Zytokinen bei MC und liegt in einer membrangebundenen (mTNF- α) und einer löslichen Form (sTNF- α) vor. Seine zentrale Rolle in der Pathogenese des MC ist gut belegt.
4. Infliximab ist ein chimärer Anti-TNF- α -Antikörper (25% muriner Anteil), der sezerniertes und membranständiges TNF- α bindet und neutralisiert. Die Bindung von membranständigem TNF- α führt zur Apoptose von Mono- und Lymphozyten.
5. Infliximab ist in Deutschland zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven MC bei Patienten zugelassen, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glucocorticoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Außerdem besteht die Zulassung zur Behandlung des aktiven MC mit Fistelbildung.
6. Die empfohlene Dosis von Infliximab entspricht 5mg/kg KG i.v. alle acht Wochen. Eine Remission kann durch eine einmalige Gabe oder durch Wiederholung in Woche zwei und sechs induziert werden.
7. Als Kontraindikation für eine Infliximabtherapie gilt eine aktive oder latente Tuberkulose. Diese muss vor Therapiebeginn durch einen Mendel-Mantoux-Test sowie eine Röntgen-Thoraxaufnahme ausgeschlossen werden. Des Weiteren ist Infliximab bei Sepsis, Abszessen, opportunistischen Infektionen und bei einer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) kontraindiziert.

8. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen sowohl akute (<48h), als auch Infusionsreaktionen vom „Verzögerten Typ“ (>48h). Durch die therapeutisch beabsichtigte Immunsuppression werden Infektionen begünstigt. Ein gehäuftes Auftreten von Neoplasien unter Infliximab wird vermutet, muss aber noch in Langzeitstudien untersucht werden.

9. Ziel der Arbeit war es, durch eine retrospektive Analyse (1999-2007) der Infliximabtherapie bei Morbus Crohn, die Effektivität und Verträglichkeit sowie prognoserelevante Faktoren zu evaluieren.

10. Die Evaluation der Effektivität erfolgte mittels des Crohn's Disease Activity Index (CDAI), wobei eine Remission als CDAI <150 Punkte, eine klinische Besserung als Reduktion des CDAI um mindestens 70 Punkte definiert wurde.

11. Von den 48 Patienten waren 29 weiblichen und 19 männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 36,7 Jahre, die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 8,4 Jahre. 14 Patienten waren bereits voroperiert und 34 Patienten zeigten extraintestinale Manifestationen.

12. Die retrospektive Analyse bezog sich auf den Zeitraum vom 01.09.1999 – 01.01.2007. Insgesamt erhielten die 48 Patienten 446 Infusionen bei einem durchschnittlichen Applikationsintervall von neun Wochen (Median 7,5).

13. Nach vier Wochen wiesen 38 von 42 Patienten (90,5%) ein Ansprechen in Form von klinischer Besserung oder gar Remission auf. 21 Patienten (50%) zeigten eine Remission und 17 Patienten (40,5%) erfuhren eine klinische Besserung. Nach drei Monaten zeigte sich eine Ansprechrate von 83,3%. Darunter waren 24 Patienten (57,1%) in Remission und elf Patienten (26,2%) zeigten eine klinische Besserung. Nach einer Behandlungsdauer von einem Jahr befanden sich noch 25 Patienten (59,5%) in Remission. Nach zwei Jahren lag bei 18 von 42 Patienten (42,9%) eine Remission vor.

14. Insgesamt war die Indikation zur Fisteltherapie mit Infliximab bei 19 Patienten gegeben. Innerhalb der ersten drei Monate zeigten neun Patienten (47,4%) einen vollständigen Verschluss der Fisteln. Bei sechs Patienten (31,6%) führte die Therapie zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik. Bei vier Patienten (21,1%) konnte keine eindeutige Verbesserung erreicht werden.

15. Bei sieben (14,6%) Patienten trat eine akute Infusionsreaktion und bei acht (16,7%) Patienten eine verzögerte Infusionsreaktion auf. Unspezifische Nebenwirkungen zeigten sich bei 13 (27,1%) Patienten. 20 Patienten äußerten keine (41,6%) Nebenwirkungen.

16. Bei 23 (48%) Patienten wurde im Laufe der Zeit die Infliximabtherapie abgebrochen. Der Abbruch erfolgte bei elf (22,9%) Patienten aufgrund von Unverträglichkeit, bei drei (6,3%) wegen eines Wirkungsverlustes und bei weiteren drei (6,3%) aufgrund von Wirkungslosigkeit. Bei zwei (4,2%) Patienten erfolgte der Therapieabbruch auf eigenen Wunsch und vier (8,3%) Patienten wurden operationspflichtig.

17. Eine Reduktion der Steroiddosis konnte bei 35 Patienten (72,9%) erreicht werden. Unverändert blieb die Dosis bei acht Patienten (16,7%) und bei fünf Patienten (10,4%) kam es zu einer Dosissteigerung. Der Mittelwert der Glucocorticoidreduktion lag bei 2,7g pro Patient. Die Differenz zwischen Steroidverbrauch sechs Monate vor und nach begonnener Infliximabtherapie war signifikant ($p=0,001$).

18. Patienten mit Azathioprin als Begleitmedikation zeigten nach drei Monaten ein signifikant ($p=0,012$) und nach 24 Monaten ein tendenziell besseres Ansprechen auf Infliximab. Patienten ohne vorherige chirurgische Resektion, mit isolierter luminaler Aktivität sowie Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer sprachen tendenziell besser an.

19. Der kumulative Vergleich stationärer Aufenthalte von 31 Patienten vor und nach Beginn der Infliximabtherapie zeigte 33 stationäre Aufenthalte ein Jahr vor und 13 stationäre Aufenthalte ein Jahr nach Therapiebeginn, was einem signifikantem

Unterschied ($p=0,019$) entsprach. Eine Reduktion war bei 15 von 31 (48%) Patienten möglich.

20. Bei der retrospektiven Analyse konnten höhere Remissionsraten mit Infliximab im Krankheitsverlauf des Morbus Crohn als bei den großen klinischen Studien festgestellt werden. Dies ist auf eine sichere Diagnose und eine korrekte Indikation der Therapie zurückzuführen.

21. Insgesamt liegt bei Infliximab eine gute Effektivität sowohl bei chronisch-aktivem luminalen, als auch bei fistulierendem Morbus Crohn vor.

22. Die hohe Rate an Nebenwirkungen und die fehlenden Daten zu Langzeitfolgen nach der Gabe von Infliximab müssen bei der Patientenaufklärung bedacht werden.