

Aus der Klinik II  
des Zentrums für Innere Medizin  
der Universität Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. E. Reisinger)

**Therapie der chronisch aktiven  
Colitis ulcerosa  
mit der  
Granulozyten-, Monozyten-  
Apherese**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Bernhard Friemel,  
geb. am 28. August 1976  
in Rostock.

Rostock 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter: 1. Prof. Dr. J. Emmrich, Uni Rostock  
2. Prof. Dr. St. Mitzner, Uni Rostock  
3. Prof. Dr. M. Raithel, Uni Erlangen

eingereicht: 31. Mai 2010

Datum der Promotion: 06. April 2011

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einführung	- 5 -
2	Ziel und Aufgabenstellung	- 5 -
3	Das Krankheitsbild der Colitis ulcerosa	- 5 -
3.1	Epidemiologie	- 6 -
3.2	Pathogenese	- 7 -
3.3	Klinische Symptomatik	- 8 -
3.3.1	Verlaufsformen	- 10 -
3.3.2	Extraintestinale Symptomatik	- 11 -
3.4	Diagnostik	- 12 -
3.4.1	Labordiagnostik	- 12 -
3.4.2	Bildgebung / Endoskopie	- 14 -
3.4.3	Histomorphologie	- 15 -
3.5	Therapie	- 16 -
3.5.1	Medikamentöse Therapie	- 16 -
3.5.1.1	Therapie des akuten Schubes	- 17 -
3.5.1.2	Remissionserhaltende Therapie	- 18 -
3.5.1.3	Immunsuppressiva	- 18 -
3.5.2	Operative Therapie	- 19 -
4	Methoden	- 19 -
4.1	Grundlagen der Apheresebehandlung	- 20 -
4.1.1	Adacolumn <sup>®</sup> – Aufbau der Adsorbersäule	- 21 -
4.1.2	Behandlungsablauf	- 22 -
4.2	Patienten	- 25 -
4.2.1	Gruppeneinteilung	- 25 -
4.2.2	Datenauswertung	- 26 -
5	Ergebnisse	- 27 -
5.1	Remissionsinduktion mit der Granulozyten-, Monozyten-Apherese	- 27 -
5.2	Remissionsdauer bei Granulozyten-, Monozyten-Apherese	- 27 -
5.3	Vergleich von Patienten mit und ohne Remission nach Apherese	- 29 -
5.3.1	Vergleich von Alter, Erkrankungsdauer, Aktivitätsindex und Befallsmuster	- 29 -
5.3.2	Vergleich der Laborwerte	- 32 -
5.4	Vergleich von Patienten mit Remission kürzer und länger als 5 Monate	- 37 -
5.5	Therapiekombinationen	- 43 -

5.5.1	Kombination mit Prednisolon in einer täglichen Dosis über 30 mg	- 43 -
5.5.2	Kombination mit Azathioprin	- 45 -
5.5.3	Kombination mit Tacrolimus	- 46 -
5.6	Kasuistiken	- 46 -
5.6.1	Intraindividualvergleich Prednisolon > 30 mg vs. ≤ 30 mg	- 47 -
5.6.2	Kasuistiken	- 47 -
6	Diskussion	- 51 -
6.1	Wirkungsweise des Adacolumn®-Systems:	- 51 -
6.2	Remissions-Induktion	- 52 -
6.3	Prognoseparameter für eine Remission nach der Leukozytenapherese	- 53 -
6.4	Remissionsdauer	- 54 -
6.5	Thearpiekombinationen	- 58 -
6.5.1	Prednisolon und GM-Apherese	- 58 -
6.5.2	Prednisolon, Azathioprin und GM-Apherese	- 59 -
6.5.3	Azathioprin und GM-Apherese	- 59 -
6.5.4	Tacrolimus und GM-Apherese	- 60 -
6.6	Kasuistiken	- 60 -
6.6.1	Kasuistik I	- 61 -
6.6.2	Kasuistik II	- 61 -
6.6.3	Kasuistik III	- 62 -
6.6.4	Kasuistik IV	- 63 -
6.6.5	Kasuistik V	- 63 -
7	Zusammenfassung	- 64 -
8	Literaturverzeichnis	- 66 -
9	Tabellenverzeichnis	- 81 -
10	Abbildungsverzeichnis	- 82 -
11	Adressverzeichnis	- 82 -
12	Anhang	- 83 -
12.1	Lebenslauf	- 83 -
12.2	Ehrenwörtliche Erklärung	- 84 -
12.3	Danksagung	- 85 -
12.4	Thesen	- 86 -

## **1 Einführung**

Die Colitis ulcerosa als eine Form der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist bedingt durch Störungen der intestinalen Immunregulation. Die zellulären Vorgänge sind zum großen Teil detailliert untersucht worden [26, 43, 156]. Die Therapie stützt sich auf den lokalen und systemischen Einsatz antientzündlich wirksamer und / oder immunsupprimierender Medikamente (z.B. Sulfasalazin, Prednisolon, Azathioprin). Bei schweren medikamentös nicht beeinflussbaren Verläufen bis hin zum lebensbedrohlichen toxischen Megakolon muss eine Dickdarmresektion mit Anlage eines ileoanalen Pouches durchgeführt werden. Gelingt dies nicht oder treten Komplikationen auf, resultiert dauerhaft ein Anus praeter. Zahlreiche neue Therapiestrategien werden gegenwärtig diskutiert und im Rahmen klinischer Studien erprobt. Dazu zählt die bereits bei verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzte Apheresetherapie. Speziell zur der Leukozytenapherese liegen Erfahrungen im Einsatz bei Patienten mit Colitis ulcerosa vor [5, 87, 177].

## **2 Ziel und Aufgabenstellung**

In Form einer retrospektiven Analyse sollte das Therapieverfahren der Leukozytenapherese zur Behandlung der Colitis ulcerosa an entsprechend erkrankten Patienten hinsichtlich seiner remissionsinduzierenden bzw. remissionserhaltenden Wirkung untersucht werden.

Die über einen Auswertungszeitraum von 52 Monaten gewonnenen Daten wurden hinsichtlich möglicher Kriterien, die mit einem therapeutischen Erfolg assoziiert sein könnten, untersucht. Ziel war es, die Effektivität und die erwirkte Remissionsdauer bei diesem Verfahren zu beschreiben. Darüberhinaus sollte die Arbeit als Planungsgrundlage für weitere prospektive Untersuchungen dienen.

## **3 Das Krankheitsbild der Colitis ulcerosa**

Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronische Entzündung der Kolonmukosa. Sie breitet sich kontinuierlich vom Rektum, direkt oberhalb des Anlringes, unterschiedlich weit nach kranial aus und kann auch das gesamte Kolon befallen. Je nach Ausdehnung spricht man von Proktitis, Proktosigmoiditis, Linksseitenkolitis oder Pankolitis. Liegt eine Pankolitis vor, ist häufig das terminale Ileum mit betroffen; man spricht dann von „Back-Wash-Ileitis“.

### 3.1 Epidemiologie

In Deutschland kommt die Colitis ulcerosa mit einer mittleren Inzidenz von 5/100.000 pro Jahr vor. Männer sind im Vergleich zu Frauen geringfügig häufiger betroffen; beim Morbus Crohn liegt das umgekehrte Verhältnis vor. Die Angaben über die Inzidenz variieren, wobei sowohl verschiedene Zeiträume als auch Regionen untersucht worden sind [13, 23, 28, 203]. Variationen im Vergleich der Inzidenzen finden sich ebenfalls bei einem europaweiten Vergleich. Eine in den 80er Jahren durchgeführte Erhebung, an der 20 europäische Zentren beteiligt waren, belegt dies. Allerdings zeigte sie kein klares regionales Gefälle [178]. Die Inzidenzangaben schwankten zwischen 2 und 25/100.000. Die hierfür zugrundeliegenden Daten unterliegen erheblichen Erfassungsproblemen. So wurden beispielsweise in einigen Arbeiten die Proktitisfälle nicht berücksichtigt [28, 203]. Aus den USA liegen verschiedene Arbeiten vor, die nicht immer mit europäischen Erhebungen verglichen werden können, da einzelne Arbeiten lediglich Krankenhausentlassungsdaten und Sterbestatistiken von Rentenempfängern analysierten. Die Inzidenz für Nordamerika wird mit Werten zwischen 7,6 und 14,3/100.000 angegeben. Der Wert liegt damit deutlich höher als in Europa oder der Bundesrepublik. Asiatische Übersichtsarbeiten beziffern die Inzidenz auf ca. 2,0/100.000 (Japan und Korea) [226].

In der Bundesrepublik Deutschland sind etwa 320.000 Einwohner an der Colitis ulcerosa erkrankt. Dies entspricht einer Prävalenz von 390/100.000 Einwohnern [14, 24]. Prävalenz und Inzidenz nahmen in den industrialisierten Regionen Mitteleuropas in den letzten Jahren stetig zu. Zusammenfassend findet man eine höhere Inzidenz der Colitis ulcerosa in westlichen Wohlstandsgesellschaften.

Trotz der Fülle von Studien sind keine sicheren Aussagen zur Ursache dieser Erscheinung möglich. Insbesondere Diätfaktoren lassen sich kaum sicher erfassen. Allerdings wird die in ländlichen Regionen geringere Inzidenz auf verschiedene mit der urbanen Lebensweise assoziierte Faktoren wie Ernährung oder Wohndichte sowie ausgewogene Hygienemaßnahmen zurückgeführt [11]. Infolge einer retrospektiven Untersuchung von Ekbohm [31] an schwedischen jugendlichen Colitis-Patienten wurde ein Modell geprägt, welches der frühen Kindheit eine wesentliche Rolle in der Entwicklung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zuschreibt. Bei der in jener Phase der Kindheit ablaufenden Prägung der Immunabwehr bei genetisch prädisponierten Personen kommt es nach diesem Modell unter dem Einfluss später hinzukommender exogener Faktoren zur Manifestation der Erkrankung. Das geringere Risiko für die Entwicklung einer Colitis ulcerosa, wenn im Kindes- und Jugendalter eine Appendektomie durchgeführt wurde, unterstützt diese These [89].

### 3.2 Pathogenese

Die Darmschleimhaut als Kontaktfläche zur Umwelt bzw. zu exogenen Substanzen muss Resorptions- aber auch Abwehrfunktionen übernehmen. Pathogene Strukturen müssen als solche behandelt werden. Die Darmflora und Nährstoffe sollen toleriert werden. Daher stellt der Darm ein wichtiges immunologisch aktives Organ (GALT = gut associated lymphoreticular tissue) dar. Die klinische Manifestation der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist Folge eines gestörten Gleichgewichtes zwischen Wirt und Umwelt an der mucosalen Grenzfläche des Intestinums.

Die genaue Ätiologie ist nicht bekannt. Letztlich gilt eine komplexe Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren verschiedenster Art als gesichert. In den letzten 10 Jahren gelang es, Krankheitsgene, die mit dem Auftreten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind, zu lokalisieren. Man verglich erkrankte Geschwisterpaare und analysierte Kopplungsregionen. Die Chromosomen 16 (NOD2-Gen)[22, 71], 12 [22, 158], 5 [144] und 6 [54, 158] sind mit hoher statistischer Sicherheit als mit dem Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen assoziiert identifiziert worden. Allerdings ist das Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung nicht generell mit den beschriebenen Mutationen verbunden. Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind auch genetische Varianten beispielsweise im Chromosom 16 die Ursache für das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf immunmodulatorische Therapien.

Eine pathologische Aktivierung des mucosalen Immunsystems ist die Ursache der Entzündung. Zu den wichtigsten zellulären und humoralen Komponenten zählen die antigenpräsentierenden Zellen und die T-Zellen (bei der Colitis ulcerosa v.a. die Th<sup>2</sup>-Zellen) mit den produzierten Zytokinen (IL-12, IL-18, IL-6 und TNF $\alpha$  [70, 122, 212, 218]).

Eine vermehrte Makrophagenaktivität äußert sich in vermehrter Bildung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$ , welche die T-Zell-Aktivität stimulieren. Diese von den Makrophagen gebildeten Zytokine zeigen spezifisch pathologisch veränderte Expressionsmuster auf mRNA- und Proteinebene. Häufig sind bei der Colitis ulcerosa die entzündeten Darmabschnitte (im Gegensatz zu den nicht entzündeten) durch eine höhere Konzentration von IL-1, IL-6 und IL-8 gekennzeichnet (während beim Morbus Crohn dies auch nicht-entzündete Abschnitte betrifft) [185]. Außerdem charakteristisch für die erhöhte Makrophagen-/Monozyten-Aktivität ist die vermehrte lokale Synthese von Proteasen, Stickoxiden, Sauerstoffradikalen und Leukotrienen, wodurch die Gewebsschädigung unterhalten wird.

Bei einem akuten Schub der Entzündung, sowohl der Colitis ulcerosa als auch des Morbus Crohn, findet sich eine erhöhte epitheliale Permeabilität für Makromoleküle. Dies wird als Folge der durch die zuvor erwähnten Mechanismen ausgelösten Entzündung gesehen [220].

Die Nachweisbarkeit der Autoantikörper pANCA (perinucleäre Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper) findet sich in mindestens 70 % der Fälle von Colitis ulcerosa bzw. therapieresistenter Proctitis oder chronischer Pouchitis. Bei Untersuchungen Verwandter 1. Grades ohne Kolitis lag der Anteil positiver pANCA-Nachweise im einstelligen Bereich. Da eine Kreuzreaktivität der pANCA mit bakteriellen Antigenen nachgewiesen wurde, könnte auch eine Alloimmunisierung bei entsprechender bakterieller Infektion mit Kreuzreaktivität durch molekulares Mimikry von körperfremden und körpereigenen Antigenen die Ursache für die Antikörperbildung sein. Nachgewiesene Antigene der pANCA fanden sich in Biopsien aus Kolonschleimhaut (zytoplasmatisches Antigen aus Mastzellen), Ziliarkörpern des Auges, retinalen Ganglienzellen, Augenepithel, Haut, Gallengang und Gelenken. Diese Lokalisationen gehen einher mit dem intra- und extraintestinalen Manifestationsmuster der klinischen Symptome bei der Colitis ulcerosa [27]. Es liegt also offenbar ein Toleranzverlust gegenüber natürlichen Darmstrukturen vor.

Die bisherigen Erkenntnisse über den zellulären und molekularen Pathomechanismus werden derzeit für therapeutische Ansätze genutzt. Bei gegenwärtig noch vielen unklaren Zusammenhängen sind auch therapeutische Strategien unsicher, viele Pilotstudien laufen zurzeit. Letztlich ist auch der Wirkansatz der dieser Arbeit zugrunde liegenden Apheresetherapie aus den zuvor genannten Zusammenhängen ableitbar.

Zunehmend wird eine primär gestörte Barrierefunktion im Bereich der Darmschleimhaut als begünstigend diskutiert [40]. Sartor publizierte 2008 eine detaillierte und umfassende Beschreibung mikrobiologischer Interaktionen und dysfunktionaler Zusammenhänge bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [156]. Das Fehlen epithelialer antimikrobieller Peptide (Defensine) spielt hierbei eine wesentliche Rolle. Durch vermehrtes Einwandern von Bakterien mit Persistenz in epithelialen Zellen und Macrophagen kommt es zur Interleukin-Sekretion (insbes. IL-12, IL-23, IL-6 und TNF), welche eine T-Zell-vermittelte (Th1/Th2) chronische Gewebsschädigung und Epithelstörung bedingt. Daraus entwickelt sich ein Circulus vitiosus.

### **3.3 Klinische Symptomatik**

Die Colitis ulcerosa ist eine Erkrankung der Kolonmukosa im Gegensatz zu dem alle Darmwandschichten befallenden Morbus Crohn. Durch die Zerstörung der Schleimhaut können

sich Blut, Schleim und Eiter dem Stuhl beimengen; die blutige, ggf. blutig-schleimig-eitrige Diarrhö gilt daher als Leitsymptom der Erkrankung. Fehlt blutiger Durchfall, muss die Diagnose der Colitis ulcerosa in Zweifel gezogen und überprüft werden [36, 77, 113, 134].

Bei der Proktitis oder Proktosigmoiditis wird frisches Blut, evtl. zusammen mit Schleim, abgesetzt. Auch eine spastische Obstipation kann resultieren [109]. Bei Ausdehnung der Erkrankung über die linke Kolonflexur hinaus findet sich dann der Stuhl durchmischt mit Blut. Bei ausgedehntem Befall treten dann auch vorher Durchfälle unterschiedlicher Frequenz auf; in Berichten der Patienten geht es von 3 bis 4 Stuhlentleerungen pro Tag bis hin zu 1- bis 2-stündlichen Toilettengängen mit Stuhlabgang. Meistens empfinden die Patienten einen Drang zur Defäkation, wobei dieser Drang oft im Gegensatz zu der geringen Menge von entleertem Blut oder Schleim steht. Gegenüber anderen funktionellen Störungen kommt es bei der Colitis ulcerosa auch zu nächtlichen Stuhlentleerungen; manche Patienten klagen über ständigen Stuhldrang und haben konstant das Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung [113].

Häufig werden Abdominalschmerzen geklagt, die im Unterbauch lokalisiert sind. Während der Schmerzattacken, die oft einen kolikartigen Charakter aufweisen (Tenesmen), besteht der Drang zur Defäkation; nach der Stuhlentleerung flauen die Schmerzen ab. In fortgeschrittenem Krankheitsstadium – morphologisch dem starren, aufgrund verminderter bzw. aufgehobener Haustrierung einem Fahrradschlauch ähnelnden Kolonrahmen entsprechend – lassen die Schmerzen oft nach, da die Reaktion auf die gastrokolischen Reflexe mit Defäkationszwang und verstärkter Kolonmotilität abgeschwächt ist. In diesen Stadien kann es zu ungewollten Stuhl-, Blut- oder Schleimabgängen kommen, was von den betroffenen Patienten als sehr quälend empfunden wird. Essentiell wird für sie im Alltag das Vorhandensein schnell erreichbarer Toiletten [36, 138].

Bei schweren Krankheitsverläufen können systemische Krankheitssymptome beobachtet werden. So fehlt den schwerkranken Patienten oft jeglicher Appetit, sie sind müde und leistungsgemindert. Ein zusätzlicher Eiweißverlust über die entzündete Darmschleimhaut kann zu erheblicher Gewichtsabnahme und Hypoalbuminämie führen. Der Ernährungszustand der Patienten kann deutlich reduziert sein. Eine klinisch auffällige Hautblässe als Ausdruck der Anämie wird bei schweren Verläufen gesehen. Gefährlich zu übersehen ist die Dehydratation, die nicht selten ausgeprägter ist, als klinisch vermutet. Andererseits machen manche Patienten mit ausgeprägter Colitis ulcerosa mitunter einen auf den ersten Blick täuschend gesunden Eindruck [36, 77, 113, 138].

### 3.3.1 Verlaufsformen

Es gibt Publikationen zu unterschiedlichen Verläufen, in denen das chronisch rezidivierende Auftreten mit verschieden langen asymptomatischen bzw. symptomarmen Intervallen von wenigen Monaten bis mehreren Jahren beschrieben wurde. Auch werden Verläufe benannt, bei denen lediglich ein isolierter Schub als Colitis ulcerosa diagnostiziert worden war und kein weiteres Auftreten beobachtet wurde [63]. Meist treten die Schübe unvorhersehbar auf, können wochen- oder monatelang andauern und in einen chronisch aktiven Verlauf übergehen. Etwa 80% der Patienten erleiden solche intermittierenden Schübe einer Kolitis [77]. Patienten mit ausgedehntem Kolonbefall erleiden häufiger schwere Kolitisschübe und müssen häufiger kolektomiert werden als Patienten mit geringer ausgeprägtem Kolonbefall. 10 bis 15% zeigen einen kontinuierlichen chronischen Verlauf; ein nur geringer Teil der Patienten erleidet eine schwere erste Attacke, die eine Notfallkolektomie erforderlich macht [77].

Die Häufigkeit einer infektiösen Ursache der Schubsymptomatik bei der Colitis ulcerosa ist nicht bekannt. Nach Infektionen mit darmpathogenen Bakterien oder Viren wurden akute Schübe bzw. der akute Krankheitsbeginn einer Colitis ulcerosa beobachtet [35]. Ob diesen Erregern tatsächlich eine ätiopathogenetische Bedeutung zukommt und wie häufig ko-existente Darminfektionen auftreten, ist derzeit unklar. Typisch für die Colitis ulcerosa ist eher der schleichende Beginn mit abdominalem Unwohlsein, Durchfällen, Appetitlosigkeit und langsamem Gewichtsverlust.

Die fulminante Colitis ulcerosa ist definiert als schwerer akuter Schub mit systemischer Beteiligung wie Fieber und Anämie. Entscheidende Symptome der fulminanten Form sind blutige Diarrhö häufiger als zehnmal täglich, häufig Fieber oberhalb von 38,5°C und ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand wie auch die Gewichtsabnahme. Wichtig weiterhin sind Labor- und radiologische Befunde (siehe Kap. 3.4.1 und 3.4.2). Klinisch können ein Subileus/Ileus und eine peritoneale Reizung bestehen. Jedoch schließt ein Fehlen eines oder mehrerer der oben genannten Befunde das Vorliegen eines fulminanten Schubes nicht aus [182].

Der medikamenten-therapierefraktäre fulminante Schub und das toxische Megakolon stellen neben der anhaltenden intestinalen Blutung eine dringliche Indikation zur Kolektomie dar. Eine der schwersten Komplikationen überhaupt ist die vom toxischen Megakolon ausgehende gedeckte oder freie Perforation in die Bauchhöhle, in das Retroperitoneum oder den Beckenboden. In diesem Fall besteht dann die Indikation zur sofortigen Notfall-Operation [182].

In etwa 50% der Fälle geht der Perforation kein Megakolon voraus. Die klinische Symptomatik kann durch eine bestehende Steroidtherapie oder Immunsuppression maskiert sein.

Beim chronisch-aktiven Verlauf wird der akute Verlauf durch eine medikamentöse Therapie zwar gebessert, aber keine vollständige und dauerhafte Remission erreicht. Dauerhafte Remission bedeutet per definitionem weniger als zwei Rezidive jährlich. Oft ergibt sich die Notwendigkeit einer dauerhaften Glukokortikosteroidgabe (Steroidabhängigkeit) zur Erreichung der Remission oder es besteht sogar Steroidresistenz. Man spricht von Remission der Kolitis, wenn kein Durchfall mit mehr als 3 Stuhlgängen pro Tag, kein sichtbares Blut im Stuhl und keine durch die Colitis ulcerosa bedingten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden vorliegen [182].

Problematisch, da kaum prospektiv kalkulierbar, ist das deutlich erhöhte Risiko für die Ausbildung eines Kolonkarzinoms. Die hierzu vorliegenden Daten unterliegen häufig einem Überschätzungsfehler, da es sich meistens um Daten aus spezialisierten Zuweisungszentren handelt. Eine kanadische Arbeitsgruppe hat Ende der 90er Jahre etwa 2700 Kolitis-Patienten mit einer ähnlichen gesunden Kohorte hinsichtlich des Auftretens des Kolonkarzinoms verglichen. Das relative Risiko war um 2,75 % erhöht [9]. Anders als beim Morbus Crohn sind Stenosen des Darmlumens bei der Colitis ulcerosa generell chirurgisch zu therapieren, da sich mit besonderer Häufigkeit hinter den Stenosen Malignome verbergen.

### **3.3.2 Extraintestinale Symptomatik**

Die extraintestinalen Manifestationen bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind entzündliche Veränderungen außerhalb des Gastrointestinaltrakts, bei denen aufgrund der klinischen Assoziation und/oder pathogenetischer Mechanismen ein Zusammenhang mit der entzündlichen Darmerkrankung besteht oder vermutet werden muss. Etwa die Hälfte der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zeigt zusätzlich extraintestinale Manifestationen ihrer Erkrankung [167].

Statistisch finden sich bei ca. 39% der Colitis-Ulcerosa-Patienten Arthralgien und Arthritiden [49], die damit die häufigste extraintestinale Manifestation darstellen. Leber- und Pankreasfunktionsstörungen (v.a. steatotische Veränderungen, Pericholangitis und primär sklerosierende Cholangitis) machen etwa 17% aus, gefolgt von den Hautveränderungen; hier sind in erster Linie das Erythema nodosum und das Pyoderma gangraenosum zu nennen. Perianale Läsionen (Fisteln 4,5 %, Fissuren 6,2 %, Abszesse 2,7 %, Ulcera 0,9 %) kommen erheblich seltener bei der Colitis ulcerosa als beim Morbus Crohn vor, werden jedoch in der Literatur mit einer Häufigkeit von insgesamt 13,3% (Morbus Crohn 43,7%) angegeben [49, 183]. Außerdem werden entzündliche Veränderungen im Bereich der Augen – v.a. Konjunktividen und Iritiden – beschrieben (ca. 10%) [25].

Weiterhin möglich sind pulmonale entzündliche Prozesse, die vorwiegend in Form einer reduzierten Diffusionskapazität oder bronchialen Hyperreagibilität in Erscheinung treten [180]. Nierenveränderungen finden sich relativ häufig, hier sah man proliferativ glomerulonephritische Histologien, welche bei Sektionen gewonnen wurden. In anderen Untersuchungen zeigten sich zusätzlich tubuläre Degenerationen [90]. Die interstitielle Nephritis kann evtl. auch als medikamenteninduziert interpretiert werden [112]. Die Erscheinungen der Amyloidose mit ihrer vordergründigen renalen Manifestation sind als Folge der chronischen Entzündungsprozesse ebenfalls zu nennen [50]. Ausdruck aller Nierenbeteiligungen sind vordergründig die laborchemisch auffälligen Abweichungen i.S. erhöhter Retentionsparameter und der renalen Eiweißverluste. Histologien wird man eher selten gewinnen; auch divergieren die in der Literatur zu findenden Angaben hinsichtlich postmortal gewonnener Materialien, weshalb eine genaue Angabe der Häufigkeiten bewusst vermieden wird [112].

Prinzipiell sind entzündliche Erscheinungen aller Organsysteme möglich. Nur die häufigsten sollten hier erwähnt werden. Die Therapie stützt sich primär auf Behandlung des Grundleidens (siehe hierzu Kap. 3.5), die meistens aufgrund pathogenetisch gleicher Genese auch die extraintestinale Symptomatik lindert. In fortgeschrittenen Stadien muß allerdings organspezifisch gehandelt werden. Allerdings verlaufen einige Erkrankungen, wie z.B. die primär sklerosierende Cholangitis unabhängig von der Aktivität der Colitis ulcerosa.

### **3.4 Diagnostik**

Bei der Klärung der Diagnose wird nach Ausschluss anderer gastrointestinaler Erkrankungen, insbesondere infektiöser Enteritiden, der Gedanke an eine chronisch entzündliche Genese der Symptomatik geäußert. Anschließend fällt die Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nicht immer leicht, mitunter wird die genaue Diagnoseformulierung erst im weiteren Krankheitsverlauf möglich.

#### **3.4.1 Labordiagnostik**

Leider gibt es kein einzelnes spezifisches Merkmal, welches die Diagnosesicherung aus dem Serum des Patienten erlaubt. Die Laborwerte müssen in Ergänzung zu klinischer Symptomatik, endoskopischen und histologischen Befunden gewertet werden und haben damit hinweisenden Charakter. Zunächst lassen sich Zeichen der Entzündung feststellen; im späteren Verlauf dienen die Laboruntersuchungen dann zur Abschätzung der Krankheitsaktivität und ihrer Auswirkungen auf den Gesamtorganismus.

In der Basisdiagnostik [34] findet sich beim schweren Verlauf regelmäßig ein Hb < 7 mmol/l. Die Blutsenkung ist auf über 50 mm in der ersten Stunde beschleunigt, eine Leukozytose von bis zu 15.000/ml liegt vor, das CRP beträgt 40 mg/l und mehr. Weiterhin kann ein Eiweißmangel mit Albuminwerten niedriger als 28 g/l bestehen [17].

Leichtere Verläufe sind häufig kaum serochemisch auffällig. Insbesondere die Thrombozytenzahl spiegelt bei einem Anstieg relativ oft eine Aktivitätszunahme wider und ist daher geeignet, Therapieverläufe zu kontrollieren, kann aber auch bei schweren Fällen im Normbereich liegen. Somit kann eine Normalisierung der Thrombozytenzahl, ausgehend von einer Thrombozytose, den Therapieerfolg anzeigen [34].

Die Bestimmung proinflammatorischer Zytokine beziehungsweise löslicher Rezeptoren für IL-2 oder des Tumornekrosefaktors bietet keinen relevanten Vorteil gegenüber der klassischen Entzündungsdiagnostik. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass völlig normale „Entzündungswerte“ einen chronisch entzündlichen Prozess keineswegs ausschließen. Besonders häufig findet sich genau diese Tatsache bei der ausschließlich auf die Mucosa beschränkten Colitis ulcerosa. Am sensibelsten reagiert hier noch die Blutsenkung, gefolgt vom C-reaktiven Protein [37], welches jedoch eher beim Morbus Crohn parallel zur Erkrankungsaktivität steigt [34, 123].

Die Durchfallsymptomatik, welche bei der chronisch entzündlichen Darmerkrankung im Gegensatz zur akuten erregerbedingten Enteritis nicht sofort einsetzt, sollte Anlass geben, eine mikrobiologische Untersuchung vorzunehmen. Differentialdiagnostisch sollten Yersinien, Campylobacter, pathogene Escherichia coli, Salmonellen, Shigellen, Clostridium-difficile-Toxin, Aeromonaden und Parasiten erfasst sein.

Hinsichtlich der Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn lassen sich Autoantikörperbestimmungen unterstützend hinzuziehen. So fand man, dass pANCA (perinucleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, gegen neutrophile Granulozyten gerichtet) vor allem bei der Colitis ulcerosa erhöht sind (siehe Kap. 3.2) [128]; gleiches gilt für Antikörper gegen intestinale Becherzellen. Im Gegensatz dazu sind erhöhte ASCA (Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae, gegen Zellmembranen von Hefen) [215] und PAP (Antikörper gegen Pankreasazinuszellen) [184] eher bei Morbus-Crohn-Patienten zu finden. Diese Nachweise allein genügen allenfalls zur Erhärtung eines Diagnoseverdachtes, der vielleicht endoskopisch-histologisch nicht ganz sicher zu formulieren ist; sind allein jedoch nicht beweisend [182].

### 3.4.2 Bildgebung / Endoskopie

Die Endoskopie des oberen (bis zum distalen Duodenum) und unteren (Rektum, Kolon, terminales Ileum) Verdauungstraktes stellt nach wie vor die unverzichtbare Basis für die Diagnostik chronisch entzündlicher Darmerkrankungen dar. Ergänzt wird die diagnostische Aussage durch die pathologisch-anatomische Begutachtung der entnommenen Biopsien. Neben der Differentialdiagnose zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa liefert die Endoskopie Informationen zum Befallsmuster und zum aktuellen Schweregrad der intestinalen Entzündung, zum Verlauf der Erkrankung und zum Ansprechen auf die Therapie. Sie belegt Rückfälle und kann im Überwachungsprogramm dazu beitragen, die Entwicklung eines Kolonkarzinoms bei der Colitis ulcerosa zumindest frühzeitig zu entdecken. Die Koloskopie ist auch in der akuten Phase der Colitis ulcerosa wichtig und in der Hand des erfahrenen Untersuchers nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate behaftet. Sie ist kontraindiziert bei einem septisch-toxischen Krankheitsbild [12, 182].

Die abdominelle Ultraschalluntersuchung kann Verdickungen der Darmwand, Einengungen und Dilatationen des Darmlumens, Konglomerattumoren, Abszesse und Phlegmonen, freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle, Fisteln, Veränderungen der Darmmotilität bei Ileus und – bei Anwendung der Duplexsonographie – auch entzündungsbedingte Hypervaskularisationen der Darmwand bzw. von Abszesswänden nachweisen [69, 165]. Somit ist dies das ideale nichtinvasive, ohne großen Aufwand auch am Krankenbett durchführbare und beliebig oft wiederholbare Verfahren ohne jede Strahlenbelastung. Es eignet sich besonders zur Verlaufsdokumentation und zum Aufspüren der oben genannten Komplikationen. Eine Abgrenzung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist sonomorphologisch möglich. Insgesamt ist der abdominelle Ultraschall eine wichtige Ergänzung zur endoskopischen Diagnostik.

Die Röntgendiagnostik spielt mittlerweile eine eher untergeordnete Rolle [131]. Die Aussagekraft ist aber v.a. bei den schweren Verläufen ausreichend hoch, um eine Rechtfertigung für weitere diagnostische Maßnahmen zu geben. So können sich in der Abdomenübersicht die Kolondilatationen bis hin zum toxischen Megakolon sowie die Überblähung des Dünndarmes finden. Auch ein Ileus oder ggf. freie Luft im Abdomen bei Darmperforation wären abgrenzbar.

Die röntgenologische Darstellung von Fistelverläufen mittels Kontrastmittelfüllung ist heute ebenfalls als Diagnostik der zweiten Wahl zu sehen. Weniger Komplikationen wie Sekundärinfektionen und ein größerer Informationsgewinn ergeben sich in diesen Fällen bei der Magnetresonanztomographie [143]. Insbesondere sind anatomische Strukturen im Bereich des

Beckenbodens in ihrer Beziehung zum häufig perianal endenden Fistelgang konventionell nicht darstellbar.

Die Domäne von Computertomographie und Magnetresonanztomographie ist die Darstellung extraintestinaler Veränderungen wie Fisteln, Abszesse oder Phlegmonen. Beide Verfahren werden daher in der Diagnostik der Colitis ulcerosa seltener angewendet.

### **3.4.3 Histomorphologie**

Die klinische Aktivität der jeweiligen chronischen Darmentzündung spiegelt sich typischerweise in dem histomorphologischen Bild wider. So unterscheidet man aktive Phasen von Rückbildungsphasen und inaktiven Stadien, welche jedoch auch zur gleichen Zeit nebeneinander zu finden sein können [135].

Bei der aktiven Colitis ulcerosa findet sich eine mukosal akzentuierte, kontinuierlich ausgebildete Entzündung der Kolorektalschleimhaut, welche die oberen Schichten der Submukosa miterfasst. Ein diffuses entzündliches Schleimhautinfiltrat aus Lymphozyten, Makrophagen, Mastzellen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten liegt vor, verstärkt in den basalen Mukosaschichten, charakteristischerweise einhergehend mit einer Vermehrung der Plasmazellen in diesem Bereich [124]. Basal akzentuierte lymphoide Aggregate bzw. Lymphfollikel gehören dazu. Hinzu kommt die gestörte Kryptenarchitektur mit nicht mehr parallel gestellten, teils irregulär verzweigten Krypten, die einen relativen Verlust an schleimbildenden Becherzellen aufweisen, häufig begleitet von Paneth-Zell-Metaplasien (Drüsenzellen mit typischer azidophiler Körnelung). Die Kryptenbasis ist von der Muscularis mucosae abgehoben, die Schleimhautoberfläche kann eine villiforme Textur annehmen. In der Regel findet sich eine Hyperämie mit Dilatation der kapillären Gefäße, einhergehend mit Stromaeinblutungen in der Mukosa. Die Entzündungsaktivität wird wesentlich durch das Ausmaß an Infiltration durch neutrophile Granulozyten und assoziierte Schleimhautblutungen reflektiert. Es bilden sich Kryptenabszesse, welche in multipler Form eine für die Colitis ulcerosa charakteristische Läsion darstellen. Im Zuge der destruierenden Epithelläsionen entwickeln sich Erosionen und Ulcerationen. Abhängig vom Nachweis derartiger Läsionen kann die Entzündungsaktivität in gebräuchliche Graduierungsschemata eingeteilt werden: inaktiv (mononukleäres Infiltrat), gering-mäßiggradig aktiv (mit Kryptenabszessen), hochgradig aktiv (mit Erosionen und Ulcerationen) [208].

Tritt eine klinische Besserung ein, findet sich mit einer gewissen Latenz von Wochen bis Monaten auch an der Schleimhaut die Rückbildungsphase der Colitis ulcerosa. Es kommt zu einer graduellen und in verschiedenen Kolonabschnitten häufig ungleichmäßigen Rückbildung

der Entzündungsinfiltrate, was zu einem diskontinuierlichen, segmentalen Erscheinungsbild und zu damit assoziierten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in der Befundeinordnung führen kann. Im Zuge der Reepithelialisierung erosiv-ulceröser Läsionen treten reaktive Zellveränderungen auf, wobei Charakteristika des Regenerationsepithels wie Kernvergrößerung mit prominenten Nukleoli, von Epitheldysplasien im Rahmen einer intraepithelialen Neoplasie abzugrenzen sind. Die Reduktion schleimbildender Becherzellen ist rückläufig [86].

Eine vollständige Zurückbildung der oben beschriebenen Befunde in Remissionsstadien der Colitis ulcerosa kann vorkommen; meist persistieren jedoch Restveränderungen im Sinne der Defektheilung. So findet sich bei der inaktiven oder ruhenden Colitis ulcerosa eine nach wie vor fassbare Irregularität der Kryptenarchitektur. Die Schleimhaut ist oft atrophisch abgeflacht mit zahlenmäßig reduzierten und verkürzten Krypten, die von der häufig verbreiterten und aufgesplitterten Lamina muscularis mucosae abgehoben sind. Die angrenzende Submucosa ist fibrosiert. Nach wie vor imponieren Paneth-Zell-Metaplasien, teilweise auch postentzündliche Schleimhautauffaltungen und Polypen. In fokaler Akzentuierung besteht ein leicht vermehrtes mononukleäres Infiltrat im Schleimhautstroma, gelegentlich persistiert eine gewisse lymphofollikuläre Hyperplasie; diese vor allem im Rectum.

### **3.5 Therapie**

Bei der nach wie vor unbekanntem Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist eine kausale Therapie gegenwärtig nicht möglich. Die konservative Therapie basiert auf einer unspezifischen Hemmung der Entzündungsreaktion der Mukosa und den Einsatz mehr oder weniger selektiv wirksamer Immunsuppressiva. Wenn die Krankheitsaktivität damit nicht beherrschbar ist oder keine anhaltende Remission der Erkrankung erreicht werden kann, muß eine Kolektomie erfolgen. Wegen dieser unbefriedigenden Situation werden ständig neue Therapieprinzipien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht.

#### **3.5.1 Medikamentöse Therapie**

Das Ziel der medikamentösen Therapie der Colitis ulcerosa ist zunächst, eine Remission zu erreichen (Remissionsinduktion), die dann erhalten werden muss (Remissionserhaltung). In Abhängigkeit von der Ausprägung der Krankheitssymptome und der Lokalisation der Entzündungsreaktion werden unterschiedlich stark systemisch wirksame Präparate eingesetzt. Dazu zählen 5-Aminosalizylsäurepräparate (5-ASA), Kortikosteroide und die Immunsuppressiva Azathioprin, Tacrolimus, Cyclosporin sowie das Anti-Tumornekrosefaktor-Antikörperpräparat Infliximab.

### 3.5.1.1 Therapie des akuten Schubes

Die Therapie der Wahl bei geringer bis mittlerer Krankheitsaktivität besteht im Einsatz von 5-ASA-Präparaten. Effekte dieser Wirkstoffgruppe sind die Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese, die Reduktion der IL-1-Produktion, die Bindung freier Sauerstoffradikale sowie die Funktionshemmung neutrophiler Granulozyten. Damit verbunden ist die Hemmung der Immunglobulinsynthese. Die Vorteile der 5-ASA-Präparate sind die hauptsächlich lokale Wirkung und die minimalen systemischen Nebenwirkungen. Es stehen orale und rektale Applikationsformen zur Verfügung; wobei Suppositorien und Schaumpräparate bei Befall des Rektums und Klysmen bei der Beteiligung des Sigmas und des linken Kolons verwendet werden. Im akuten Schub einer distalen Colitis ulcerosa kann die lokale Wirkung ausreichend sein, um eine Remission zu induzieren. Handelt es sich hingegen um eine stärkere Ausdehnung über das Colon descendens hinaus, werden die 5-ASA-Präparate oral gegeben, wobei die unterschiedliche Freisetzungskinetik der einzelnen Präparate beachtet werden muss.

Gelingt eine Remissionsinduktion mit 5-ASA-Präparaten nicht oder ist die Krankheitsaktivität sehr hoch, müssen Kortikosteroide eingesetzt werden. Die Wirkung der Kortikoide wird vermittelt durch Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese (Verminderung der Phospholipase-A<sub>2</sub>-Aktivität), Suppression von Lymphozytenzahl und -aktivität, Hemmung der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, Reduktion von Makrophagen- und Mastzellaktivität, Hemmung der Migration und Aktivität von Granulozyten und Verminderung der Gefäßpermeabilität.

Die systemische Anwendung des Prednisolons / Methylprednisolons ist mit Nebenwirkungen verbunden [103], welche sich aus der allgemeinen Affinität zu den Cortison-Rezeptoren ableiten. Zu den häufigen Nebenwirkungen der Kortikosteroide zählen das Vollmondgesicht, die Striae distensae sowie Ekchymosen und die Akne. Weiterhin kommt es zur Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch Blutzuckererhöhung, Stammfettsucht bei vermehrtem Appetit bis zum sekundären Diabetes mellitus. Auch der Calcium-Phosphat-Stoffwechsel wird beeinflusst, so dass es bei hoch dosierter Langzeittherapie häufig zur Entwicklung einer Osteoporose kommt.

Die Gabe von Prednisolon sollte daher auf eine möglichst kurze Zeit begrenzt werden. Bei distaler Lokalisation der Colitis ulcerosa werden Schaum- und Klysmapräparate des Kortikosteroids Budesonid eingesetzt. Dieses Medikament ist vorwiegend topisch antiinflammatorisch wirksam und wird zu 90% schon beim „First-Pass“ hepatisch inaktiviert [18, 52, 147].

Wenn die Aktivität der Colitis ulcerosa sehr hoch ist und mit Kortikosteroiden nicht beherrscht werden kann, müssen im akuten Schub auch Immunsuppressiva wie Tacrolimus,

Cyclosporin und Infliximab eingesetzt werden. Dies geschieht dann in der Regel schon in Absprache mit einem chirurgischen Konsiliarius, da alternativ die Kolektomie als Therapie der hochaktiven, schweren Colitis ulcerosa zur Verfügung steht.

### **3.5.1.2 Remissionserhaltende Therapie**

Zur Erhaltung der Remission einer Colitis ulcerosa mit geringer bis mittlerer Aktivität sind die 5-ASA-Präparate gut etabliert. Auch hier ist die Gabe sowohl oral als auch topisch möglich. Bei Unverträglichkeit dieser Substanz kann auch das Probiotikum Mutaflor<sup>®</sup> eingesetzt werden.

Kortikosteroide sind allen vorliegenden Studien zufolge nicht zur Remissionserhaltung geeignet. Kommt es daher unter 5-ASA wieder zur Krankheitsaktivität, müssen Immunsuppressiva eingesetzt werden. Das Mittel der ersten Wahl ist das Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin. Hier liegen auch die meisten Erfahrungen vor. Vor dem Einsatz anderer Immunsuppressiva, wie Tacrolimus und Infliximab, sollte die chirurgische Therapieoption diskutiert werden, da auch schwere Nebenwirkungen auftreten können. Im Falle des Tacrolimus ist dies eine Nierenschädigung, Infliximab kann zu schweren, auch tödlichen Infektionen führen.

### **3.5.1.3 Immunsuppressiva**

Die klassischen Immunsuppressiva vom Typ des Azathioprin und 6-Mercaptopurin wirken als Purinanaloge zytostatisch und reduzieren somit Funktion und Zahl proliferierender Zellen wie T-Lymphozyten, Plasmazellen und natürlicher Killerzellen. Im Gegensatz zu den 5-ASA-Präparaten und den Kortikosteroiden benötigen sie eine Vorlaufzeit von zwei bis sechs Monaten bis zum Wirkungseintritt.

Einen spezifischen Angriffspunkt haben Tumornekrosefaktor-Antikörper (Anti-TNF $\alpha$ , z.B. Infliximab bzw. Remicade<sup>®</sup> oder Adalimumab bzw. Humira<sup>®</sup>), die entwickelt wurden, um als monoklonale Antikörper dieses wichtige Zytokin der Entzündung zu inaktivieren. Man fand heraus, dass ebenfalls eine Komplement-vermittelte Zytolyse von immunkompetenten Zellen durch Bindung an membranständigen TNF an der Zelloberfläche induziert wird, die möglicherweise zur Elimination bestimmter Lymphozyten- und Makrophagenpopulationen führt.

Im Gegensatz zu Infliximab sind Cyclosporin und Tacrolimus nicht zur Behandlung der Colitis ulcerosa in Deutschland zugelassen, werden aber in einigen Fällen als Reservetherapeutika eingesetzt. Sie hemmen die Interleukin-2-Synthese und damit die T-Zell-Funktion. Der Wirkungsmechanismus von Cyclosporin beruht auf der Hemmung von T-Lymphozyten. Durch Bindung an Cyclophilin wird über weitere Bindung an Calcineurin die calciumabhängige intrazelluläre Signaltransduktion unterbrochen [41]. Ähnlich dem Cyclosporin bindet das

Macrolid Tacrolimus (FK-506) an ein Immunophilin, das FK-Bindungsprotein. Die weitere Wirkungsvermittlung der Hemmung der Signaltransduktion ist identisch zum Cyclosporin [229]. Beide Immunsuppressiva werden intravenös oder oral gegeben und wirken akut innerhalb weniger Tage.

### **3.5.2 Operative Therapie**

Eine sichere kurative Therapieform der Colitis ulcerosa stellt die totale Entfernung von Kolon und Rectum dar. Die Proktokolektomie war lange Zeit mit der generellen Notwendigkeit zur Anlage eines Anus praeter i.S. der Ileostomie verbunden. 1978 wurde erstmals eine kontinenserhaltende Resektion vorgenommen. Hierbei wird durch Formung einer Ileumschlinge und Seit-zu-Seit-Anastomose ein Stuhlreservoir (Pouch) gebildet, welches entweder zunächst als protektive Loop-Ileostomie abgeleitet wird oder aber direkt proximal des Analsphinkters anastomosiert wird. Die erstgenannte Situation erfordert im Verlauf eine Verlagerung des Pouches, um die ileoanale Pouch-Anastomose zu realisieren und hat den Vorteil, dass lokale postoperative Komplikationen (Infektionen / Heilungsstörungen) besser kontrolliert werden können [64]. Die Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage gilt heute als chirurgischer Standard bei anders nicht zu beherrschenden Verläufen der Colitis ulcerosa.

## **4 Methoden**

Im Rahmen mehrerer firmenfinanzierter Anwendungsbeobachtungen und nach Kostenübernahme durch Krankenkassen auf der Basis von Einzelfallprüfungen konnten ab 2003 bis 2007 insgesamt 52 Patienten mit Colitis ulcerosa z.T. auch mehrfach mit dem Leukozytenapheresesystem Adacolumn<sup>®</sup> behandelt werden. Da die Therapie nicht wie bei einer klinischen Studie mit einem einheitlichen Protokoll erfolgte, waren die vorliegenden Daten sehr heterogen. Dies betrifft sowohl die Therapie-Indikation als auch alle anderen Parameter wie Begleitmedikation, Laboranalysen und Kontrolluntersuchungen. Daher erfolgte eine sehr sorgfältige Analyse aller vorhandenen Daten, um trotz der genannten Heterogenität zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen.

In die Untersuchungen einbezogen wurden Patienten der Abteilung für Gastroenterologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Rostock (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. S. Liebe). Die Apherese-Behandlungen erfolgten im Apheresezentrum des Praxisverbundes Dialyse und Apherese Rostock unter der Leitung von Dr. Ramlow.

#### 4.1 Grundlagen der Apheresebehandlung

Der Begriff Apherese leitet sich von dem griechischen Wort „aphairesis“ ab und bedeutet „entfernen, wegnehmen, absondern, trennen“. Im medizinischen Sinne werden mit dem Wort Apherese Verfahren zur Abtrennung bestimmter Substanzen aus dem Blut bezeichnet. Abhängig von der abzutrennenden Substanz unterscheidet man die Zytapherese, bei der Zellen aus dem Blut entfernt werden, von der Plasmapherese.

Bei der Plasmapherese (syn. Plasmaseparation) wird das Plasma von zellulären Blutbestandteilen abgetrennt. Als Trennverfahren kommen dabei die Zentrifugationsmethode oder die Filtrationsmethode zur Anwendung. Bei der Zentrifugationsmethode werden die Blutbestandteile entsprechend ihrer Größe und Dichte durch die Fliehkraft in jeweils definierten Abständen vom Rotationszentrum angeordnet; sie separieren sich und können, räumlich getrennt, weitergeleitet werden [78, 187, 188].

Ein ähnliches Ergebnis wird bei der Filtrationsmethode erzielt. Hierbei bedingt die Porengröße der Filtrationsmembran das Zurückhalten der zellulären Bestandteile, während das Plasma abgepresst wird. Ähnlich den gängigen Dialysatorsäulen sind hierbei die Membranen in zahlreichen Hohlfasern realisiert, wodurch eine große Fläche bei geringem extrakorporalem Volumen erreicht wird.

In dem mit Hilfe der genannten Methoden gewonnenen Plasma ist der Hauptteil der - je nach Erkrankungsentität - zu eliminierenden Stoffe enthalten. Man hat somit die Möglichkeit, das gesamte Plasma zu verwerfen und dies mit der Substitution einer isovolämischen Eiweißlösung auszugleichen. Dieser Plasmaaustausch wird insbesondere bei Erkrankungen eingesetzt, bei denen eine Möglichkeit zur selektiven Reinigung des Plasmas durch einen speziellen Filter oder Adsorber noch nicht besteht.

Selektive Verfahren zur Reinigung und Rückgabe des patienteneigenen Plasmas haben den Vorteil, dass der Patient seine körpereigenen Eiweiße, wie Gerinnungsfaktoren und Albumin, sowie Salze und andere lösliche Substanzen mit dem Plasma zurückerhält. Hierbei erfolgt die Elimination bestimmter Substanzgruppen durch mehr oder weniger spezifische Bindung an den Adsorber (z.B. durch eine Antigen-Antikörper-Bindung [189]).

Bei der Zytapherese wird Vollblut nach Vorspülung des Systems mit einem definierten Volumen von isotonischer Kochsalzlösung und nach Zugabe von in der Regel etwa 5000 IE Heparin über eine Adsorbersäule geleitet. Da in diesem Fall keine Plasmaseparierung vorgeschaltet wird, können hierbei auch zellwandständige Strukturen gebunden und damit ganze Zellen adsorbiert werden. Im zurückfließenden Blut sind damit bestimmte Zellpopulationen

vermindert. Anwendung findet dieses Verfahren bei der Leukozytenapherese. Bei dem Cellsorba™-System der Firma ASAHI handelt es sich um eine Polypropylen-Membran, an die Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten adhären können. Überwiegend Granulozyten und Monozyten werden bei der Granulozyten-Monozyten-Apherese mit dem Adacolumn®-System an das Adsorbermaterial gebunden.

Keine weitere Erwähnung finden an dieser Stelle weitere Aphereseverfahren wie die LDL-Apherese und die Lipidadsorption sowie die die Leberfunktion unterstützende Apherese.

#### **4.1.1 Adacolumn® – Aufbau der Adsorbersäule**

Als Produkt der in Takasaki, Japan, ansässigen Firma JIMRO (Japan Immunoresearch Laboratories) wird der Adsorber über OTSUKA Pharmaceutical Europe Ltd. in Deutschland vertrieben. Es handelt sich um einen Kunststoff-Hohlzylinder mit einer Innenlänge von 206 mm und einem Innendurchmesser von 60 mm. Säulenkörper und -kappen bestehen aus Polycarbonat, die Dichtungsringe aus Silikon. In dem resultierenden Volumen von 130 ml befinden sich ca. 35000 Kügelchen mit einem Durchmesser von 2 mm. Diese Perlen stellen den eigentlichen Adsorber da und bestehen aus Cellulosediacetat [154]. Um die Perlen daran zu hindern, mit dem Blutstrom die Säule zu verlassen, sind perforierte Stopper vor- und nachgeschaltet, die aus Polyethylen-terephthalat hergestellt wurden. Die Säulen werden luftfrei vorgefüllt (physiologische Kochsalzlösung) und zuvor per Hochdruck-Dampfsterilisation aufbereitet geliefert.



Abbildung 4-1: Adsorber

Als Anschlussleitungen werden Polyvinylchlorid-Schläuche mit einem Füllvolumen von 80 ml verwandt. Die Pumpen/Monitor-Einheit (Adamonitor®) ist speziell auf das Schlauchsystem abgestimmt und hat wie die übrigen o.g. Einzelkomponenten Qualitäts- und Konformitäts-Zertifikate erhalten (ISO 9001, JIS T 1001 (1992), IEC 601-1, CE-Konformitätzertifikat und Qualitätssiegel vom Technischen Überwachungsverein).

Eine vorgeschaltete Plasmasparation ist bei diesem Verfahren nicht notwendig. Das Vollblut des Patienten wird nach der Gabe von Heparin (50 IE/kg KG als Bolus und 1000 IE/h) mit einer Fließgeschwindigkeit von 30 ml/min über einen Zeitraum von 60 Minuten kontinuierlich über den Adsorber geleitet. Abbildung 4.2 soll den Handlungsablauf verdeutlichen.

Insbesondere Granulozyten (ca. 65%) und Monozyten (ca. 55%) werden der Literatur zufolge an den Cellulosediacetatperlen angereichert und dem Patientenblut entzogen [57, 59, 67, 84, 93, 141, 154, 155, 175, 196].

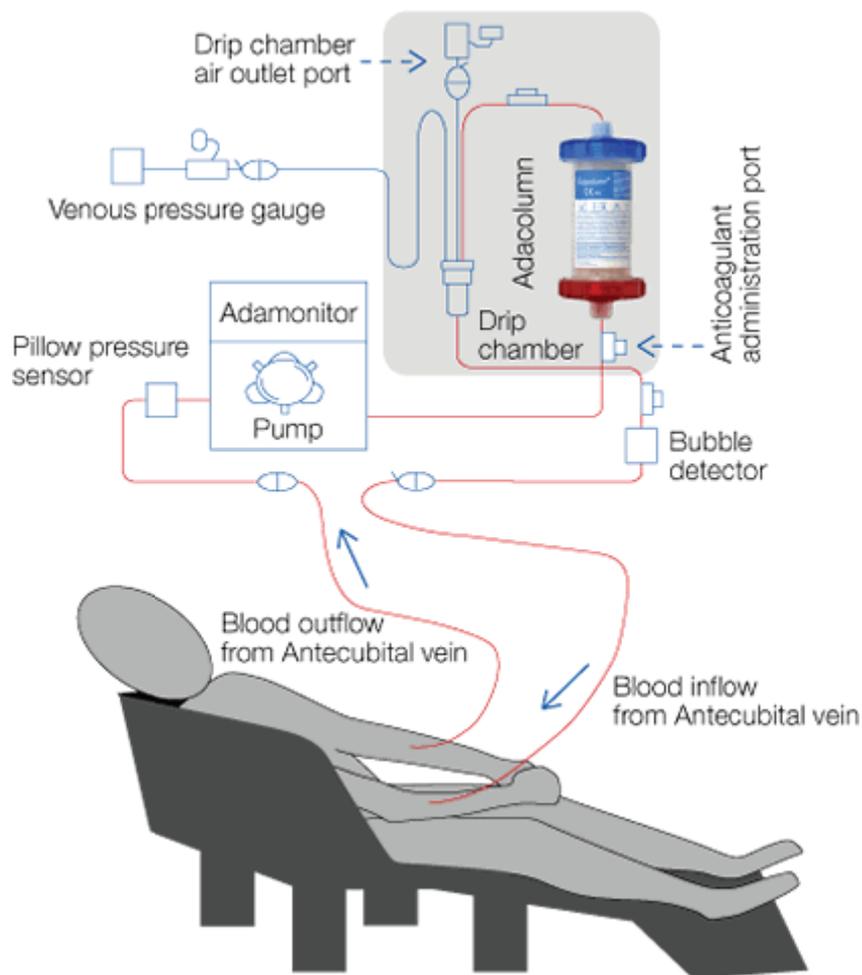


Abbildung 4-2: Anschluss-Schema der Adacolumn®-Behandlung

#### 4.1.2 Behandlungsablauf

Die Patienten wurden bei Vorliegen eines akuten Schubes der im Vorfeld klinisch, endoskopisch und histologisch gesicherten Colitis ulcerosa über die Möglichkeit des Behandlungsversuches mittels Apherese informiert und dann anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens beraten. Sie erklärten ihr Einverständnis zu der zugelassenen aber nicht von den Krankenkassen erstattungsfähigen Therapie.

Entscheidendes Kriterium zur Erfolgsbeurteilung war in der vorliegenden Arbeit der klinische Aktivitäts-Index (CAI) nach RACHMILEWITZ (siehe Tabelle 4-1), in den Laborbefunde und Untersuchungsergebnisse, aber auch Patientenaussagen einfließen [137]. Der CAI wird derzeit häufig in klinischen Studien zur Einschätzung der Krankheitsaktivität angewendet. Sofern eine Koloskopie durchgeführt wurde, konnte die Krankheitsaktivität mit dem endoskopischen Index nach RACHMILEWITZ bewertet werden. Zusätzlich sollte ein Patiententagebuch geführt werden.

Darüberhinaus wurden die Aufzeichnungen in den Akten der Gastroenterologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin und des Apheresezentrums ausgewertet.

Ein Behandlungszyklus bestand aus 5 Apheresesitzungen im Abstand von etwa 7 Tagen. Jede Sitzung dauerte 60 Minuten. Dabei wurde ein Blutfluss von 30 ml/min. verwendet. Somit wurden jeweils 1800 ml venösen Blutes über den Adsorber geleitet.

Als die Erkrankungsschwere und den -verlauf dokumentierenden Variablen wurden die CAI-Werte vor erster und fünfter Behandlung sowie der endoskopische Index vor der Therapie neben dem endoskopischen Ausbreitungsmuster erfasst. Die Remissionsdauer wurde als Absolutwert in Tagen erfasst.

**Tabelle 4-1: Clinical activity index (CAI) nach Rachmilewitz [137]:**

Kriterium	Stufen	Score
Anzahl der Stühle pro Woche	< 18	0
	18 - 35	1
	36 - 60	2
	> 60	3
Blut im Stuhl (Wochendurchschnitt)	Keines	0
	Wenig	2
	Viel	4
Allgemeine Beurteilung des Patientenzustandes	Gut	0
	Durchschnittlich	1
	Schlecht	2
	Sehr schlecht	3
Bauchschmerzen / Krämpfe	Keine	0
	Leichte	1
	Mäßige	2
	Schwere	3
Körpertemperatur (Kolitis-bedingt)	37 - 38 °C	0
	> 38 °C	3
Extraintestinale Manifestationen	Iritis	3
	Erythema nodosum	3
	Arthritis	3
Laborbefunde (BSG: 1-Stunden-Wert)	BSG > 50 mm	1
	BSG > 100 mm	2
	Hb < 6,2 mmol/l	4
Durch granulierte Schleimhaut reflektiertes Licht	Nein	0
	Ja	2
Gefäßmuster	Normal	0
	Verändert, reduziert	1
	komplett verschwunden	2
Verletzlichkeit der Schleimhaut	Keine	0
	Leicht erhöht/Kontaktblutung	2
	Stark erhöht/Spontanblutung	4
Mukosa-Schädigung (Schleim, Fibrin, Exsudat, Erosionen, Ulzera)	Keine	0
	Leicht	2
	Stark	4

Patient		Datenblatt					Erstmanifestation
Vorgeschichte	Anamnästische Besonderheiten Vor-Operationen Koloskopie und Histologie						
Apharesesyklus / AWB-Verlauf	Vor Therapie	1. Sitzung	2. Sitzung	3. Sitzung	4. Sitzung	5. Sitzung	Nach der Therapie nach 3 Mon. nach 6 Mon. nach 12 Mon.
Datum							
CAI	CAI-Gesamt Stuhlfrequenzkategorie Blutbeimengungen Temperatur Laborwerte Bauchschmerzen Allgemeinbefinden Extraintest. Manifestationen						
Kolo- sko- Pie	Endoskop. Index Ausbreitung						
Medikation	Prednison <input type="text"/> sat 5-ASA <input type="text"/> Azathioprin <input type="text"/> CoMed (ggf. Zellen anfg.!) <input type="text"/>						
Serochemie / Blutbild	HB, mmol/l Hk, % BSG, mm; 1-Stundenwert Thrombozyten, Gpfl Leukozyten, Gpfl Lymphozyten, relativ, % Monozyten, relativ, % Neutrophile Granulozyten, % ggf. Zellen ehfg.!						
Abschlussbetrachtung							
Kolo- skopie / Histologie		Erfolgs- Einschätzung / Remission?		Dauer (Tage)		Bemerkungen	

Abbildung 4-3: Datenblatt

Es wurden serochemische Parameter vor erster und fünfter Behandlung erfasst, sowie der Anstieg des jeweiligen Parameters von erster zu fünfter Behandlung (Subtraktion des ersten vom zweiten Wert). Dieses Vorgehen betraf die Parameter Leukozytenzahl, Lymphozytenzahl (Absolutwert), Lymphozytenanteil (relativ), Thrombozytenzahl sowie C-reaktives Protein (CRP).

Therapievariablen waren die Prednisolondosis vor erster und fünfter Behandlung sowie die Azathiopridosis.

Vor der endgültigen Datenauswertung mittels des Statistikprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Hersteller: SPSS Inc.) wurden die Angaben zu einzelnen Behandlungszyklen in Form einer Excel-Tabelle (Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel) registriert. Die Abbildung 4-3 zeigt ein solches Datenblatt.

## **4.2 Patienten**

Insgesamt wurden mit dem Adacolumn<sup>®</sup>-System 70 Behandlungszyklen bei 52 Patienten durchgeführt. Somit unterzogen sich 10 Patienten zweimal, 1 Patient dreimal und 2 Patienten viermal der Therapie mit einem Apheresezyklus.

Die Therapie-Indikation war jeweils ein akuter Schub der Colitis ulcerosa mit einem Aktivitätsindex von über 4. Patienten mit einer hochaktiven Colitis ulcerosa (CAI > 10), Tumorerkrankungen oder einer anderen schwerwiegenden Erkrankung wurden mit anderen Therapiestrategien behandelt. Zu tolerierende Nebenwirkungen der Apheresebehandlung waren Blutdruckentgleisungen (i.S. der Hypotonie oder der Hypertonie bis 180 mmHg systolisch) sowie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Auch einmaliges Fieber nach der Behandlung galt als tolerabel hinsichtlich weiterer Apheresesitzungen. Zum Abbruch der Therapie führte eine Verschlechterung des Befindens, dokumentiert durch einen erhöhten klinischen Aktivitätsindex.

Behandelt wurden insgesamt 31 männliche und 21 weibliche Patienten. Der jüngste Patient war 21 Jahre alt, der älteste 74 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 40 Jahre, der Altersmedian lag bei 38 Jahren. Die Erkrankungsdauer vor dem ersten Apheresezyklus wies eine Spannweite von 1 bis 31 Jahren auf. Im Durchschnitt betrug die Krankheitsdauer 8,5 Jahre mit einem Median von 7 Jahren.

### **4.2.1 Gruppeneinteilung**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich nicht um eine klinische Studie mit definierten Studienbedingungen sowie Haupt- und Nebenzielkriterien. Trotzdem sollte eine möglichst objektive Auswertung der Therapieergebnisse der Leukozytenapherese bei Colitis ulcerosa erfolgen. Daher wurden die Patienten mit Hilfe von Rahmenbedingungen in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Zuordnung der 70 Datensätze zu unterschiedlichen

Gruppen erfolgte in erster Linie nach der Begleitmedikation mit Kortikosteroiden und den Immunsuppressiva Azathioprin und Tacrolimus. Dadurch kam es auch zu einer Mehrfachzuordnung einzelner Datensätze. Allen gemein war, dass die Basistherapie immer ein 5-ASA-Präparat, meistens Mesalazin 3 x 1 g, einschloss.

Bei der größten Gruppe I handelte es sich jeweils um den ersten Behandlungszyklus mit dem Adacolumn<sup>®</sup>-System bei 44 Patienten. Der CAI betrug 6 – 10 Punkte. Die Kortikosteroiddosis (Prednisolon) durfte maximal 30mg/Tag betragen. Patienten mit der zusätzlichen Gabe von Immunsuppressiva wurden einbezogen, wobei deren Dosis mindestens vier Monate stabil war. Bei dem weiteren Verlauf der Patienten nach dem Apheresezyklus wurde vor allem der Zeitpunkt eines erneuten akuten Schubes der Colitis ulcerosa erfasst sowie in unterschiedlichem Maße die Laborwerte.

Lag die Prednisolondosis vor der Apheresetherapie oberhalb von 30mg/Tag, so wurde der jeweilige Datensatz der Gruppe II zugeordnet. Die Zuordnung hier war unabhängig davon, ob bereits weitere Apheresebehandlungen vorausgegangen waren.

Die 31 Datensätze umfassende Gruppe III ist durch die Medikation von Azathioprin in einer Dosis von 2 – 2,5 mg/kg charakterisiert. (siehe Kap. 0).

Bei 8 Behandlungszyklen wurden die Patienten (Gruppe IV) zusätzlich mit Tacrolimus behandelt. Die Dosis wurde jeweils nach dem Serumpiegel des Präparates eingestellt und blieb während der Apheresetherapie und danach stabil.

Weiterhin bot sich an, einzelne Verläufe miteinander zu vergleichen. 33 Datensätze beziehen sich auf Patienten, die mehrfach behandelt worden sind. Dadurch lassen sich sowohl einzelne patientenbezogene Verläufe beschreiben als auch Vergleiche zwischen verschiedenen Therapiemodalitäten anstellen.

#### **4.2.2 Datenauswertung**

Die in der in Abb. 4-3 dargestellten Tabelle zusammengetragenen Daten wurden unter Verwendung der Eingabemaske-Funktion in eine 70 Datenzeilen umfassende Excel-Tabelle eingegeben. Bezüglich der zuvor beschriebenen Gruppenzugehörigkeit wurden jeweils Gruppenvariablen definiert, anhand derer die Auswahl zur späteren Datenanalyse mittels SPSS-Programm erfolgen konnte.

Beschreibende Analysen von Häufigkeiten wurden generell vorgenommen. Die Signifikanzabschätzung bei fast allen Gesichtspunkten der Auswertung wurde mittels Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben bzw. in einer Untersuchung bei einer Kreuztabelle mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die gesamte Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS vorgenommen.

Die in der Arbeit enthaltenen Tabellen sind identisch mit den SPSS-Analysen. Sie sind dem Schriftbild der Arbeit mittels der Format-Übertragen-Funktion angepasst worden.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Remissionsinduktion mit der Granulozyten-, Monozyten-Apherese

Der Gruppe I mit der Leukozytenapheresetherapie (GMA) bei maximaler Gabe von 30mg/die Prednisolon konnten 44 Patienten zugeordnet werden. 4 dieser Patienten erhielten 30mg/die Prednisolon. Die übrigen 40 Patienten wurden mit einer geringeren Dosis behandelt, wie die Abbildung 5-1 zeigt.

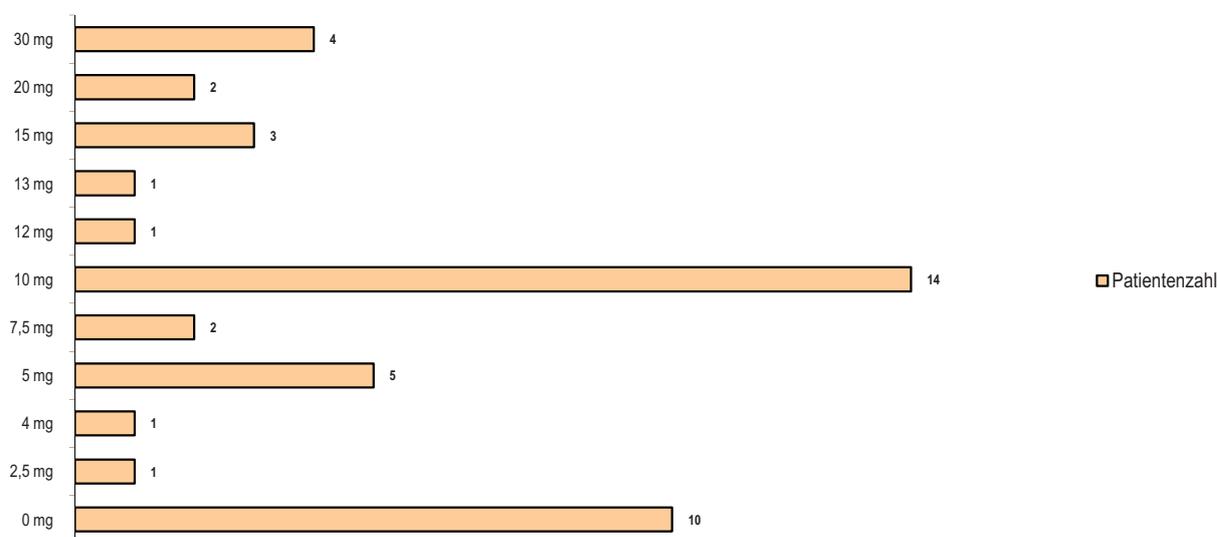


Abbildung 5-1: Prednisolondosis und Patientenzahl in Gruppe I

Hinsichtlich einer Remissionsinduktion durch die GMA wurde bewertet, ob der jeweilige Patient am Anfang der Woche 6, das heißt eine Woche nach der fünften Apheresebehandlung, eine Remission aufwies oder nicht. 29 der 44 Patienten erfüllten die Kriterien der Remission (CAI von 4 oder niedriger). Dies entsprach einem Remissionserfolg von 65,9 %.

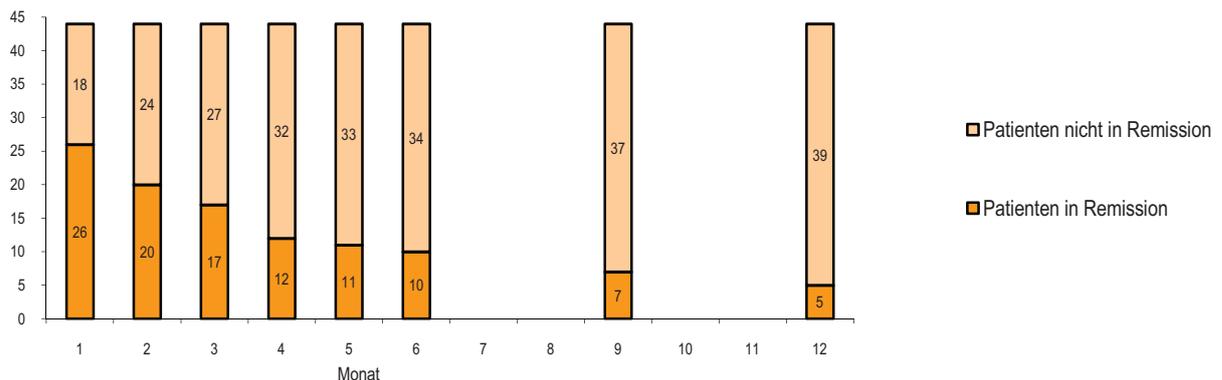
### 5.2 Remissionsdauer bei Granulozyten- Monozyten-Apherese

Der Median der Remissionsdauer bei den Patienten der Gruppe I lag bei 100 Tagen. Demgegenüber betrug die durchschnittliche Remissionsdauer 215 Tage. Ursache dieser Differenz war die anhaltende stabile Remission einiger Patienten. Die Tabelle 5.1 zeigt die Daten zur Remissionsdauer.

**Tabelle 5-1: Remissionsdauer in der Hauptgruppe:**

Remissionsdauer in Tagen		
<b>Mittelwert</b>		<b>215,55</b>
95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	108,18
	Obergrenze	322,92
<b>Median</b>		<b>100,00</b>
Varianz		79671,899
<b>Standardabweichung</b>		<b>282,26</b>
Minimum		1
Maximum		1154
Spannweite		1153

Bei der Interpretation der obigen Tabelle muss darauf hingewiesen werden, dass es bei der vorliegenden retrospektiven Analyse zu einem Erfassungsfehler kommt. Dieser Fehler entsteht dadurch, dass die zeitlich später behandelten Patienten über einen deutlich kürzeren Zeitraum beobachtet wurden. Die wesentliche Aussage zum Median der Remissionsdauer beeinflusst dieser Fehler nicht. Auch der Remissionsverlauf im ersten Jahr nach der GMA war bei allen Patienten beurteilbar.



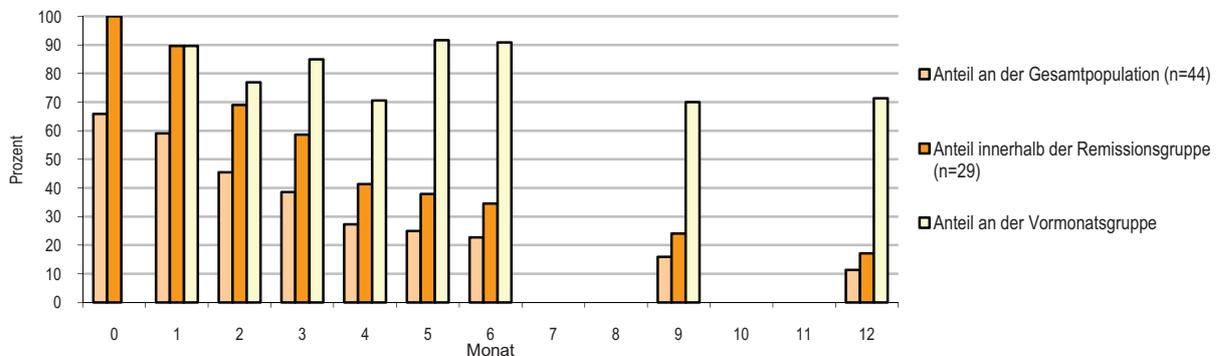
**Abbildung 5-2: Anzahl der Patienten der Gruppe I in Remission in Abhängigkeit von der Zeit**

Betrachtet man die prozentuale Remission, so findet man am Ende des ersten Monats nach Woche 6 noch 59 % der gesamten untersuchten Patienten in Remission. Dies entspricht gleichzeitig 89,6 % der ursprünglich in Remission gekommenen Patienten. Wird die Remissionserhaltung auf den Vormonat bezogen, ergeben sich Werte um 80 % mit +/-10 %. Tabelle 5-2 stellt die entsprechenden Relationen dar.

**Tabelle 5-2: Remissionsdaten in Prozent (Gruppe I):**

Angaben in %	Monat 0	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Monat 5	Monat 6	Monat 9	Monat 12
Anteil an der Ges.- Population (n=44)	65,9	59,1	45,5	38,6	27,3	25,0	22,7	15,9	11,4
Anteil an der Rem.- Gruppe (n=29)	100	89,6	69	58,6	41,4	37,9	34,5	24,1	17,2
Anteil an der Vormonatsgruppe	65,9	89,6	76,9	85,0	70,6	91,7	90,9	70,0	71,4

Die folgende Abbildung (Abb. 5-3) soll die vorgenannten Zusammenhänge grafisch veranschaulichen.



**Abbildung 5-3: Graphische Darstellung des Remissionsverlaufes im ersten Jahr nach GMA**

### 5.3 Vergleich von Patienten mit und ohne Remission nach Apherese

#### 5.3.1 Vergleich von Alter, Erkrankungsdauer, Aktivitätsindex und Befallsmuster

In der Gruppe I zeigten 29 der 44 Patienten 8 Tage nach der fünften Apheresesitzung eine Remission. Bei 15 Patienten kam es nicht zur Remission. Der Vergleich der einzelnen Messgrößen zwischen Patienten mit Remission und ohne Remission soll nun dargelegt werden. Die Vergleiche sind in tabellarischer Form dargestellt.

Bezüglich des Patientenalters fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Remission nach GMA (Tab. 5-3).

**Tabelle 5-3: Patientenalter in der Gruppe I:**

<b>Patientenalter (p = 0,795)</b>			
Angaben in Jahren		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>40,45</b>	<b>39,07</b>
	<b>Median</b>	<b>38,00</b>	<b>36,00</b>
	Varianz	177,899	165,495
	<b>Standardabweichung</b>	<b>13,34</b>	<b>12,86</b>
	Minimum	23	21
	Maximum	74	63
	Spannweite	51	42
	<b>n</b>	<b>29</b>	<b>15</b>

Die Erkrankungsdauer umfasst den Zeitraum seit dem erstmaligen Auftreten der für eine Colitis ulcerosa typischen Beschwerden bis zur ersten Apheresebehandlung und wurde in der Datenerfassung auf ganze Jahre gerundet. Auch der Vergleich der Erkrankungsdauer bei den Patienten mit und ohne Remission nach GMA zeigte keinen signifikanten Unterschied (Tab. 5-4).

**Tabelle 5-4: Erkrankungsdauer in der Gruppe I:**

<b>Erkrankungsdauer (p = 0,471)</b>			
Angaben in Jahren		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>8,48</b>	<b>10,53</b>
	<b>Median</b>	<b>7,00</b>	<b>7,00</b>
	Varianz	34,401	56,410
	<b>Standardabweichung</b>	<b>5,87</b>	<b>7,51</b>
	Minimum	3	1
	Maximum	31	29
	Spannweite	28	28
	<b>n</b>	<b>29</b>	<b>15</b>

Der CAI-Wert vor der ersten Apheresebehandlung als Kriterium für die Krankheitsaktivität der Colitis ulcerosa ist in Tab. 5-5 dargestellt. Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Remission nach GMA war kein signifikanter Unterschied erkennbar.

**Tabelle 5-5: Clinical activity index vor erster Behandlung in Gruppe I:**

<b>Anfangs-CAI (p = 0,556)</b>			
(dimensionslos)		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>8,28</b>	<b>8,67</b>
	<b>Median</b>	<b>8,00</b>	<b>9,00</b>
	Varianz	5,421	6,667
	<b>Standardabweichung</b>	<b>2,33</b>	<b>2,58</b>
	Minimum	5	5
	Maximum	16	14
	Spannweite	11	9
	<b>n</b>	<b>29</b>	<b>15</b>

Der CAI-Wert vor der fünften Behandlung (siehe Tab. 5-6) diente zur Differenzierung in Responder und Non-Responder.

**Tabelle 5-6: Clinical activity index vor fünfter Behandlung in Gruppe I:**

		<b>End-CAI (p = 0,000)</b>	
(dimensionslos)		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>2,59</b>	<b>8,33</b>
	<b>Median</b>	<b>2,00</b>	<b>9,00</b>
	<b>n</b>	<b>29</b>	<b>15</b>

Der endoskopische Index nach Rachmilewitz [137] vor Beginn eines Apheresezyklus (Tab. 5-7) beschreibt die endoskopisch erkennbare Krankheitsaktivität. Der Vergleich von Patienten mit und ohne Remission nach GMA wies keinen signifikanten Unterschied auf, wobei nur bei insgesamt 18 Patienten Werte vorlagen. .

**Tabelle 5-7: Endoskopischer Index vor erster Behandlung in Gruppe I:**

		<b>Endoskopischer Index (p = 0,408)</b>	
(dimensionslos)		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>6,17</b>	<b>5,70</b>
	<b>Median</b>	<b>6,00</b>	<b>6,00</b>
	Varianz	2,147	,456
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1,47</b>	<b>,67</b>
	Minimum	4	5
	Maximum	8	7
	Spannweite	4	2
	<b>n</b>	<b>18</b>	<b>10</b>

Bei der Beurteilung des Befallsmusters der Colitis ulcerosa wurde zwischen einer Pankolitis, einer Linksseitenkolitis und einer distalen Kolitis unterschieden. Auch bei dieser Analyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Remission nach GMA (Tab. 5-8).

**Tabelle 5-8: Kolonbefallsmuster in Relation zur Remission in Gruppe I:**

		<b>Kolitisausbreitung (p = 0,935)</b>		
(Fallzahlen)		Remission	Keine Remission	P
	Pankolitis	9 (36 %)	6 (40 %)	>0,05
	Linksseitenkolitis	8 (32 %)	4 (26 %)	>0,05
	distale Kolitis	8 (32 %)	5 (33 %)	>0,05
	<b>n</b>	<b>25</b>	<b>15</b>	

### 5.3.2 Vergleich der Laborwerte

In den folgenden Tabellen werden Laborwerte von Patienten mit und ohne Remission nach GMA verglichen. Die Tabellen 5-9 und 5-10 zeigen die Gesamtleukozytenzahlen vor der ersten und vor der fünften Behandlung. Es ergaben sich bei diesen Vergleichen keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 5-9: Leukozytenzahl vor erster Behandlung mit und ohne Remission nach GMA:**

<b>Leukozytenzahl vor erster Behandlung (p = 0,798)</b>			
Angaben in Gpt/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>8,4111</b>	<b>9,2723</b>
	<b>Median</b>	<b>7,8800</b>	<b>7,3100</b>
	Varianz	10,830	13,608
	<b>Standardabweichung</b>	<b>3,2909</b>	<b>3,6889</b>
	Minimum	3,23	5,76
	Maximum	16,6	17,0
	Spannweite	13,4	11,2
	<b>n</b>	<b>27</b>	<b>13</b>

**Tabelle 5-10: Leukozytenzahl vor fünfter Behandlung mit und ohne Remission nach GMA:**

<b>Leukozytenzahl vor fünfter Behandlung (p = 0,958)</b>			
Angaben in Gpt/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>7,0612</b>	<b>6,8211</b>
	<b>Median</b>	<b>6,4100</b>	<b>6,2400</b>
	Varianz	10,865	3,726
	<b>Standardabweichung</b>	<b>3,2962</b>	<b>1,9303</b>
	Minimum	2,87	4,53
	Maximum	16,4	10,0
	Spannweite	13,5	5,47
	<b>n</b>	<b>17</b>	<b>9</b>

Werden bei jedem Patienten die Leukozytenzahlen vor der ersten Behandlung (Tab. 5-9) von jenen vor der fünften Behandlung subtrahiert (Tab. 5-10), so ergibt sich eine Differenz, welche die Veränderung der Leukozytenzahl ausdrückt. Im Falle eines negativen Wertes, wie in der folgenden Tabelle (Tab 5-11), bedeutet das einen Abfall des Laborwertes. Die Leukozytenzahl fiel im Laufe der zwischen beiden Messungen erfolgten Apheresebehandlungen im Mittel um 1 Gpt/l. mit einer Standardabweichung über 1 Gpt/l. Bei dem Vergleich beider Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 5-11: Veränderung der Leukozytenzahl von erster zu fünfter Behandlung:**

<b>Anstieg der Leukozytenzahl (p = 0,951)</b>			
Angaben in Gpt/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>-1,0271</b>	<b>-,7543</b>
	<b>Median</b>	<b>-1,0100</b>	<b>-,9300</b>
	Varianz	3,137	1,371
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1,7713</b>	<b>1,1708</b>
	Minimum	-6	-2
	Maximum	1,5	,91
	Spannweite	7,9	3,1
	<b>n</b>	<b>17</b>	<b>7</b>

Bei der Analyse der Lymphozytenzahlen muss zwischen prozentualer und absoluter Angabe unterschieden werden. Durch Berechnung der absoluten Lymphozytenzahl ausgehend von der Gesamtleukozytenzahl in Gpt/l wurde ein Wert ermittelt, der dann unabhängig von der Gesamtleukozytenzahl betrachtet und verglichen werden konnte (Tab. 5-13 und 5-15). Auch hier wies die vergleichende Auswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Remission und ohne Remission nach GMA auf (Tab. 5-12 bis 5-16).

**Tabelle 5-12: Prozentualer Lymphozytenanteil vor erster Behandlung:**

<b>Lymphozytenanteil vor erster Behandlung (p = 0,695)</b>			
Angaben in %		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>17,4308</b>	<b>17,3556</b>
	<b>Median</b>	<b>16,0000</b>	<b>16,0000</b>
	Varianz	166,846	64,038
	<b>Standardabweichung</b>	<b>12,9169</b>	<b>8,0024</b>
	Minimum	3,00	6,00
	Maximum	49,0	35,0
	Spannweite	46,0	29,0
	<b>n</b>	<b>13</b>	<b>9</b>

**Tabelle 5-13: Absolute Lymphozytenzahl vor erster Behandlung:**

<b>Absolute Lymphozytenzahl vor erster Behandlung (p = 0,431)</b>			
Angaben in Gpt/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>1,4885</b>	<b>1,5611</b>
	<b>Median</b>	<b>1,0100</b>	<b>1,5200</b>
	Varianz	1,635	,407
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1,2786</b>	<b>,6383</b>
	Minimum	,21	,61
	Maximum	4,53	2,55
	Spannweite	4,32	1,94
	<b>n</b>	<b>13</b>	<b>9</b>

**Tabelle 5-14: Prozentualer Lymphozytenanteil vor fünfter Behandlung:**

<b>Lymphozytenanteil vor fünfter Behandlung (p = 0,291)</b>			
Angaben in %		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>22,0667</b>	<b>15,6667</b>
	<b>Median</b>	<b>23,0000</b>	<b>11,0000</b>
	Varianz	150,926	192,267
	<b>Standardabweichung</b>	<b>12,2852</b>	<b>13,8660</b>
	Minimum	,00	4,00
	Maximum	37,0	43,0
	Spannweite	37,0	39,0
	<b>n</b>	<b>12</b>	<b>6</b>

**Tabelle 5-15: Absolute Lymphozytenzahl vor fünfter Behandlung:**

<b>Absolute Lymphozytenzahl vor fünfter Behandlung (p = 0,437)</b>			
Angaben in Gpt/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>1,4967</b>	<b>1,0150</b>
	<b>Median</b>	<b>1,3400</b>	<b>,7750</b>
	Varianz	1,066	,808
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1,0326</b>	<b>,8987</b>
	Minimum	,00	,04
	Maximum	3,47	2,70
	Spannweite	3,47	2,66
	<b>n</b>	<b>12</b>	<b>6</b>

In der Tab. 5-16 wird der Anstieg der Lymphozytenzahl zwischen der ersten und der fünften Behandlung dargestellt. Bei den Patienten mit Remission nach GMA war eine Zunahme der Lymphozytenzahl erkennbar (n=11). Demgegenüber zeigte sich ein Abfall der Lymphozytenzahl bei den Patienten, die keine Remission erreichten (n=5). Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Ursache dafür kann die geringe Patientenzahl sein, da nicht bei allen Patienten Daten zur Leukozytendifferenzierung vorlagen.

**Tabelle 5-16: Veränderung des prozentualen Lymphozytenanteils von 1. zu 5. Behandlg.:**

<b>Lymphozytenanstieg, prozentuale Werte(p = 0,377)</b>			
Angaben in %		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>3,4000</b>	<b>-2,0400</b>
	<b>Median</b>	<b>7,0000</b>	<b>-2,0000</b>
	Varianz	190,600	75,208
	<b>Standardabweichung</b>	<b>13,8058</b>	<b>8,6723</b>
	Minimum	-20	-14
	Maximum	22	8,0
	Spannweite	42	22
	<b>n</b>	<b>11</b>	<b>5</b>

Es folgt der Vergleich der Thrombozytenzahlen vor der ersten und vor der fünften Behandlung sowie im Verlauf der Apherese bei den Patienten mit und ohne Remission nach GMA (Tab. 5-17 bis 5-19).

**Tabelle 5-17: Thrombozytenzahl vor erster Behandlung:**

<b>Thrombozytenzahl vor erster Behandlung (p = 0,217)</b>			
Angaben in Tpt/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>335,56</b>	<b>374,77</b>
	<b>Median</b>	<b>327,00</b>	<b>366,00</b>
	Varianz	11232,795	9087,526
	<b>Standardabweichung</b>	<b>105,98</b>	<b>95,33</b>
	Minimum	172	265
	Maximum	676	543
	Spannweite	504	278
	<b>n</b>	<b>27</b>	<b>13</b>

**Tabelle 5-18: Thrombozytenzahl vor fünfter Behandlung:**

<b>Thrombozytenzahl vor fünfter Behandlung (p = 0,181)</b>			
Angaben in Tpt/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>322,53</b>	<b>370,00</b>
	<b>Median</b>	<b>307,00</b>	<b>369,00</b>
	Varianz	17775,015	13742,250
	<b>Standardabweichung</b>	<b>133,32</b>	<b>117,23</b>
	Minimum	187	237
	Maximum	781	585
	Spannweite	594	348
	<b>n</b>	<b>17</b>	<b>9</b>

Tab. 5-19 stellt den nicht signifikanten aber zumindest in dieser Untersuchung erkennbaren Unterschied im Anstieg der Thrombozytenzahlen in einem Apheresetherapiezyklus zwischen den Patienten mit und ohne Remission nach GMA dar. Bei den Patienten ohne Remission kam es zum Abfall der Thrombozyten.

**Tabelle 5-19: Veränderung der Thrombozytenzahl von erster zu fünfter Behandlung:**

<b>Thrombozytenanstieg (p = 0,534)</b>			
Angaben in Tpt/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>4,5882</b>	<b>-44,4286</b>
	<b>Median</b>	<b>10,0000</b>	<b>-22,0000</b>
	Varianz	2339,007	12890,619
	<b>Standardabweichung</b>	<b>48,3633</b>	<b>113,5369</b>
	Minimum	-59,0	-284
	Maximum	105,0	61,00
	Spannweite	164,0	345,0
	<b>n</b>	<b>17</b>	<b>7</b>

Das C-reaktive Protein ist unspezifischer Ausdruck einer Entzündungsreaktion. Auch wenn sich wegen der geringen Patientenzahl kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Remission nach GMA zeigte, fielen bei den Patienten mit Remission höhere CRP-Werte vor der Behandlung und niedrigere Werte vor dem Ende des Therapiezyklus auf (Tab. 5-20, 5-21).

**Tabelle 5-20: C-reaktives Protein vor erster Behandlung:**

<b>CRP-Wert vor erster Behandlung (p = 0,202)</b>			
Angaben in mg/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>8,5755</b>	<b>3,6525</b>
	<b>Median</b>	<b>4,0500</b>	<b>1,9300</b>
	Varianz	78,704	9,140
	<b>Standardabweichung</b>	<b>8,8715</b>	<b>3,0233</b>
	Minimum	1,0	1,1
	Maximum	29	8,0
	Spannweite	28	6,9
	<b>n</b>	<b>22</b>	<b>8</b>

**Tabelle 5-21: C-reaktives Protein vor fünfter Behandlung:**

<b>CRP-Wert vor fünfter Behandlung (p = 0,265)</b>			
Angaben in mg/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>3,1053</b>	<b>10,3763</b>
	<b>Median</b>	<b>3,1000</b>	<b>3,9150</b>
	Varianz	3,197	281,932
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1,7881</b>	<b>16,7908</b>
	Minimum	1,0	1,0
	Maximum	6,8	51
	Spannweite	5,8	50
	<b>n</b>	<b>15</b>	<b>8</b>

Auch im Falle des C-reaktiven Proteins wurde die Differenz der Werte vor der ersten und vor der fünften Apheresesitzung bestimmt. Auffällig war, dass es bei den Patienten, die eine Remission zeigten, zu einer Reduktion des CRP kam, während Patienten ohne Remission einen Anstieg aufwiesen (Tab. 5-22).

**Tabelle 5-22: Veränderung des C-reaktiven Proteins von erster zu fünfter Behandlung:**

<b>Anstieg des CRP-Wertes (p = 0,018)</b>			
Angaben in mg/l		Remission	Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>-6,0075</b>	<b>3,5233</b>
	<b>Median</b>	<b>-1,4850</b>	<b>,8200</b>
	Varianz	84,257	23,757
	<b>Standardabweichung</b>	<b>9,1792</b>	<b>4,8741</b>
	Minimum	-27	,60
	Maximum	3,2	9,2
	Spannweite	30	8,6
	<b>n</b>	<b>12</b>	<b>3</b>

Bei der Analyse der Prednisolondosis vor der ersten Apheresesitzung ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Remission nach GMA (Tab. 5-23).

**Tabelle 5-23: Dosis des Prednisolons vor erster Behandlung:**

<b>Prednisolon-Dosis vor erster Behandlung (p = 0,780)</b>				
Angaben in mg/Tag		Remission		Keine Remission
	<b>Mittelwert</b>	<b>9,7759</b>		<b>8,8333</b>
	<b>Median</b>	<b>10,0000</b>		<b>10,0000</b>
	Varianz	74,814		71,310
	<b>Standardabweichung</b>	<b>8,6495</b>		<b>8,4445</b>
	Minimum	,00		,00
	Maximum	30,0		30,0
	Spannweite	30,0		30,0
	<b>n</b>	<b>29</b>		<b>15</b>

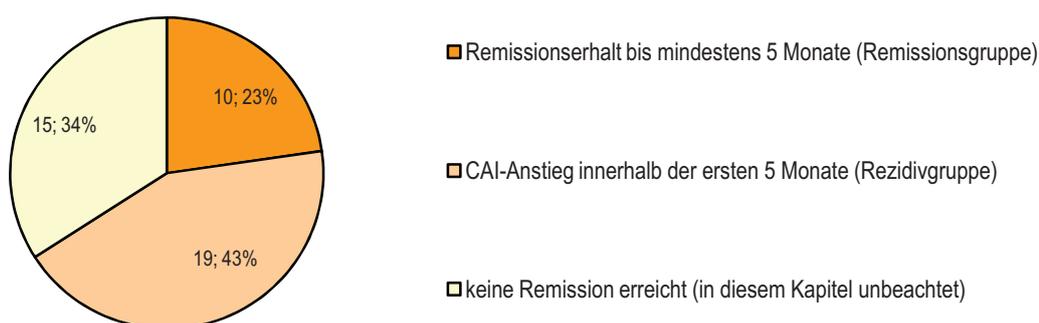
Weiterhin sollte geprüft werden, ob die Gabe von Azathioprin einen Einfluß auf den Therapieerfolg der GMA hat. Dies war jedoch nicht erkennbar (Tab. 5-24).

**Tabelle 5-24: Patienten mit Azathioprin in der Gruppe I:**

<b>Azathioprinhäufigkeit (p = 0,908)</b>				
(Fallzahlen)		Remission	Non-Remission	P
	Azathioprin vorhanden	13 (44,8 %)	7 (46,6 %)	>0,05
	kein Azathioprin vorhanden	16 (55,2 %)	8 (53,3 %)	>0,05
	<b>n</b>	<b>29</b>	<b>15</b>	

#### 5.4 Vergleich von Patienten mit Remission kürzer und länger als 5 Monate

In einer weiteren Auswertung wurden die Daten von Patienten mit einer Remissionsdauer von mindestens 5 Monaten und länger den Daten der Patienten mit einer kürzeren Remission gegenübergestellt.



**Abbildung 5-4: Aufteilung der Patienten der Gruppe I nach der Remission**

Verglichen wurden somit 10 Patienten, die nach 6 Monaten noch in Remission waren mit 19 Patienten, die zwar nach der GMA in Remission kamen, aber vor Erreichen des 6. Monats ein Rezidiv zeigten. Betrachtet wurden die im Kap. 5.3 bereits angeführten Parameter.

Bei dem Vergleich der Altersmittelwerte, der Erkrankungsdauer und der CAI-Werte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Differenz der CAI-Werte vor der ersten und vor der fünften Aphereseseitzung in einem Zyklus (Tab. 5-25) fand sich in der Rezidivgruppe eine geringere Reduktion der Werte. Obwohl das Ergebnis nicht als signifikant eingestuft werden darf, ergibt sich ein Hinweis auf eine möglicherweise zu geringe Unterdrückung der Entzündungsreaktion durch die Therapie.

**Tabelle 5-25: Differenz aus CAI vor 1. Behandlung minus CAI vor 5. Behandlung:**

<b>CAI-Reduktion (p = 0,069)</b>			
(dimensionslos)		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>6,60</b>	<b>5,21</b>
	<b>Median</b>	<b>6,50</b>	<b>5,00</b>
	Varianz	6,933	1,842
	<b>Standardabweichung</b>	<b>2,6331</b>	<b>1,3572</b>
	Minimum	2,00	3,00
	Maximum	12,00	8,00
	Spannweite	10,00	5,00
	<b>n</b>	<b>10</b>	<b>19</b>

Verglichen wurden auch die endoskopischen Indices (Tab. 5-26) in den beiden genannten Gruppen. Dabei fielen signifikant höhere Werte vor der ersten Behandlung bei den Patienten mit einer längeren Remissionsdauer auf.

**Tabelle 5-26: Endoskopischer Index vor der ersten Behandlung:**

<b>Endoskopischer Index (p = 0,027)</b>			
(dimensionslos)		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>7,14</b>	<b>5,55</b>
	<b>Median</b>	<b>8,00</b>	<b>6,00</b>
	Varianz	1,476	1,673
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1,21</b>	<b>1,29</b>
	Minimum	5	4
	Maximum	8	8
	Spannweite	3	4
	<b>n</b>	<b>7</b>	<b>11</b>

Bei der Betrachtung des Befallsmusters der Colitis ulcerosa (Tab. 5-27) zeigte sich, dass in der Remissionsgruppe offensichtlich mehr Patienten eine distale Kolitis als die anderen beiden Formen aufwiesen, während in der Rezidivgruppe die Pankolitis häufiger beobachtet wurde. Obwohl die Unterschiede nicht signifikant waren, weist dieses Ergebnis auf einen möglichen Einfluß der Ausdehnung der Colitis ulcerosa auf die Remissionsdauer hin.

**Tabelle 5-27: Fallzahlen der einzelnen Kolitisausbreitungsmuster:**

<b>Kolitisausbreitung (p = 0,165)</b>				
(Fallzahlen)		Remiss.-Gr.	Rezidiv-Gr.	P
	Pankolitis	2	7	>0,05
	Linksseitenkolitis	2	6	>0,05
	distale Kolitis	5	3	>0,05
	<b>n</b>	<b>9</b>	<b>16</b>	

Die Patienten (n=10) mit einer längeren Remission nach GMA (Tab.5-28) nahmen im Median bereits vor Apheresebeginn mehr als 50% weniger Prednisolon ein als jene Patienten in der Rezidivgruppe (n=19). Hintergrund dafür kann die schwerer zu beeinflussende Krankheitsaktivität bei diesen Patienten sein.

**Tabelle 5-28: Prednisolondosis bei der ersten Behandlung:**

<b>Prednisolondosis (p = 0,126)</b>			
Angaben in mg/Tag		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>7,1000</b>	<b>11,1842</b>
	<b>Median</b>	<b>4,5000</b>	<b>10,0000</b>
	Varianz	86,767	66,923
	<b>Standardabweichung</b>	<b>9,3149</b>	<b>8,1806</b>
	Minimum	,00	,00
	Maximum	30,0	30,0
	Spannweite	30,0	30,0
	<b>n</b>	<b>10</b>	<b>19</b>

Bei der vergleichenden Analyse der Leukozytenzahlen in den hier betrachteten Gruppen fand sich kein signifikanter Zusammenhang. Auch im Falle der Lymphozytenzahlen (Tab. 5-29-5-32) ergaben sich im vorliegenden Datenmaterial keine signifikanten Unterschiede. Allerdings fielen deutliche Tendenzen auf. So zeigten die Patienten der Rezidivgruppe einen höheren Lymphozytenanteil an den Leukozyten vor der ersten Behandlung (Tab. 5-29/5-30).

**Tabelle 5-29: prozentualer Lymphozytenanteil vor der ersten Behandlung:**

<b>Lymphozytenanteil vor erster Behandlung (p = 0,330)</b>			
Angaben in %		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>12,5000</b>	<b>19,6222</b>
	<b>Median</b>	<b>10,0000</b>	<b>16,0000</b>
	Varianz	128,333	184,584
	<b>Standardabweichung</b>	<b>11,3284</b>	<b>13,5862</b>
	Minimum	3,00	8,00
	Maximum	27,0	49,0
	Spannweite	24,0	41,0
	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>9</b>

**Tabelle 5-30: absolute Lymphozytenzahl vor der ersten Behandlung:**

<b>Lymphozytenzahl vor erster Behandlung (p = 0,330)</b>			
Angaben in Gpt/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>,8625</b>	<b>1,7667</b>
	<b>Median</b>	<b>,8350</b>	<b>1,0500</b>
	Varianz	,330	2,046
	<b>Standardabweichung</b>	<b>,5742</b>	<b>1,4303</b>
	Minimum	,21	,65
	Maximum	1,57	4,53
	Spannweite	1,36	3,88
	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>9</b>

Demgegenüber zeigte der Lymphozytenvergleich vor der fünften Behandlung (Tab. 5-37/5-38) die umgekehrte Auffälligkeit: hier hatten die Patienten der Remissionsgruppe die weitaus höheren Lymphozytenanteile.

**Tabelle 5-31: prozentualer Lymphozytenanteil vor der fünften Behandlung:**

<b>Lymphozytenanteil vor fünfter Behandlung (p = 0,461)</b>			
Angaben in %		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>25,7500</b>	<b>20,2250</b>
	<b>Median</b>	<b>28,5000</b>	<b>21,0000</b>
	Varianz	126,917	171,148
	<b>Standardabweichung</b>	<b>11,2657</b>	<b>13,0823</b>
	Minimum	10,0	,00
	Maximum	36,0	37,0
	Spannweite	26,0	37,0
	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>8</b>

**Tabelle 5-32: absolute Lymphozytenzahl vor der fünften Behandlung:**

<b>Lymphozytenzahl vor fünfter Behandlung (p = 0,570)</b>			
Angaben in Gpt/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>1,7625</b>	<b>1,3638</b>
	<b>Median</b>	<b>1,9450</b>	<b>1,0200</b>
	Varianz	,978	1,196
	<b>Standardabweichung</b>	<b>,9888</b>	<b>1,0936</b>
	Minimum	,51	,00
	Maximum	2,65	3,47
	Spannweite	2,14	3,47
	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>8</b>

Dieser Zusammenhang spiegelte sich auch in der Differenz der Lymphozytenwerte von vor der fünften und vor der ersten Behandlung (Tab. 5-33/5-34) wider. In der Remissionsgruppe waren die Lymphozytenanteile im Median um 12 % gestiegen, während die Patienten der Rezidivgruppe eine Reduktion um 6 % zeigten.

**Tabelle 5-33: Anstieg des Lymphozytenanteils:**

<b>Anstieg des Lymphozytenanteils (p = 0,109)</b>			
Angaben in %		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>13,2500</b>	<b>-2,2286</b>
	<b>Median</b>	<b>12,0000</b>	<b>-6,0000</b>
	Varianz	45,583	193,232
	<b>Standardabweichung</b>	<b>6,7515</b>	<b>13,9008</b>
	Minimum	7,0	-20
	Maximum	22	19
	Spannweite	15	39
	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

**Tabelle 5-34: Anstieg der Lymphozytenzahl:**

<b>Anstieg der Lymphozytenzahl (p = 0,109)</b>			
Angaben in Gpt/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>,9000</b>	<b>-,5700</b>
	<b>Median</b>	<b>,6550</b>	<b>-,8800</b>
	Varianz	,590	1,787
	<b>Standardabweichung</b>	<b>,7680</b>	<b>1,3369</b>
	Minimum	,30	-2,86
	Maximum	1,99	1,18
	Spannweite	1,69	4,04
	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>7</b>

Bei den Thrombozytenzahlen (Tab. 5-35 bis 5-37) waren zwar keine signifikanten Unterschiede zu erkennen, doch zeigte sich auch hier, dass Patienten der Remissionsgruppe eher einen Anstieg der Thrombozytenzahlen aufwiesen, während die Patienten der Rezidivgruppe eine Reduktion zeigten (Tab. 5-37).

**Tabelle 5-35: Thrombozytenzahl vor der ersten Behandlung:**

<b>Thrombozytenzahl vor erster Behandlung (p = 0,902)</b>			
Angaben in Tpt/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>324,30</b>	<b>342,18</b>
	<b>Median</b>	<b>299,50</b>	<b>347,00</b>
	Varianz	6902,233	14245,029
	<b>Standardabweichung</b>	<b>83,08</b>	<b>119,35</b>
	Minimum	185	172
	Maximum	476	676
	Spannweite	291	504
	<b>n</b>	<b>10</b>	<b>17</b>

**Tabelle 5-36: Thrombozytenzahl vor der fünften Behandlung:**

<b>Thrombozytenzahl vor fünfter Behandlung (p = 0,536)</b>			
Angaben in Tpt/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>311,00</b>	<b>330,60</b>
	<b>Median</b>	<b>326,00</b>	<b>281,00</b>
	Varianz	2432,667	29802,489
	<b>Standardabweichung</b>	<b>49,32</b>	<b>172,63</b>
	Minimum	244	187
	Maximum	386	781
	Spannweite	142	594
	<b>n</b>	<b>7</b>	<b>10</b>

**Tabelle 5-37: Anstieg der Thrombozytenzahl:**

<b>Anstieg der Thrombozytenzahl (p = 0,536)</b>			
Angaben in Tpt/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>12,0000</b>	<b>-,6000</b>
	<b>Median</b>	<b>28,0000</b>	<b>-1,5000</b>
	Varianz	2981,000	2098,267
	<b>Standardabweichung</b>	<b>54,5985</b>	<b>45,8068</b>
	Minimum	-59,0	-57,0
	Maximum	80,00	105,0
	Spannweite	139,0	162,0
	<b>n</b>	<b>7</b>	<b>10</b>

Hinsichtlich des C-reaktiven Proteins fiel auf, dass Patienten der Rezidivgruppe (n=15) einen vor der ersten Behandlung deutlich niedrigeren Median zeigten als die Patienten der Remissionsgruppe (n=7) (Tab. 5-38).

**Tabelle 5-38: C-reaktives Protein vor der ersten Behandlung:**

<b>CRP vor erster Behandlung (p = 0,078)</b>			
Angaben in mg/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>13,4014</b>	<b>6,3233</b>
	<b>Median</b>	<b>11,4000</b>	<b>3,4700</b>
	Varianz	99,110	58,501
	<b>Standardabweichung</b>	<b>9,9554</b>	<b>7,6486</b>
	Minimum	2,3	1,0
	Maximum	28	29
	Spannweite	26	28
	<b>n</b>	<b>7</b>	<b>15</b>

Vor der fünften Behandlung (Tab. 5-39) war der Unterschied im CRP-Wert nicht mehr so deutlich.

**Tabelle 5-39: C-reaktives Protein vor der fünften Behandlung:**

<b>CRP vor fünfter Behandlung (p = 0,529)</b>			
Angaben in mg/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>3,3917</b>	<b>2,9144</b>
	<b>Median</b>	<b>3,4050</b>	<b>2,0000</b>
	Varianz	2,448	3,962
	<b>Standardabweichung</b>	<b>1,5647</b>	<b>1,9906</b>
	Minimum	1,6	1,0
	Maximum	5,9	6,8
	Spannweite	4,3	5,8
	<b>n</b>	<b>6</b>	<b>9</b>

Demzufolge war die rechnerische Differenz (Tab. 5-40) der CRP-Werte zu den beiden Messzeitpunkten in der Remissionsgruppe größer als in der Rezidivgruppe. In beiden Gruppen zeigte sich eine Reduktion des CRP im Verlauf der Therapie. Allerdings lagen hier auch nur Werte von wenigen Patienten vor.

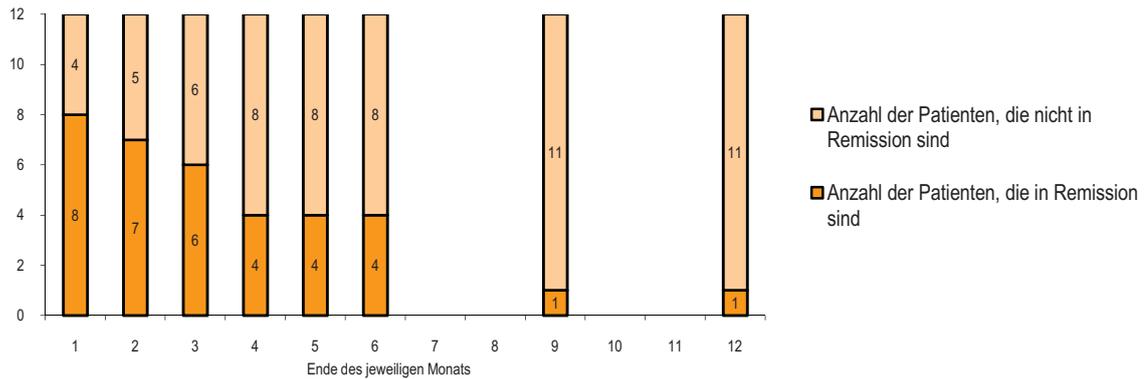
**Tabelle 5-40: Anstieg des C-reaktiven Proteins:**

<b>Anstieg des CRP (p = 0,570)</b>			
Angaben in mg/l		Remissionsgruppe	Rezidivgruppe
	<b>Mittelwert</b>	<b>-6,9850</b>	<b>-5,5188</b>
	<b>Median</b>	<b>-3,6950</b>	<b>-1,2350</b>
	Varianz	80,251	97,191
	<b>Standardabweichung</b>	<b>8,9583</b>	<b>9,8586</b>
	Minimum	-20	-27
	Maximum	-,7	3,2
	Spannweite	19	30
	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>8</b>

## 5.5 Therapiekombinationen

### 5.5.1 Kombination mit Prednisolon in einer täglichen Dosis über 30 mg

In dieser Gruppe II wurden 12 Behandlungszyklen verschiedener Patienten zusammengefasst, die eine begleitende Therapie mit Prednisolon in einer Dosis oberhalb von 30 mg täglich erhielten. In dieser Gruppe lag die Remissionsrate bei 83,3 % (n=12), das heißt, 10 der 12 Patienten waren 8 Tage nach der fünften Apheresesitzung in Remission. Im Laufe des ersten Monats kam es bei zwei weiteren Patienten zu einem Rezidiv. Der weitere Verlauf ist in der folgenden Grafik (Abb. 5-5) dargestellt.



**Abbildung 5-5: Anzahl der Patienten der Gruppe II in Remission in Abhängigkeit von der Zeit**

6 Monate nach GMA waren noch 4 Patienten (40%) der ursprünglich 10 Patienten in Remission. In der Gruppe I lag der Prozentsatz zu diesem Zeitpunkt bei 22,7 % (Abb.5-4). Hier ist jedoch die längere Zeit mit einer höheren Prednisolondosis zu beachten. In der Regel wurde die Dosis ab der dritten Apheresesitzung um wöchentlich 10 mg reduziert bis auf die Hälfte der ursprünglichen Dosis.

5 der 12 Patienten der Gruppe II wurden zusätzlich zum Prednisolon mit Azathioprin in Dosen von 150 bis 200 mg täglich behandelt. Alle 5 Patienten zeigten eine Remission, die durchschnittlich 146 Tage andauerte (Standardabweichung 105 Tage / Median: 91 Tage). In der Tabelle 5-41 wird der Vergleich der Patienten in Remission mit und ohne Azathioprin dargestellt. Bei einem nicht signifikanten Ergebnis ist erkennbar, dass die Remissionszeit im Median bei den zusätzlich mit Azathioprin behandelten Patienten um etwa 10% kürzer ausfiel als bei den Patienten ohne Azathioprin in der Begleitmedikation.

**Tabelle 5-41: Vergleich der Remissionsdauer ohne und mit Azathioprin in der Gruppe II:**

<b>Remissionsdauer Gruppe II (p = 0,841)</b>			
Angaben in Tagen		ohne Azathioprin	mit Azathioprin
	Mittelwert	154,20	146,40
	Median	101,00	91,00
	Standardabweichung	186,01	104,94
	Minimum	1	59
	Maximum	450	263
	Spannweite	449	204
	<b>n</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

### 5.5.2 Kombination mit Azathioprin

In der Gruppe III wurden alle Behandlungszyklen erfasst, in denen parallel zur Apheresebehandlung mit Azathioprin behandelt worden war, zunächst unabhängig davon, in welcher Dosierung Prednisolon zusätzlich eingenommen wurde. Bei doppelt erfassten Patienten wurde nur der erste Zyklus in die Auswertung einbezogen.

Durch eine solche Selektion fanden sich 24 verschiedene Patienten in der Azathiopringruppe, 17 von ihnen zeigten eine Remissionsinduktion (Remissionsrate 70,8 %).



**Abbildung 5-6: Anzahl der Patienten in Remission in der Gruppe III im ersten Jahr nach GMA**

Abbildung 5-6 soll den Remissionserfolg grafisch verdeutlichen. Von den 3 Patienten, die auch nach 12 Monaten noch in Remission waren, blieben zwei Patienten stabil in Remission über den gesamten beobachteten Zeitraum von etwa 800 Tagen. Die durchschnittliche Remissionsdauer in der Gesamtgruppe der Patienten in Remission (n=15) lag bei 133,5 Tagen (Standardabweichung 112,3 Tage), der Median lag bei 69 Tagen.

Die folgende Tabelle (Tab. 5-42) sollte den Einfluss der Zusatzmedikation Prednisolon auf die Remissionsdauer untersuchen. Man erkennt zwar, dass die Patienten mit einer höheren Prednisolondosis als 30 mg täglich im Median eine längere Remissionsdauer zeigten, jedoch liegt ein deutliches Ungleichgewicht in der Gruppenstärke (n=12 vs. n=3) vor, so dass kaum Schlussfolgerungen möglich sind.

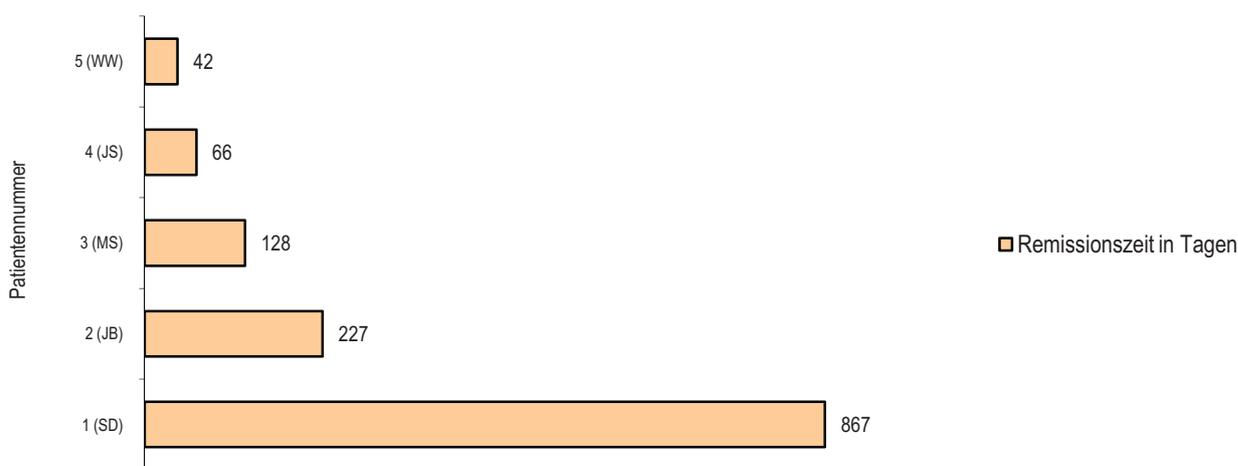
**Tabelle 5-42: Remissionsdauer abhängig von der Prednisolondosis in der Azathiopringruppe:**

Remissionsdauer Azathiopringruppe (p = 0,365)			
Angaben in Tagen		Prednisolon bis 30 mg	Prednisolon ab 40 mg
	Mittelwert	118,58	193,33
	<b>Median</b>	<b>67,50</b>	<b>258,00</b>
	Varianz	12393,356	13540,333
	Standardabweichung	111,33	116,36
	Minimum	17	59
	Maximum	358	263
	Spannweite	341	204
	<b>n</b>	<b>12</b>	<b>3</b>

### 5.5.3 Kombination mit Tacrolimus

Die Gruppe I umfasste 44 Patienten, die eine maximale Prednisolondosis von 30mg/die erhielten und zum ersten Mal mit dem Adacolumn<sup>®</sup>-System behandelt wurden. 5 dieser 44 Patienten wurden zusätzlich mit Tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) in spiegelkontrollierter Dosierung behandelt.

Alle 5 Patienten zeigten eine Remission, einer von ihnen blieb stabil in Remission bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, d.h. über 800 Tage (Abb. 5-7).



**Abbildung 5-7: Remissionszeiten in der Tacrolimusgruppe**

### 5.6 Kasuistiken

Betrachtet werden sollten hier die individuellen Verläufe von 5 Patienten, von denen 2 zweimal und 3 Patienten drei- und viermal behandelt wurden. Neben einem Vergleich zwischen höherer und niedrigerer täglicher Prednisolondosis bei 4 dieser Patienten werden die Verläufe kurz dargestellt.

### 5.6.1 Intraindividualvergleich Prednisolon > 30 mg vs. ≤ 30 mg

Bei drei von vier Patienten zeigte sich eine längere Remission bei Gabe einer höheren Prednisolondosis (Tab. 5-43). Der Gruppenvergleich ist in Tab. 5-44 dargestellt.

**Tabelle 5-43: Remissionsdauer in Abhängigkeit von der Prednisolondosis in 4 Individualvergleichen:**

Einzeldarstellungen / Individualvergleiche				
Patient	ID(UC)-Nr.	CAI(vor)	Pred(vor)	Rem.-Dauer
FM, ♂38	10	8	0 mg	100 Tage
	17	12	60 mg	61 Tage
AR, ♂23	43	8	0 mg	148 Tage
	51	5	40 mg	450 Tage
RS, ♂51	32	8	10 mg	17 Tage
	57	5	80 mg	374 Tage
JS, ♂38	14	6	10 mg	66 Tage
	22	8	60 mg	91 Tage

Bei drei von vier Patienten zeigte sich eine längere Remission bei Gabe einer höheren Prednisolondosis. Der Gruppenvergleich ist in Tab. 5-44 dargestellt.

**Tabelle 5-44: Mittlere Remissionsdauer in Abhängigkeit von der Prednisolondosis in der Kasuistikgruppe:**

Remissionsdauer Individualvergleiche (p = 0,486)			
Angaben in Tagen		Pred. ≥ 40 mg	Pred. ≤ 10 mg
	<b>Mittelwert</b>	<b>244,00</b>	<b>82,75</b>
	<b>Median</b>	<b>232,50</b>	<b>83,00</b>
	<b>Standardabweichung</b>	<b>196,84</b>	<b>55,25</b>
	Minimum	61	17
	Maximum	450	148
	Spannweite	389	131
	<b>n</b>	<b>4</b>	<b>4</b>

Aus der Tabelle ist erkennbar, dass bei einer begleitenden Prednisolondosis von mehr als 40 mg tgl. die Remissionsdauer im Median deutlich höher lag als bei einer tgl. Dosis von weniger als 10 mg.

### 5.6.2 Kasuistiken

Der 38jährige männliche Patient FM wurde insgesamt viermal mit einem Therapiezyklus (Adacolumn®-System) behandelt. Die Behandlungszyklen sind in der folgenden Tabelle (Tab. 5-45) gegenübergestellt. Ein Therapiezyklus erfolgte unter einer höheren Prednisolondosis.

**Tabelle 5-45: Übersicht über 4 Behandlungszyklen, Patient FM:**

<b>Intraindividualvergleich, FM</b>				
UC-Nr.	10	17	25	36
Dat. erste Behandlung	21.05.03	08.10.03	03.02.04	03.06.04
Anfangs-CAI	6	11	6	8
End-CAI (vor 5. Beh.)	1	3	5	4
Endoskopischer Index	4	n.d.	n.d.	4
Ausbreitungsmuster		distal		
<b>Remissionsdauer (Tage)</b>	<b>100</b>	<b>61</b>	<b>0</b>	<b>67</b>
Pred.-Dos. vor/nach (mg/d)	0/0	60/10	7,5/7,5	7,5/10
Azathiopridosis (mg/d)	150	150	200	200
Leukozyten vor (Gpt/l)	3,75	10,6	6,8	6,47
CRP vor (mg/l)	28,6	<1	11	<1

Erkennbar ist eine Abnahme der Remissionsdauer im Verlauf der Behandlungen.

Der männliche Patient AR (23 Jahre) wurde gleichfalls viermal mit einem Therapiezyklus behandelt, wobei in einem Zyklus als Begleitmedikation Prednisolon mit initialer Dosis oberhalb von 30 mg pro Tag gegeben wurde (Tab. 5-46).

**Tabelle 5-46: Übersicht über 4 Behandlungszyklen, Patient AR:**

<b>Intraindividualvergleich, AR</b>				
UC-Nr.	29	43	51	52
Dat. erste Behandlung	23.04.04	13.09.04	17.03.05	17.03.06
Anfangs-CAI	8	8	5	7
End-CAI (vor 5. Beh.)	4	4	2	2
Endoskopischer Index	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Ausbreitungsmuster		Pankolitis		
<b>Remissionsdauer (Tage)</b>	<b>102</b>	<b>148</b>	<b>305</b>	<b>120</b>
Pred.-Dos. vor/nach (mg/d)	5/2,5	0/0	40/5	0/0
Azathiopridosis (mg/d)	0	0	0	0
Leukozyten vor (Gpt/l)	5,21	7,5	n.d.	n.d.
CRP vor (mg/l)	<1	4	n.d.	n.d.

Dieser Patient hatte einen schweren Befall des gesamten Kolon mit massiven Blutverlusten. Der niedrige Hämoglobinwert, der permanent unterhalb von 6,2 mmol/l lag, erhöhte den jeweiligen CAI um 4 Punkte. Am Ende eines jeden Behandlungszyklusses ging es dem Patienten subjektiv gut. Dieser Patient schien optimal auf die Apherese angesprochen zu haben. Eine Reduktion der Remissionszeiten war hier nicht erkennbar.

Im Gegensatz zum Patienten FM wurde der Patient AR über die 5 farbig hinterlegten Behandlungen des dritten Behandlungszyklus hinaus zusätzlich über 6 Monate monatlich mit einer Apheresesitzung á 1 Stunde behandelt, was assoziiert schien mit seiner längsten Remission von 12 Monaten.

Der 50-jährige männliche Patient RS wurde mit drei Zyklen behandelt, wobei zweimal die begleitende Prednisolondosis oberhalb von 30 mg täglich lag (Tab. 5-47).

**Tabelle 5-47: Übersicht über 3 Behandlungszyklen, Patient RS:**

<b>Intraindividualvergleich, RS</b>			
UC-Nr.	32	55+56*	57
Dat. erste Behandlung	19.05.04	16.08.04	06.07.05
Anfangs-CAI	7	10	5
End-CAI (vor 5. Beh.)	2	1	2
Endoskopischer Index	7	n.d.	n.d.
Ausbreitungsmuster		Pancolitis	
<b>Remissionsdauer (Tage)</b>	<b>17</b>	<b>211</b>	<b>374</b>
Pred.-Dos. vor/nach (mg/d)	10/10	60/25	80/40
Azathioprindosis (mg/d)	150	0	0
Leukozyten vor (Gpt/l)	3,88	6,66	5,7
CRP vor (mg/l)	3,47	9,46	3

\*) UC-55+56 umfasst 10 Behandlungen über 10 Wochen

Auch bei diesem Patienten wurde ein besonderes Behandlungsschema angewendet, was Abb. 5-8 verdeutlicht



**Abbildung 5-8: Remissionserhalt beim Patienten RS durch monatliche Apheresesitzung**

Der CAI blieb zunächst unverändert bei 10 Punkten, wobei die Prednisolondosis bereits in 5-Tages Schritten um jeweils 10 mg auf 40 mg reduziert worden war. Nach der 8. Apheresebehandlung wurde Prednisolon weiter reduziert. Im Anschluß an die 10. Apheresebehandlung wurde die Therapie mit einer Behandlung monatlich über 5 Monate fortgesetzt. Vier Monate nach letzter Apherese im Rahmen der geschilderten Therapie kam es zum Rezidiv. Es schloss sich ein ähnliches Vorgehen mit vergleichbarem Ergebnis an.

Bei dem Patienten TR (männlich, 28 Jahre) können zwei Behandlungszyklen miteinander verglichen werden. Dieser Patient erhielt begleitend zum zweiten Zyklus Azathioprin (Tab. 5-48).

**Tabelle 5-48: Übersicht über 2 Behandlungszyklen Patient TR:**

<b>Intraindividualvergleich, TR</b>		
UC-Nr.	01	19
Dat. erste Behandlung	10.03.2003	13.11.2003
Anfangs-CAI	7	7
End-CAI (vor 5. Beh.)	0	3
Endoskopischer Index	6	6
Ausbreitungsmuster		Pankolitis
<b>Remissionsdauer (Tage)</b>	<b>57</b>	<b>54</b>
Pred.-Dos. vor/nach (mg/d)	15/15	20/20
Azathiopridosis (mg/d)	0	175
Leukozyten vor (Gpt/l)	9,26	5,2
CRP vor (mg/l)	2,4	<1

Aufgrund der kurzen Remissionsdauer wurde auf weitere Apheresesitzungen verzichtet. Im weiteren Verlauf musste im März 2005 die Proktokolektomie durchgeführt werden.

Der Patient JS (männlich, 37 Jahre) wurde gleichfalls mit zwei Therapiezyklen behandelt (Tab. 5-49):

**Tabelle 5-49: Übersicht über 2 Behandlungszyklen, Patient JS:**

<b>Intraindividualvergleich, JS</b>		
UC-Nr.	14	22
Dat. erste Behandlung	25.08.2003	15.01.2004
Anfangs-CAI	6	8
End-CAI (vor 5. Beh.)	2	4
Endoskopischer Index	6	2
Ausbreitungsmuster		Pankolitis
<b>Remissionsdauer (Tage)</b>	<b>66</b>	<b>91</b>
Pred.-Dos. vor/nach (mg/d)	10/10	60/15
Azathiopridosis (mg/d)	150	150
Leukozyten vor (Gpt/l)	6,57	8,45
CRP vor (mg/l)	<1	10,8

Beide Therapiezyklen führten zu ähnlichen Ergebnissen.

## 6 Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung der Leukozytenapheresetherapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Die Apheresetherapie erfolgte mit dem Adacolumn<sup>®</sup>-System. Es konnten insgesamt 70 Therapiezyklen bei 52 Patienten ausgewertet werden. In der Patientengruppe I wurden die Ergebnisse der jeweils ersten Apheresetherapien bei den Patienten mit einer maximalen täglichen Prednisolondosis von 30 mg zusammengefasst. Die Patienten mit Apheresetherapie und einer täglichen Prednisolondosis über 30 mg täglich bildeten die Gruppe II. Die Patienten in den Gruppen III und IV hatten zusätzlich zur Apheresetherapie Azathioprin bzw. Tacrolimus erhalten.

### 6.1 Wirkungsweise des Adacolumn<sup>®</sup>-Systems:

Die Leukozytenapherese mit dem Adacolumn<sup>®</sup>-System wird zu den Zytaphereseverfahren gezählt, wobei unspezifische Zell-Adsorber-Verbindungen die Wirkungsweise bedingen. Eine Japanische Arbeitsgruppe hat 2003 ihre Ergebnisse einer in-vivo-Studie mit den entsprechenden Bestimmungen im Patientenblut, entnommen jeweils vor und direkt nach Passage der Adsorbersäule, vorgestellt [154]. 65 % der Granulozyten, 55 % der Monozyten und 2 % der Lymphozyten waren in der Säule verblieben. Eine Reduktion der Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 und IL-8 sowie eine Herabregulation von L-Selectin und dem Chemokin-Rezeptor CXCR3 wurden ebenfalls beschrieben.

Eine Auswahl von Studienergebnissen zur Leukozytenelimination ist in der folgenden Tabelle (Tab. 6-1) zusammengefasst.

**Tabelle 6-1 Elimination von Leukozytenpopulationen**

Nr.	Autoren	n	Leukozytenelimination		
			Granulozyten	Monozyten	Lymphozyten
[175]	Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, et al.	53	26 %	19,5 %	2 %
[154]	Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, et al.	17	65 %	55 %	2 %
[57]	Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al.	1	67 %	55 %	2 %
[93]	Kusaka T, Fukunaga K, Ohnishi K, et al.	6	29,5 %	k.A.	k.A.

Einige Autoren entschieden sich zur Angabe von Absolutwerten hinsichtlich der entfernten Zellzahlen. Dies erscheint eher geeignet hinsichtlich der physikalischen Grundlagen der Adsorption, bei der es sich um eine parabelförmige Funktion der Adsorbersättigung handelt. Jedoch divergieren hier die Angaben deutlich. Bei Rembacken et al [141] wird ein

durchschnittlicher Granulozytenabfall um 1,29 Gpt/l angegeben, während Yamahi et al. [223] eine Abnahme der neutrophilen Granulozyten um 3,5 Gpt/l beschreiben.

Darüberhinaus sind andere Effekte beschrieben worden. So haben Takeda et al. [196] in einem in-vitro-Test Probandenblut für 2 Stunden bei 37 °C mit den Cellulosediacetatperlen inkubiert und festgestellt, dass es zu IL-1ra (IL-1-Rezeptor-Antagonist)-Freisetzung aus Leukozyten gekommen war, während die bei Leukozytenstimulation durch Kontakt mit Lipopolysacchariden ebenfalls ansteigenden IL-1 $\beta$ - und TNF- $\alpha$ -Spiegel nahezu unverändert blieben.

Die Arbeitsgruppe um Hiraishi [67] hat ein ähnliches Vorgehen gewählt und neben der Granulozyten- und Monozyten-Adsorption einen Abfall der CD19 positiven B-Zellen sowie der CD56 positiven NK-Zellen dokumentiert.

## 6.2 Remissions-Induktion

Von insgesamt 70 Datensätzen der Apheresebehandlungen erfüllten 44 die Auswahlkriterien für die Gruppe I. Es handelt sich jeweils um die ersten 5 Adacolumn<sup>®</sup>-Behandlungen für den jeweiligen Patienten. Die begleitende Prednisolondosis lag nicht über 30 mg.

Von den 44 mit der Apherese behandelten Patienten kam es bei 29 Patienten zur Induktion einer Remission. Dies entsprach einer Remissionsrate von 65,9 %. In vergleichbaren Arbeiten – als Remissions-Messzeitpunkt wurde jeweils der siebente Tag nach der letzten Behandlung gewählt – findet sich sowohl eine höhere als auch eine niedrigere Remission, wie die folgende Literaturlauswahl verdeutlicht (Tab. 6-1).

**Tabelle 6-2: Remissionsraten bei der Therapie mit dem Adacolumn<sup>®</sup>-System:**

Autoren	Patienten	Remissionsrate
[141]Rembacken BJ, et al. 1998	n = 18	22 %
[175]Shimoyama T, et al. 2001	n = 53	58,5 %
[118]Naganuma M, et al. 2004	n = 44	55 %
[74]Irvin PM, et al. 2004	n = 60	28 %
[104]Martín de Carpi J, et al. 2004	n = 5	80 %
[91]Kruis W, et al. 2005	n = 35	37 %
[224]Yamamoto T, et al. 2007	n = 50	52 %
[6]Aoki H, et al. 2007	n = 22	75 %
[100]Ljung T, et al. 2007	n = 52	48 %
[150]Sakuraba A, et al. 2008	n = 30	66,7 %
[195]Takeda H, et al. 2008	n = 38	65,8 %
[152]Sands BE, et al. 2008	n = 112	17 %
[197]Takemoto K, et al. 2009	n = 43	72 %
Durchschnittlich:	n = 562	52,08 %

Nicht in die Tab. 6-2 integriert wurden Arbeiten, die mehr als 5 Behandlungen in einem Zyklus beschrieben [56, 58, 59]. Gleichfalls nicht näher eingegangen wird auf die Ergebnisse der Apheresetherapie mit der Cellsorba™-Säule (Adsorber des Herstellers Asahi Medical Co. zur Leukozytenapherese). Hier handelt es sich mit Polypropylen um ein anderes Adsorbermaterial [5, 87, 159, 160, 172, 177, 223].

In den tabellarisch aufgeführten Arbeiten findet sich eine Remissionsrate von 17 bis 80 % wobei sich rein rechnerisch eine durchschnittliche Remissionsrate von 53,3% ergibt. Insbesondere die von Sands et al. [152] 2008 publizierte Studie in den USA weist mit einer Remissionsrate von 17% ein extrem niedriges Ergebnis auf und beeinflusst die durchschnittliche Remissionsrate. Der Einschluss vieler Zentren ohne Erfahrungen mit der Apheresetherapie und die Behandlung von Patienten mit fehlenden Entzündungszeichen in der Histologie sind nur zwei Kritikpunkte, welche die Aussagekraft der Studie anzweifeln lassen. Ebenso scheint aber auch eine Remissionsrate von 80% nur bei der Behandlung einer Patientengruppe mit anderen Charakteristika als in unserer Untersuchung erreicht worden zu sein.

Bei den in der vorliegenden Arbeit zusammengefassten Apheresetherapien handelte es sich ausschließlich um Patienten, bei denen wegen eines chronisch aktiven Verlaufes oder häufiger Aktivitätsschübe Azathioprin als Immunsuppressivum eingesetzt werden musste. Dieses Präparat wurde entweder nicht vertragen oder war bei der Remissionserhaltung nicht bzw. nicht mehr wirksam. Bei allen Patienten war die Diagnose mehrfach abgesichert. Die Krankheitsaktivität wurde jeweils laborchemisch, sonographisch und in vielen Fällen auch endoskopisch gesichert. Ähnliche Untersuchungen wurden bisher nicht publiziert. Die beschriebene Remissionrate von 65,9 % muss somit der gegenüber Azathioprin refraktären Patientengruppe mit Colitis ulcerosa zugeordnet werden. Sie liegt über den Remissionsraten anderer Studien (50 - 60 %).

Erwähnt werden muss dabei, dass bei dieser Auswertung keine strengen Ausschlusskriterien angewandt wurden wie etwa eine kumulative Prednisolon-Dosis der vorausgegangenen 3 Monate über 6 g oder ein Ausgangs-CAI von mindestens 8 oder 10. Auch dieser Umstand kann zu der gering über dem Durchschnitt liegenden Remissionsrate beigetragen haben.

### **6.3 Prognoseparameter für eine Remission nach der Leukozytenapherese**

Gegenwärtig kann nicht sicher vorausgesagt werden, ob ein Patient mit aktiver Colitis ulcerosa auf die Leukozytenapheresetherapie ansprechen wird oder nicht. Daher wurden in der vorliegenden Arbeit zahlreiche Faktoren hinsichtlich ihrer Eignung als Prognoseparameter untersucht. Es erfolgte ein Vergleich der Remissionsgruppe (n=29) mit der Therapieversagergruppe (n=15). Das Alter der Patienten, die Erkrankungsdauer vor der

Therapie, der CAI und der EI vor der Therapie, das Befallsmuster der Krankheitsaktivität und die Leukozytenzahl ließen keine Rückschlüsse auf einen Therapieerfolg zu.

Auffällig war, dass in der Patientengruppe mit einer Remission unter der Apherese der CRP-Wert vor der Therapie höher und nach der Therapie in der Tendenz niedriger war, als in der Patientengruppe ohne Remission. Die Reduktion des CRP-Wertes unter der Therapie erwies sich signifikant größer in der Remissionsgruppe als in der Therapieversagergruppe. Offenbar muss eine systemisch erkennbare Entzündungsreaktion vorliegen, damit die Leukozytenapherese wirksam sein kann.

Auffällig war weiterhin eine deutliche Tendenz zur Erhöhung der Lymphozytenzahlen im Blut unter der Therapie bei den Patienten, die eine Remission erreichten. Ein Anstieg der Lymphozytenzahl über den gesamten Behandlungszyklus hatten Aoki et al. 2007 mit  $p < 0,05$  beschrieben [6]. Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass verschiedene Lymphozytensubpopulationen bei der Remissionsinduktion eine Rolle spielen. Hierzu haben Cuadrato et al. 2008 [21] eine Untersuchung an 4 Patienten mit Colitis ulcerosa und 2 Patienten mit Morbus Crohn durchgeführt. Sie beschrieben, dass die Subpopulation der  $CD4^+$  T-Lymphozyten in der Gruppe der von der Therapie profitierenden Patienten eine vermehrte Expression des Markers  $CD25^{High+}$  aufwies [21]. Die gleiche Schlussfolgerung publizierten Saniabadi et al. [205] und auch Yokoyama et al. jeweils 2007, wobei hier die Probandenzahl mit 34 wesentlich höher lag [227].

Hinsichtlich der Prognoseparameter publizierten Takeda et al [195] 2008 ihre Ergebnisse hinsichtlich der Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten-Bestimmung (IL-1ra) vor und nach Behandlung jeweils an In- und Outflow des Adsorbers. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Allerdings fiel ein besonders gutes Ansprechen auf die Behandlung bei jenen Patienten auf, die einen deutlicheren Abfall des IL-1ra-Spiegels im Zuge der Sitzung hatten. Es wurde die Schlussfolgerung formuliert, dass der klinische Erfolg zumindest im Zusammenhang mit der Freisetzung des IL-1ra steht.

#### **6.4 Remissionsdauer**

Nicht in allen Arbeiten wird eine strenge Unterscheidung in Remission und Response (Ansprechen auf die Therapie) vorgenommen. Per definitionem ist bei der Colitis ulcerosa das Ansprechen als Fallen des CAI um einen definierten Punktwert infolge einer Therapie zu verstehen, ohne dass eine Remission nach den Kriterien eines Aktivitätsindexes erreicht wird. In

der hier vorliegenden Arbeit wird ausschließlich die Remission bewertet. Alle Patienten, die einen klinischen Aktivitätsindex von 4 oder niedriger haben, befinden sich klinisch in Remission der Colitis ulcerosa. Diese Festlegung beruht auf dem Aktivitätsindex von Rachmilewitz [137].

Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit die Dauer der Remission nach der Leukozytenapheresetherapie, so fallen erhebliche Unterschiede auf. Drei Patienten zeigten schon innerhalb des ersten Monats einen CAI-Anstieg über 4 hinaus, andere Patienten verblieben in einer stabilen Remission bis zum Datenerhebungszeitpunkt. Somit lag die Remissionsdauer im Höchstfall bei 38 Monaten. Um die Ergebnisse vergleichbar zu gestalten, wurde der Remissionsverlauf innerhalb der ersten 12 Monate analysiert.

Bereits im ersten Jahr nach der Therapie kam es bei den meisten Patienten zu einem Rezidiv, d.h. zu einem erneuten akuten Schub der Colitis ulcerosa. Von 29 unmittelbar nach Behandlung in Remission befindlichen Patienten wiesen 19 (65,5 %) innerhalb der ersten 6 Monate einen CAI-Anstieg auf. Von den in Remission gebliebenen 10 Patienten entwickelte die Hälfte (17,2 %) im zweiten Halbjahr ein Rezidiv. Die Remissionsrate nach einem Jahr lag somit in der vorliegenden Arbeit bei etwa 20 %.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Literatur, so finden sich erhebliche Differenzen. In der Regel werden längere Remissionszeiten publiziert. So berichteten Naganuma et al. 2004 [118] von 61 % der Patienten, die 33 Monate nach der Apheresetherapie noch in Remission waren. Die Stockholmer Arbeitsgruppe um Ljung [100] publizierte, ausgehend von 14 Patienten in Remission (Ausgangspopulation: 52 Patienten), dass nach 6 Monaten noch 9 Patienten (64,3 %) und nach 12 Monaten noch 40 % der Patienten in Remission waren. Die Remissionsrate nach 6 Monaten lag hier somit nahezu doppelt so hoch wie in der vorliegenden Arbeit. Allerdings muss erwähnt werden, dass bei jener Untersuchung die ursprüngliche Remissionsrate mit 48% niedriger ausfiel. Ruuska et al. [148] beschrieben 2009, dass bei 22 Kindern mit Colitis ulcerosa die Remission durchschnittlich nach 6 Monaten beendet war.

Bei der rasch wieder ansteigenden Krankheitsaktivität in unserer Datenanalyse muss berücksichtigt werden, dass ausschließlich Patienten mit der Indikation zur immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin betrachtet wurden. Azathioprin wurde nicht vertragen oder war nicht wirksam im Sinne der Remissionserhaltung. Zudem lag bei den meisten Patienten eine Steroidabhängigkeit vor. Nach Erreichen der Remission wurde die Steroidgabe schrittweise reduziert und dann beendet. Diese Patientengruppe weist mit ihrem chronisch aktiven Verlauf bzw. mit häufigen akuten Schüben offenbar ein hohes Potential zum raschen Rezidiv der Krankheitsaktivität auf. Die Schlussfolgerung daraus kann die Fortsetzung der Apheresetherapie im Sinne einer Remissionserhaltung sein, wie dies auch bei der Gabe von Immunsuppressiva der

Fall ist. Leider liegen bisher keine Langzeituntersuchungen zu Therapieschemata der Remissionserhaltung vor.

Vergleichende Analysen der Gruppe von Patienten, die über 6 Monate hinaus in Remission blieben (Remissionsgruppe, n=10) und der Gruppe der Patienten, die im Laufe der ersten 6 Monate nach der Therapie ein Rezidiv entwickelten (Rezidivgruppe, n=19) wurden durchgeführt, um Merkmale zu erkennen, welche die Remissionsdauer beeinflussen.

Altersunterschiede, Erkrankungsdauer oder der CAI scheinen keine Bedeutung für die Rezidivwahrscheinlichkeit zu haben. Der endoskopische Index allerdings lag in der Remissionsgruppe (7,14) deutlich höher als in der Rezidivgruppe (5,55). Der Unterschied war signifikant ( $p < 0,03$ ).

Hervorgehoben werden muss auch das Kolon-Befallsmuster. Es ergeben sich hier keine signifikanten Unterschiede, dennoch zeigt sich, dass zumindest in diesem Patientenkollektiv 55 % der Remissionsgruppe (n = 9) eine distale Kolitis (je 22,2 % Links- und Pankolitis) boten, während 43,7 % der Rezidivgruppe (n = 16) eine Pankolitis (37,5 % linksseitige und 18,7 % distale Kolitis) zeigten. Es deutet darauf hin, dass der kurzstreckige aber klinisch schwerwiegende Befall eine günstigere Langzeitprognose gegenüber dem Totalbefall mit womöglich geringer ausgeprägten subjektiven oder objektiven Symptomen beziehungsweise Befunden hat. Da bei den hier untersuchten Patienten nicht immer eine klinische Indikation zu einer der Apherese vorausgehenden Koloskopie bestand, fehlen zu einigen Datensätzen die Angaben des endoskopischen Index. Unterstützt wird diese These sowohl durch den geringeren CAI-Abfall über den Behandlungszyklus (Tab. 5-25) in der Rezidivgruppe als auch durch ein auffällig hohes C-reaktives Protein vor der ersten Behandlung in der Remissionsgruppe (Tab. 5-38) (Demgegenüber haben Yamamoto und Kollegen [224] in ihrer Untersuchung an 50 Colitis-ulcerosa-Patienten die Unterschiede der CRP-Werte als nicht relevant eingestuft).

2002 veröffentlichten Tsukada et al. [210] ihre Arbeit zu molekularbiologischen Auffälligkeiten in Kolonbiopsien in Relation zum Behandlungserfolg durch Granulozyten-Monozyten-Apherese. Sie fanden unterschiedliche Expressionsmuster hinsichtlich der Zytokine, und das in Abhängigkeit von Entzündungsausprägung und klinischem Bild. Bei der Betrachtung des Ansprechens auf die Apherese erkannte man, dass bei jenen Patienten eine Remission eintrat, deren biotisch gewonnenes Material eine hohe Expression eines als IL-8 bezeichneten Zytokins aufwies. Und gerade diese vermehrte Expression von IL-8 zeigte sich in der Schleimhaut jener Patienten mit einem hohen Aktivitätsindex. 6 der untersuchten 7 Patienten zeigten einen Totalbefall des Kolons; so dass hier nur Aussagen zur Aktivität, nicht aber zum Befallsmuster gemacht werden können.

Unter 5.4.1 sind weitere Parameter untersucht und in Bezug zur Remissionsdauer gebracht worden. Die Ergebnisse waren nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch eine auffällig hohe Lymphozytenzahl vor der ersten Behandlung und eine auffällig niedrige vor der fünften in der Rezidivgruppe (Tab. 5-29 - 5-31). Die Patienten der Remissionsgruppe zeigen im Durchschnitt eher einen Anstieg der Lymphozyten im Verlauf der ersten 4 Behandlungen, während dieser Wert in der Rezidivgruppe fällt. Dies mag Ausdruck einer unzureichenden Neubildung von Lymphozyten sein; der Lymphozytenabfall im Laufe der einzelnen Sitzungen gilt als hinreichend bewiesen [67, 154, 223 u.a.]. Ein Anstieg der Lymphozytenzahl über den gesamten Behandlungszyklus hatten Aoki et al. 2007 mit  $p < 0,05$  bestätigt [6].

Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass die Lymphozyten der beiden Gruppen molekularbiologisch verschieden charakterisiert sind. Hierzu haben Cuadrato et al. 2008 eine Untersuchung an 4 Colitis-ulcerosa- und 2 Morb.-Crohn-Patienten durchgeführt. Man fand, dass die Subpopulation der  $CD4^+$  T-Lymphozyten in der Gruppe der profitierenden Patienten eine vermehrte Expression des Markers  $CD25^{High+}$  aufwiesen [21]. Die gleiche Schlussfolgerung publizierten Saniabadi et al. [205] und auch Yokoyama et al. jeweils 2007, wobei hier die Probandenzahl mit 34 wesentlich höher lag [227].

Weiterhin fällt auf, dass die Thrombozytenzahl in der Remissionsgruppe anstieg, während sie in der Rezidivgruppe fiel (Tab. 5-37). Dies ist ein Ergebnis, welches es zukünftig mit entsprechendem Signifikanzniveau zu überprüfen gilt. Hierzu findet sich in der internationalen Literatur kaum Vergleichsmaterial. Takemoto et al. haben 2009 bei 43 Colitispatienten im Laufe der einzelnen Sitzungen einen mit einem Ansprechen assoziierten Abfall der Thrombozytenzahl ( $p=0.0041$ ) beschrieben [197]. Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete Anstieg kann Ausdruck der (über)kompensatorischen Reaktion der Plättchenbildung sein. Da es sich um eine außerordentlich kostengünstige und wenig materialaufwendige Untersuchung handelt, sollte in zukünftigen Untersuchungen auf konsequente Blutentnahme vor und nach jeder einzelnen Sitzung geachtet werden.

Als günstig für die Beurteilung hinsichtlich der Effektivität der Adacolumn<sup>®</sup>-Behandlung stellte sich der Median der Prednisolondosis bei erster Behandlung dar. Sowohl bei den Patienten in Remission als auch bei den Patienten ohne Remission liegt der Median bei 10,0 mg pro Tag. Damit war zumindest in der Gesamtheit die Einflussgröße Prednisolon als Remission-induzierender Faktor gleich. Ähnlich einheitlich war die Situation bei der Medikation mit Azathioprin. 44,8 % (Remission) und 46,6 % (keine Remission) wurden zusätzlich durchweg mit Azathioprin behandelt.

Zusammenfassend lässt sich also sagen: es gibt trotz gleicher Verteilung der Prednisolondosen und gleicher Anteile an Azathioprin-behandelten Patienten keine aus den Daten ableitbare Prognose für das Eintreten einer Remission. 29 der 44 Patienten erreichten einen CAI von 4 oder weniger und zählten deshalb als Patienten, bei denen eine Remission induziert werden konnte. Signifikante Hinweise auf messbare Einflussgrößen ließen sich aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht erkennen.

Allerdings weist Tab. 5-26 darauf hin, dass eine niedrigere initiale Prednisolondosis eher mit dem Erfolg der Behandlung vergesellschaftet zu sein scheint als eine Dosis oberhalb von 30 mg/die. Ein Umstand, den Yamamoto et al. 2007 in einer 50 Patienten umfassenden Arbeit publizierten [224].

## **6.5 Therapiekombinationen**

### **6.5.1 Prednisolon und GM-Apherese**

Eine zweite Kohorte von 12 verschiedenen Patienten (Gruppe II), die nicht in die Gruppe I einzuordnen war, wurde weiterhin untersucht. Jeder Patient nahm mindestens 40 mg Prednisolon täglich ein. Bei 10 der 12 Patienten gelang eine Remissionsinduktion (83,3 %). Das Ergebnis war nicht signifikant verschieden von dem der Gruppe I und lag dennoch um etwa 20 % höher. Dies steht im Gegensatz zu der bereits erwähnten Beobachtung, dass eine höhere Prednisolondosis eher mit einem Therapieversagen vergesellschaftet zu sein scheint. Hier handelt es sich nun um deutlich höhere Prednisolondosen. Bei diesen steroidresistenten Patienten konnte ab der dritten Apheresesitzung die Prednisolondosis um 10 mg wöchentlich bis auf die Hälfte der ursprünglichen Dosis reduziert werden (siehe Kap. 5.5).

Schwartz und Ferguson [169] zeigen in ihrer Zusammenfassung relevanter Arbeiten der Jahre 2000 bis 2006, dass einheitlich die Tendenz zu erkennen ist, dass unter Granulozyten-Monozyten-Apherese (Adacolumn<sup>®</sup>) wie auch unter Leukozytenapherese (Cellsorba<sup>™</sup>) eine Prednisolondosisreduktion erzielt werden kann. Die skandinavische Arbeitsgruppe um Ljung [100] bestätigte 2007 diesen Sachverhalt: bei 27 von 50 steroidresistenten Patienten konnte die Prednisolontherapie schrittweise völlig beendet werden.

In einer Arbeit von Hanai und Watanabe et al. [58] von 2004 wurde eine Gruppe niedriger Prednisolondosen mit 11 Apheresesitzungen behandelt, während eine zweite Gruppe mit einer Ausgangsprednisolondosis von 30 mg ohne Apherese beobachtet wurde. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede in der Dosisreduktion und in den absoluten Dosen des Prednisolons zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

Es lässt sich schlussfolgern, dass bei Steroidresistenz durch die Apherese ein gewisser additiver Effekt erreicht wird, was sich letztendlich in einer höheren Remissionsrate in der hier untersuchten Kohorte von 12 Patienten ausdrückt. Auch bei Hanai und Watanabe et al. [58] waren die Unterschiede hinsichtlich der Remissionsraten nicht signifikant.

Betrachten wir den Remissionserhalt, so zeigt sich, dass nur ein Patient (ca. 8 %) nach neun Monaten noch in Remission war. Auch hier war der Unterschied zur Gruppe I nicht signifikant.

Schwartz und Ferguson [169] bemerkten bereits in ihrer oben erwähnten Zusammenfassung, dass zur Analyse der Zusammenhänge zwischen Prednisolon, Apherese und Ansprechen auf die Therapie höhere Patientenzahlen und längere Beobachtungszeiträume notwendig wären, um verlässliche Angaben zu bekommen.

### **6.5.2 Prednisolon, Azathioprin und GM-Apherese**

Fünf der zwölf Patienten der Gruppe II wurden darüber hinaus mit Azathioprin behandelt. Alle zeigten eine Remission. Vergleicht man diese fünf Patienten mit jenen fünf, die ausschließlich mit Prednisolon von mindestens 40 mg täglich medikamentös behandelt wurden und ebenfalls eine Remission zeigten, dann finden sich keine signifikanten Unterschiede in den anamnestischen wie biochemischen Parametern. Insbesondere die Mittelwerte/ Medianwerte der Remissionsdauer waren nahezu identisch. Daraus ergibt sich, dass zumindest in der hier untersuchten Population kein Vorteil in der Kombination von Azathioprin zusätzlich zum Prednisolon (>30 mg) bei Adacolumn<sup>®</sup>-Behandlung erkennbar war. Der additive Effekt, der sich beispielsweise bei jenen zusätzlich mit Tacrolimus behandelten Patienten angedeutet hatte, war hier nicht zu erfassen.

Gezielte Analysen zum Vor- oder Nachteil von Azathioprin in der Kombination mit Apheresetherapie bei Colitis ulcerosa liegen bislang nicht vor.

### **6.5.3 Azathioprin und GM-Apherese**

Hier sind alle Kasuistiken zusammengefasst, in denen die Patienten mit Azathioprin behandelt wurden, unabhängig von der Zuordnung zu den Gruppen I und II.

Bei 17 der 24 Patienten dieser Gruppe gelang eine Remissionsinduktion (70,8 %). Dieses Ergebnis entspricht etwa dem der Gruppe I. Auch die mittlere Remissionsdauer lag mit 133 Tagen in einem ähnlichen Bereich wie die der Gruppe I. Der Vergleich einer höheren gegenüber einer niedrigeren Prednisolondosis wurde zwar durchgeführt, führte aber zu keinem verwertbaren Ergebnis, da hier eine zu große Ungleichheit in der Patientenzahl vorlag.

Somit bietet die zusätzliche Gabe von Azathioprin keinen Vorteil bei der Apheresetherapie. Diese Feststellung muß jedoch noch durch Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven untermauert werden.

#### **6.5.4 Tacrolimus und GM-Apherese**

Untersucht man aus der Gesamtheit der 44 Patienten der Gruppe I, die 5 Patienten, die zur Immunsuppression Tacrolimus in spiegelkontrollierter Dosis bekamen, so fällt zunächst auf, dass alle 5 Patienten eine Remission zeigten. Einer der Patienten hat eine stabile Remission seither für weit über 800 Tage und dies unter Fortsetzung der Tacrolimustherapie. Die übrigen 4 Patienten zeigten eine mittlere Remissionsdauer von 3 bis 4 Monaten.

Somit ergaben sich daraus keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe I. Die Remissionsdauer war weder vergleichsweise höher noch geringer. Dennoch ergab sich aus der Tatsache, dass alle Patienten eine Remission erzielten und mindestens 40 Tage diese auch hielten, ein interessanter Ansatz für weitere Untersuchungen. Sowohl aus der Arbeit von Tsukada [210] als auch aus den Erkenntnissen von Yokoyama [227] geht hervor, dass spezielle Expressionsmuster zellulärer Marker ein besonders gutes oder schlechtes Ansprechen auf die Apherese bedingen können. Es wäre denkbar, dass die Wirkung des Tacrolimus das Vorliegen einer sich als günstig erweisenden Rezeptorkombination auslöst, was den Wirkerfolg vermittelt. Andererseits ist der additive Effekt der starken Immunsuppression durch Tacrolimus (zum Teil zusätzlich durch Steroide) in Kombination mit der Apherese eine Erklärung für den Therapieerfolg.

#### **6.6 Kasuistiken**

Bei vier Patienten, die mehrfach mittels Adacolumn<sup>®</sup>-Apherese behandelt wurden und bei denen jeweils eine Remission induziert worden war, ist ein Paarvergleich der Remissionsdauer sinnvoll. Dabei fällt auf, dass ein Patient (Fall I) nach jenem Behandlungsverlauf, bei dem er ohne Prednisolon behandelt worden war, eine längere Remission hatte als nach dem Zyklus, bei dem die Prednisolondosis von initial 60 auf 10 mg gesenkt wurde. Allerdings lag der CAI des Patienten in diesem Zyklus auch bei 11 und damit am höchsten in der Paarvergleichsgruppe.

Die übrigen drei Patienten zeigten nach begleitend höher dosiertem Prednisolon immer eine längere Remission. Besonders deutlich fiel dies bei jenen Patienten auf, deren CAI bei der ersten Apheresesitzung bereits reduziert war. Dies waren Patienten, die eine akute Verschlechterung bemerkten und die Prednisolondosis rasch erhöhten und zeitgleich die Apherese geplant wurde.

Es entsteht also der Eindruck, dass ein besonders stabiles Remissionsergebnis erzielt werden kann, wenn die Apheresebehandlung mit einem Prednisolonstoß eingeleitet wird. Anders

formuliert, scheint die Ergänzung der Hochdosisprednisolonbehandlung durch einen Apheresezyklus eine längere Remission für den Patienten zu bewirken. Eine statistisch signifikante Aussage lässt sich jedoch aufgrund der 4 beobachteten Patienten nicht treffen. Dieser Eindruck geht auch mit den bereits in 5.5.1 erwähnten Beobachtungen von Hanai, Watanabe et al. [58] einher.

### **6.6.1 Kasuistik I**

Der Patient wurde insgesamt viermal mittels Granulozyten-Monozyten-Apherese behandelt. In allen vier Zyklen erhielt der Patient Azathioprin (150 bis 200 mg). Die bei ihm zu beobachtende maximale Remissionsdauer lag bei 100 Tagen und dies nach jenem Zyklus, der ohne Prednisolon erfolgte. Der Ausgangs-CAI lag bei 6.

Ebenfalls bei 6 lag der CAI vor dem dritten Apheresezyklus. Dieser wurde bei konstant täglich 7,5 mg Prednisolon durchgeführt. Die Azathioprin-Dosis betrug 200 mg. Eine Remission wurde hier nicht induziert, obgleich der Ausgangs-CAI (6) niedrig lag.

Nahezu doppelt so hoch lag der CAI vor dem zweiten Zyklus, als die Prednisolondosis von 60 auf 10 mg reduziert wurde. Hier konnte ein Remissionserhalt für zwei Monate erreicht werden.

Ebenfalls für zwei Monate stabil in Remission blieb der Patient nach einem vierten Zyklus, in dem bei 200 mg Azathioprin die Prednisolondosis von 7,5 auf 10 mg während des Zyklus erhöht wurde.

Eine wiederholte Remission durch weitere Apheresetherapien war somit möglich.

### **6.6.2 Kasuistik II**

Dieser Patient wurde ebenfalls viermal behandelt, jedoch niemals in Kombination mit einer Azathioprintherapie. Zur Remissionsinduktion kam es in jedem Fall. Zwei der Zyklen wurden ohne Prednisolontherapie durchgeführt. Die Remissionsdauer betrug hier 148 beziehungsweise 120 Tage (Ausgangs-CAI: 8 und 7). Nach jener Behandlung, in der Prednisolon von 5 auf 2,5 mg tgl. reduziert wurde, betrug die Remissionsdauer 102 Tage (CAI: 8).

Bei einem besonders schweren Schub hatte der Patient selbstständig zunächst Prednisolon eingenommen. Bei einer Tagesdosis von 40 mg lag der CAI mittlerweile bei 5, als der Patient seine erste Sitzung in diesem Zyklus erhielt. Die Prednisolondosis wurde im Verlauf auf 5 mg reduziert; allerdings wurde nach diesem Zyklus mit jeweils einer Apherese-Sitzung pro Monat fortgesetzt. Ein Remissionserhalt gelang für fast ein Jahr. Etwa drei Monate nach der letzten Apheresesitzung kam es dann zum Rezidiv.

Dieses Ergebnis geht in gewisser Hinsicht einher mit der Spekulation aus dem einleitenden Abschnitt unter 5.5.1, wo deutlich wird, dass eine Hochdosisprednisolontherapie durch

Kombination mit der Granulozyten-, Monozyten-Apherese wirksamer wird. Eine ähnliche Kasuistik berichten Hanai, Watanabe et al. [57]. Bei ihnen wurde eine 34jährige Frau mit einem CAI von 12 zunächst mit 40 mg Prednisolon behandelt. Anschließend bekam sie zwei Zyklen á 5 Sitzungen der Adacolumn®-Behandlung. Dann wurde über 10 Monate 14tägig mit der Apherese behandelt. In dieser Zeit bot die Patientin eine Remission, obwohl kein Prednisolon mehr eingenommen wurde – die Unterschreitung der täglichen Prednisolondosis von 15 bis 10 mg hatte die Patientin in der Vergangenheit immer mit einem akuten Colitis-Schub beantwortet.

Dadurch wurde deutlich, dass durch regelmäßige Sitzungen in größeren Abständen offensichtlich die Prednisolondosis reduziert, aber vor allem auch die im Einzelfall notwendig werdende Kolektomie vermieden werden kann. Dies erhöht die Lebensqualität der Patienten und reduziert das finanzielle Budget der Krankenkassen auch durch Einschränkung der Prednisolon-Nebenwirkungen wie Osteoporose und den damit verbundenen Komplikationen. (Zum Kostenvergleich wird auf Panés et al. aus 2007 verwiesen [129].)

### **6.6.3 Kasuistik III**

Dieser Patient wurde zweimal mit einer hohen Prednisolondosis behandelt. In einem Fall trat er mit einer Tagesdosis von 80 mg bei einem CAI von 5 die erste Apheresesitzung an. Nach Abschluss dieses Zyklus war eine Remission bereits erzielt worden. Sie hielt 374 Tage.

In einem anderen vorausgegangenen Fall kam es rascher nach Beginn des akuten Schubes zur ersten Apheresesitzung. Hier nahm der Patient täglich 60 mg Prednisolon ein, der CAI lag bei 10. Ein Wirkerfolg blieb zunächst aus, weshalb man sich zur Therapieverlängerung entschloss und unmittelbar einen zweiten Zyklus mit fünf Behandlungen durchführte. Noch am Tag der siebenten Sitzung war ein CAI von 11 dokumentiert worden; die Prednisolondosis konnte von der dritten bis zur achten Sitzung zunächst nicht unter 40 mg gesenkt werden. Nach der zehnten Sitzung war die Remission erreicht. Unter monatlicher Fortsetzung über 5 Monate konnte die Remission für 211 Tage erhalten werden; das Rezidiv trat etwa zwei Monate nach der letzten Apherese auf. Es schloss sich der zuvor geschilderte Zyklus an. Das gleiche Vorgehen wurde in einer 50 Patienten umfassenden Studie von Yamamoto et al. 2007 publiziert. Bei den 24 Patienten, die nach der 5. Sitzung keine Remission zeigten, wurde erneut 5 mal behandelt. Bei weiteren 8 Patienten konnte hier noch eine Remission erzielt werden. Im Kontrast dazu steht allerdings die Arbeit von Sakuraba et al. (2008). Hier wurde eine Gruppe mit 3 Sitzungen in 2 Wochen behandelt und mit der Standardbehandlung („5 in 5“) verglichen. Die Remission wurde hier in 80% (vs. 66,7%,  $p=0,25$ ) erreicht. Noch bedeutsamer war dabei die kürzere Dauer bis zur Remissionsinduktion: 10,7 vs. 27,2 Tage ( $p=0,04$ ).

Unter konstant 10 mg Prednisolon und zusätzlich 150 mg Azathioprin war der genannte Patient bei einem CAI von 7 erstmalig behandelt worden. Eine Remission wurde zwar induziert, sie endete jedoch bereits drei Wochen nach der letzten Sitzung.

An diesem Beispiel wird erneut deutlich, welcher Vorteil in dem vorausgegangenen Prednisolonstoß zu liegen scheint und welches remissionserhaltende Potential in den monatlichen Behandlungen zur Remissionserhaltung stecken könnte.

In einer Übersichtsarbeit betonte Hanai [60] 2008 die bei der Mehrheit seiner ausgewerteten Publikationen beobachtete Auffälligkeit, dass Patienten im frühen Stadium der Colitis ulcerosa und steroidnaive Patienten stärker von der GM-Apherese profitieren als fortgeschritten Erkrankte. Er schlussfolgerte „GMA might be an effective first-line medication“. Das ist ein Ergebnis, welches in der hier vorliegenden Arbeit lediglich in den Kasuistiken nachvollziehbar erscheint.

#### **6.6.4 Kasuistik IV**

Zweimal wurde dieser Patient erfasst. Zweimal in einem Jahr erhielt er jeweils bei einem CAI von 7 die Apheresebehandlung. Einmal wurde durchweg mit 15 mg und beim zweiten Zyklus mit 20 mg Prednisolon behandelt. Als Remissionszeit blieben 57 bzw. 54 Tage. Beim zweiten Versuch wurde der Patient zusätzlich mit 175 mg Azathioprin täglich behandelt.

Der Patient hatte aus persönlichen Gründen die weitere Therapie abgebrochen. Später erfolgte eine Kolektomie.

#### **6.6.5 Kasuistik V**

Bei der ersten Apheresesitzung lag der CAI bei 6, die Prednisolondosis betrug 10 mg und wurde über die gesamte Zeit beibehalten. Bei der erreichten Remission wurde ab Oktober 2003 die Prednisolondosis zweiwöchentlich um 2,5 mg gesenkt. Nach dem Schritt von 5 auf 2,5 mg schien der erneute akute Schub zu beginnen. Die Remissionsdauer betrug 66 Tage.

Am 15. Januar 2004 konnte der Patient dann bei einem CAI von 8 seinen zweiten Zyklus beginnen. Die Prednisolondosis lag bei 60 mg und wurde während des Zyklus rasch reduziert auf 15 mg. Die Remission hielt 3 Monate.

Beide Zyklen wurden in Begleitung der Therapie mit täglich 150 mg Azathioprin durchgeführt. Ein ähnlich beeindruckender Unterschied wie in den vorhergehenden Reporten lässt sich hier nicht dokumentieren.

Wie auch die anderen Kasuistiken belegt dieser Verlauf die Notwendigkeit wiederholter Apheresebehandlungen bei Patienten mit chronischer Krankheitsaktivität.

## 7 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der in den vergangenen Jahren in Rostock durchgeführten Therapie mit der Leukozytenapherese bei Colitis ulcerosa. Ausgewertet werden konnte die Apheresetherapie von insgesamt 52 Patienten (70 Therapiezyklen).

Bei den Patienten handelte es sich jeweils um eine chronisch aktive Colitis ulcerosa, bei der mit 5-ASA-Präparaten und Steroiden keine dauerhafte Remission zu erreichen war und somit die Indikation zur Therapie mit Azathioprin vorlag. In die Auswertung einbezogen wurden dann die Patienten, bei denen Azathioprin nicht wirksam war, zu Unverträglichkeitsreaktionen führte oder von den Patienten abgelehnt wurde.

Bei der Auswertung wurden folgende Gruppen gebildet. Die Gruppe 1 umfasste 44 Patienten, deren Begleittherapie mit Steroiden unter 30 mg/die lag. Der Gruppe 2 wurden Patienten mit einer Prednisolondosis von 40-60 mg/die zugeordnet (n=14). Die Gruppe 3 umfasste Patienten mit Azathioprin als zusätzliche Medikation (n=31). Die Gruppe 4 umfasste Patienten mit einer Tacrolimustherapie (n=8). Weitere 14 Patienten erhielten mehrere Apheresezyklen.

Ein Therapiezyklus bestand aus 5 Apheresebehandlungen im Abstand von einer Woche. Behandelt wurde über eine Stunde mit einer Flussgeschwindigkeit von 30 ml/Minute. Die Remissionsrate der Patienten in der Gruppe 1 lag nach einem Therapiezyklus der Leukozytenapherese bei 65,9 %. Bei der Zusammenfassung der Literatur ergab sich eine Remissionsrate anderer Studien von im Durchschnitt 52 %.

Nach 6 Monaten waren 34,5 % der Patienten mit einer Remission durch die Apheresetherapie noch ohne erneuten akuten Schub. In der Literatur variieren die Remissionszeiten nach der Leukozytenapherese in hohem Maße in Abhängigkeit von den eingeschlossenen Patienten.

Zwischen den Patienten, die durch die Leukozytenapherese in Remission kamen und den Patienten, die keine Remission erreichten fanden sich hinsichtlich des Alters, der Erkrankungsdauer, der Krankheitsaktivität, der endoskopischen Befunde, des Befallsmusters, der Laborwerte und der Steroiddosis keine Unterschiede.

Bei den Patienten die durch die Leukozytenapherese eine Remission erreichten, kam es zu einer signifikanten Reduktion des CRP im Vergleich zu Patienten ohne therapeutischen Effekt der Apherese. Das CRP lag vor der Therapie bei den Patienten mit Remission höher als bei den Patienten ohne Remission. Die Apheresetherapie ist offenbar bei einer vorliegenden systemischen Entzündungsreaktion besser wirksam.

Bei den Patienten mit einer Remissionszeit über 5 Monate fand sich ein höherer Anteil von distalen Colitiden im Gegensatz zur Pancolitis. Patienten mit einem höheren endoskopischen Index vor der Leukozytenapherese wiesen eine längere Remissionsdauer auf. Weiterhin hatten die

Patienten mit einer längeren Remission tendentiell einen höheren Lymphozytenanstieg während der Apheresetherapie als die Patienten die ein früheres Rezidiv erlitten. Alter, Erkrankungsdauer und der Aktivitätsindex hatten keine Auswirkung auf die Remissionszeit.

Bei den Patienten der Gruppe II mit einer höheren Prednisolondosis als Begleittherapie erreichten 83,3 % eine Remission, die nach 6 Monaten noch bei 40 % der Patienten vorlag. Gegenüber den Patienten mit einer niedrigeren Prednisolondosis waren die Unterschiede bei der Remissionsrate und der Remissionsdauer jedoch nicht signifikant.

Hinsichtlich der Kombination mit Azathioprin ergab sich auch kein signifikanter Unterschied bei der Remissionsrate und der Remissionsdauer im Vergleich zu Gruppe 1.

Die mit Tacrolimus behandelten 5 Patienten erreichten alle eine Remission, wobei die Patientenzahl für einen statistischen Vergleich mit der Gruppe I zu gering war.

Nebenwirkungen traten bei den insgesamt 350 Apheresebehandlungen nur in sehr geringem Maße auf. Es kam lediglich in Einzelfällen zu Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und einer Blutdruckreduktion. Auch die Kombinationstherapie mit verschiedenen Immunsuppressiva erwies sich als sicher, Infektionen als Komplikationen der Leukozytenapherese traten nicht auf.

In der Zusammenfassung handelt es sich bei der Leukozytenapherese um die Möglichkeit, mit einem apparativen Verfahren bei minimalen Nebenwirkungen eine Remission bei chronisch aktiven Patienten mit Colitis ulcerosa zu erreichen.

Bei den beobachteten Patienten mit der Notwendigkeit einer Immunsuppression durch Azathioprin kommt es jedoch häufig zu einem raschen Rezidiv der Colitis ulcerosa, so dass eine intermittierende Apheresetherapie erforderlich ist. Dies sollte bei künftigen Therapiestudien berücksichtigt werden.

## 8 Literaturverzeichnis

- 1 Actis GC, Ottobrelli A, Pera A, et al. Continuously infused cyclosporine at low dose is sufficient to avoid emergency colectomy in acute attacks of ulcerative colitis without the need for high dose steroids. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1993; 17: 10-13.
- 2 Allison MC, Dhillon AP, Lewis WG, et al. *Inflammatory bowel disease*. London: Mosby, 1998: 121-125.
- 3 Allison MC, Dhillon AP, Lewis WG, Pounder RE. *Inflammatory bowel disease*. London, Mosby 1998: 91-95.
- 4 Amano K, Fujimoto K, Amano K, et al. Filter leukapheresis and immune related disease. *Japanese Journal of Apheresis* 1994; 13: 61-64.
- 5 Andoh A, Tsujikawa T, Inatomi O, Deguchi Y, et al. Leukocytapheresis Therapy Modulates Circulating T cell Subsets in Patients with Ulcerative Colitis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2005; 9: 270-276.
- 6 Aoki H, Nakamura K, Yoshimatsu Y, et al. Adacolumn selective leukocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: clinical efficacy, effects on plasma IL-8, and expression of Toll-like receptor 2 on granulocytes. *Digestive diseases and sciences* 2007; 52: 1427-1433.
- 7 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657.
- 8 Bazzichi L, Guiliano T, Rossi A, et al. Partial remission of refractory RA after Adacolumn cytappheresis: a case report. *Rheumatology International* 2007; DOI 10.1007/s00296-007-0427-1.
- 9 Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854-862.
- 10 Bicks RO, Groshart KD. The current status of T-lymphocyte apheresis (TLA) treatment of Crohn's disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1989; 11: 136-138.
- 11 Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154: 328-335.
- 12 Blomberg B. Endoscopic treatment modalities in inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 24: 578-581.
- 13 Brandes JW, Lorenz-Meyer H. Epidemiologische Aspekte zur Enterokolitis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa in Marburg/Lahn (FRG) zwischen 1962 und 1975. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1983; 21: 69-78.
- 14 Brandes JW, Lorenz-Meyer H. Epidemiologische Aspekte zur Enterokolitis regionalis Crohn und Colitis ulcerosa in Marburg/Lahn (FRG) zwischen 1962 und 1975. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1983; 21(2): 69-78.
- 15 Brannigan AE, O'Connell PR, Hurley H. Neutrophil apoptosis is delayed in patients with inflammatory bowel disease. *Shock* 2000; 13: 361-366.
- 16 Brooke BN, Cave DR, King DW. Place of azathioprine for Crohn's disease. *Lancet* 1976; 1: 1041-1042.
- 17 Buckel NA, Lennard-Jones JE, Hernandez MA, et al. Measurement of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management. *Gut* 1979; 20: 22-

- 27.
- 18 Campieri M, Ferguson A, Doe W et al. Oral budesonide is as effective as oral Prednisolone in active Crohn's disease. *Gut* 1997; 41: 209-214.
  - 19 Chen ZS. Treatment of ulcerative colitis with acupuncture. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1995; 15: 231-233.
  - 20 Chen ZS, Nie ZW, Sun QL, et al. Clinical study in treating intractable ulcerative colitis with traditional Chinese medicine. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1994; 14: 400-402.
  - 21 Cuadrado E, Alonso M, de Juan MD, et al. Regulatory T cells in patients with inflammatory bowel diseases treated with adacolumn granulocytapheresis. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 1521-1527.
  - 22 Curran M, Lau KF, Hampe J, et al. Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology* 1998; 115: 1-7.
  - 23 Daiss W, Scheurle M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the country of Tübingen (West Germany). *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1994; 32: 332-337.
  - 24 Daiss W, Scheurle M, Malchow H. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the country of Tübingen (West Germany). *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1989; 170: 39-43.
  - 25 Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Archives of internal medicine* 1988; 148: 297-302.
  - 26 Das KM, Gupta A, Mandal A, Geng X. Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin. A clue to the pathogenic mechanism for ulcerative colitis. *Journal of Immunology* 1993; 150: 2487-2493.
  - 27 De Lind van Wijngaarden RAF, van Rijn L, Hagen C, et al. Hypothesis on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: The cause is hidden, but the result is known. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 3: 237-252.
  - 28 Dirks E, Förster S, Thom M, et al. Prospektive Untersuchung von Inzidenz und Prävalenz der Colitis ulcerosa in einer Großstadtbevölkerung in Deutschland (Westliches Ruhrgebiet). *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1994; 32: 332-337.
  - 29 Dzik S. Mechanism of leukocyte removal by filtration. *Current Studies in Hematology and Blood Transfusion* 1994; 60: 123-133.
  - 30 Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, et al. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 246-252.
  - 31 Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100: 350-358.
  - 32 Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative proctitis in Central Sweden 1965 – 1983: a population-based epidemiological study. *Digestive Disease and Sciences* 1991; 36: 97-102.
  - 33 Emmrich J, Seyfarth F, Fleig WE, Emmrich F. Treatment of inflammatory bowel

- disease with anti-CD4 monoclonal antibody. *Lancet* 1991; 338: 570-571.
- 34 Emmrich J. Laboratory tests in IBD – which and when? In: Fleig WE (ed). *Inflammatory bowel diseases: new developments and standards*. Lancaster: Kluwer Academic Publishers 1995: 173-180.
  - 35 Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical Patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Digestive Disease and Science* 1993; 38: 1137-1146.
  - 36 Farmer RG. Ulcerative colitis, chapter 76, Part 2. Clinical features. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds). *Bockus Gastroenterology*, 5th edn. WB Saunders Company, 1995: 1338-1368.
  - 37 Feagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *European Journal of Clinical Investigation* 1982; 12: 351-359.
  - 38 Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience* 1997; 2: d12-26.
  - 39 Fernandez-Banares F, Hinojosa J, Sanchez-Lombrana JL, et al. Randomized clinical trial of plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 427-433.
  - 40 Frank DN, St.Amand AL, Feldmann RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007; 124: 837-848.
  - 41 Fruman D, Burakoff S, Bierer B. Immunophilins in protein folding and immunosuppression. *FASEB Journal* 1994; 8: 391-400.
  - 42 Fukunaga K, Sawada K, Fukuda Y et al. A case report: First case of Filtration leukocytapheresis for a patient of aortitis syndrome associated with ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis* 2002; 6: 93-98.
  - 43 Fuss IJ, Neurath M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4+ lamina propria lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease lamina propria cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis lamina propria cells manifest increased secretion of IL-5. *Journal of Immunology* 1996; 157(3): 1261-1270.
  - 44 Ghosh S, Kaplan G, Panaccione R. Granulocyte-monocyte apheresis for the treatment of ulcerative colitis - is this the End of the Road? *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology* 2009; 6: 6-7.
  - 45 Goldstein NS, Sanford WW, Bodzin JH. Crohn's-like complications in patients with ulcerative colitis after total proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis; *American Journal of Surgical Pathology* 1997; 21: 1343-1353.
  - 46 Gotteland M, Lopez M, Munoz C, et al. Local and systemic liberation of proinflammatory cytokines in ulcerative colitis. *Digestive Disease and Sciences* 1999; 44: 830-835.
  - 47 Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas J-L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988 – 1990). *Gut* 1994; 35: 1433-1438.
  - 48 Granowitz EV, Porat R, Mier JW, et al. Pharmacokinetics, safety and

- immunomodulatory effects of human recombinant Interleukin-2 receptor antagonists in healthy humans. *Cytokine* 1992; 4: 353-360.
- 49 Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine* 1976; 55: 401-412.
  - 50 Greenstein AJ, Sachar DB, Nannan Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 1992, 71: 261-270.
  - 51 Grisham MB, Yamada T. Neutrophils, nitrogen oxides and inflammatory bowel disease, neuro-immunophysiology of the gastrointestinal mucosa. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992; 664: 103-115.
  - 52 Gross V, Andus T, Caesar I et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methyl-prednisolone in active Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1996; 8: 905-909.
  - 53 Hampe J, Schreiber S, Shaw S, et al. A genome wide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *American Journal of Human Genetics*, 1999.
  - 54 Hampe J, Shaw SH, Saiz R, et al. Linkage of inflammatory bowel disease to human chromosome 16p. *American Journal of Human Genetics* 1999; 65: 1647-1655.
  - 55 Hanai H, Watanabe F, Saniabadi AR, et al. An open label prospective study on the efficacy of leukocyte adsorptive apheresis in ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatol* 2003; 8: 905-909.
  - 56 Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al. Leukocyte Adsorptive Apheresis for the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Prospective, Uncontrolled, Pilot Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2003; 1: 28-35.
  - 57 Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in severe active ulcerative colitis. *Digestive Disease and Sciences* 2002; 47: 2349-2353.
  - 58 Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, et al. Adsorptive Granulocyte and Monocyte Apheresis versus Prednisolone in Patients with Corticosteroid-Dependent Moderately Severe Ulcerative Colitis. *Digestion* 2004; 70: 36-44.
  - 59 Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, et al. Correlation of Serum Soluble TNF- $\alpha$  Receptors I and II Levels with Disease Activity in Patients with Ulcerative Colitis. *American Journal of Gastroenterol* 2004; 99: 1532-1538.
  - 60 Hanai H. Leucocytapheresis for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 20: 596-600.
  - 61 Hasson H, Saniabadi A, Alfano M, Trabattoni D, et al. Granulocyte/monocyte apheresis induces sustained increases in CD4 T cells in HIV-1 infected patients with poor CD4 T cell restoration after suppression of viral replication by HAART. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2002; 3: 58-63.
  - 62 Hawthorne AB, Hawkey CJ. Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. A review of their mechanisms of efficacy and place in therapy. *Drugs* 1989; 77: 267-288.
  - 63 Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long-term prognosis in ulcerative colitis based on results from a regional patient group from the country of Copenhagen. *Gut* 1985; 26: 158-163.

- 64 Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy? Rationale for surgical strategy in ulcerative colitis. *Annals of Surgery* 2001; 234: 788-794.
- 65 Heuschkel R, Afzal N, Wuerth A, et al. Complementary medicine use in children and young adults with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 382-388.
- 66 Hilsden RJ, Scott CM, Verhoef MJ. Complementary medicine use by patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93: 697-701.
- 67 Hiraishi K, Takeda Y, Shiobara N, Shibusawa N, et al. Studies on the Mechanisms of Leukocyte Adhesion to Cellulose Acetate Beads: An In Vitro Model to Assess the Efficacy of Cellulose Acetate Carrier-based Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003; 7: 334-340.
- 68 Holdstock GE, Fisher JA, Hamblin TJ, Loehry C. Plasmapheresis in Crohn's disease. *Digestion* 1979; 19: 197-201.
- 69 Hollerbach S, Geissler A, Schiegl H, et al. The accuracy of abdominal ultrasound in the assessment of bowel disorders. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998; 33: 1201-1208.
- 70 Holtmann MH, Schutz M, Galle PR, Neurath MF. Functional relevance of soluble TNF-alpha, transmembrane TNF-alpha and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2002; 40(8): 587-600.
- 71 Hugot JP, Laurentpuig P, Gower-Rouseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-823.
- 72 Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on Chromosom 16. *Nature* 1996; 379: 821-823.
- 73 Ip SH, Ritterhaus CW, Healey KW, Struzziero CC, et al. Rapid enumeration of T-lymphocytes by a flow-cytometric immunofluorescence method. *Clinical Chemistry* 1982; 28: 1905-1909.
- 74 Irving PM, Rampton DS. Commentary Leukocytapheresis for ulcerative colitis. *Digestive and Liver Diseases* 2004; 36: 799-802.
- 75 Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *Journal of the American College of Nutrition* 2003; 22: 56-63.
- 76 Iwakami Y, Sakuraba A, Sato T, et al. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis therapy modulates monocyte-derived dendritic cell function in Patients with ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2009; 13: 138-146.
- 77 Jewell DP. Ulcerative Colitis, chapter 104. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management*, 7th edn. Saunders Company, 2002: 2039-2067.
- 78 Kambic H-E, Nosé Y. Plasmapheresis: Historical Perspective, Therapeutic Applications, and New Frontiers. *Artif Org* 1993; 17(10): 850-881.
- 79 Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T. Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis for Pyoderma Gangrenosum. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002; 47: 320-321.

- 80 Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, Terano A. Evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis. *Digestive and Liver Diseases* 2004; 36: 512-518.
- 81 Kaplow LS, Goffinet JA. Profound neutropenia during the early phase of haemodialysis. *Journal of the American Medical Association* 1968; 203: 1135-1137.
- 82 Kashiwagi N, Nakano M, Saniabadi AR, et al. Anti-inflammatory Effect of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis in a Rabbit Model of Immune Arthritis. *Inflammation* 2002; 26(4): 199-205.
- 83 Kashiwagi N, Saniabadi A, Shimoyama T, et al. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Digestive Disease and Sciences* 2002; 47: 1334-1341.
- 84 Kashiwagi N, Sugimura K, Koiwai H, et al. Immunomodulatory effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis as a treatment for patients with ulcerative colitis. *Digestive Disease and Sciences* 2002; 47: 1334-1341.
- 85 Keränen U, Luukkonen P, Järvinen H. Functional results after restorative proctocolectomy complicated by puchitis; *Diseases of the Colon & Rectum* 1997; 40: 764-769.
- 86 Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis. Patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *American Journal of Surgical Pathology* 1998; 22: 983-984.
- 87 Kosaka T, Sawada K, Ohnishi K, Egashira A, et al. Effect of Leukocytapheresis Therapy Using a Leukocyte Removal Filter in Crohn's Disease. *Internal Medicine* 1999; 38: 102-111.
- 88 Kosaka T, Sawada K, Ohnishi K, et al. Effekt of leukocytapheresis therapy using a leukocyte removal filter in Crohn's disease. *Internal Medicine* 1999; 38: 102-111.
- 89 Koutroubakis IE, Vlchonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 171-176.
- 90 Kreisel W, Wolf LM, Grotz W, et al. Renal tubular damage: an extraintestinal manifestation of chronic inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1996; 8: 461-468.
- 91 Kruis W, Dignass A, Steinhausen-Thiessen E, et al. Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology* 2005; 11: 7001-7006.
- 92 Kruis W, Schutz E, Fric P, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1997; 11: 853-858.
- 93 Kusaka T, Fukunaga K, Ohnishi K, Kosaka T, et al. Adsorptive Monocyte-Granulocytapheresis (M-GCAP) for Refractory Crohn's Disease. *Journal of Clinical Apheresis* 2004; 19: 168-173.
- 94 Kusugami K, Fukatsu A, Tanimoto M, et al. Elevation of interleukin-6 in inflammatory bowel disease is macrophage- and epithelial cell-dependent. *Digestive Disease and Sciences* 1995; 40: 949-959.
- 95 Kyogoku M, Kasukawa R. Clinical and basic studies on the G-1 column, a new

- extracorporeal therapeutic device effective in controlling rheumatoid arthritis. *Inflammatory Research* 1998; 47: 166-167.
- 96 Langhorst J, Anthonisen I, Steder-Neukamm U, et al. Einsatz komplementärmedizinischer Therapieverfahren bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Deutschland. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2002; 8: 641.
  - 97 Langhorst J, Antonisen I, Steder-Neukamm U, et al. Einsatz komplementärmedizinischer Therapieverfahren bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in Deutschland. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2002; 8: 641.
  - 98 Lewin J, Dhillon AP, Sim R, et al. Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy. *Gut* 1995; 36: 564-569.
  - 99 Liunbruno GM, Centoni PE, Niccoli G, et al. A case report of long-term remission of ulcerative colitis after lymphocyte-plasmapheresis. *Therapeutic apheresis and dialysis* 2007; 11: 65-69.
  - 100 Ljung T, Thomsen O, Vatn M, et al. Granulocyte, monocyte/ macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2007; 42: 221-227.
  - 101 Mackay IR, Wall AJ, Goldstein G. Response to azathioprine in ulcerative colitis. Report of 7 cases. *American Journal of Digestive Diseases* 1966; 11: 536-545.
  - 102 Mahida YR. The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 21-33.
  - 103 Malchow H, Ewe K, Brandes J et al. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266.
  - 104 Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *Journal of paediatric gastroenterology and nutrition* 2004; 46: 386-391.
  - 105 Matsui T, Nishimura T, Matake H, et al. Granulocytapheresis for Crohn's Disease: A Report on Seven Refractory Patients. *American Journal of Gastroenterology* 2003; 98: 511-512.
  - 106 Matsumoto T, Andoh A, Okawa K, et al. Multivariate analysis for factors predicting rapid response of leucocytapheresis in patients with steroid-resistant ulcerative colitis: A multicenter prospective open-label study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2008; 12: 484-490.
  - 107 Matts SGF. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *The Quart Journal of Medicine* 1961; 13: 393-400.
  - 108 McCarthy DA, Rampton DS, Liu Y-C. Peripheral blood neutrophils in inflammatory bowel disease: morphological evidence of in vivo activation in active disease. *Clinical & Experimental Immunology* 1991; 86: 489-493.
  - 109 Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, et al. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter retrospective study. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 469-473.
  - 110 Meuret G, Bitzi A, Hammer B. Macrophage turnover in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1978; 74: 501-503.

- 111 Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology* 1983; 85: 351-357.
- 112 Miller B. Nebenwirkungen der Therapie mit Salazosulfapyridin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1980; 105: 1596-1597.
- 113 Miner PB. Clinical features, course, laboratory findings and complications in ulcerative colitis. In: Kirsner JB (ed). *Inflammatory Bowel Disease*, 5th edn. WB Saunders Company, 2000: 299-304.
- 114 Momoshima S, Kohda E, Hiramatsu K, Asakura H. Intra-arterial prednisolone infusion therapy in ulcerative colitis. *American Journal of Rheumatology* 1985; 145: 1057-1060.
- 115 Moody GA, Eaden JA, Bhakta P, Sher K, Mayberry JF. The role of complementary medicine in European and Asian patients with inflammatory bowel disease. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 1998; 4: 68-71.
- 116 Moser G, Tillinger W, Sachs G, et al. Relationship between the use of unconventional therapies and disease-related concerns: a study of patients with inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res* 1996; 40: 503-509.
- 117 Moser G, Tillinger W, Sachs G, et al. Relationship of the use of unconventional therapies and disease-related concerns: a study of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Psychosomatic Research* 1996; 40: 503-504.
- 118 Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, et al. Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Disease* 2004; 10: 251-257.
- 119 Nagase K, Sawada K, Shimoyama T, et al. Complication of leukocytapheresis. *Therapeutic apheresis* 1998; 2: 120-124.
- 120 Nagashima M, Yoshino S, Tanaka H, et al. Granulocyte and monocyte apheresis suppresses symptoms of rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatology International* 1998; 18: 113-118.
- 121 Naguchi A, Watanabe K, Narumi S, et al. The production of interferon-gamma-inducible protein 10 by granulocytes and monocytes is associated with ulcerative colitis disease activity. *Journal of Gastroenterology* 2007; 42: 947-956.
- 122 Neurath MF, Fuss I, Pasparakis M, Alexopoulou L, et al. Predominant pathogenic role of tumor necrosis factor in experimental colitis in mice. *European Journal of Immunology* 1997; 27:1743-1750.
- 123 Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 1849-1850.
- 124 Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 318-328.
- 125 Ohara M, Saniabadi AR, Kokuma S, et al. Granulocytapheresis in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Artificial Organs* 1997; 21: 989-994.
- 126 Ohkawara T, Takeda H, Furukawa S, et al. Changes in the Plasma Level of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Ulcerative Colitis Patients Treated with Selective Granulocyte and Monocyte Apheresis. *Internal Medicine* 2007; 46: 1821-

- 1822.
- 127 Onodera H, Abe Y, Yoshida M, et al. A new device for selective removal of CD4+ T cells. *Therapeutic Apheresis* 1998; 2: 37-42.
  - 128 Oudkerk Pool M, Ellerbrock PM, Ridwan BU, et al. Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical parameters, medical and surgical treatment. *Gut* 1993; 34: 46-50.
  - 129 Panés J, Guilera M, Ginard D, et al. Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective?. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2007; 39(7): 617-625.
  - 130 Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annual Reviews of Medicine* 2000; 51: 289-298.
  - 131 Parente F, Maconi G, Bollani S, et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x-ray and intraoperative findings. *Gut* 2002; 50: 490-495.
  - 132 Pascu M, Muller AR, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus in a patient with toxic megacolon. *International Journal of Colorectal Diseases* 2003; 18: 271-275.
  - 133 Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 417-429.
  - 134 Podolsky DK. Medical progress. Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 417-429.
  - 135 Price AB, Morson BC. Inflammatory bowel disease. The surgical pathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Human Pathology* 1975; 6: 7-29.
  - 136 Pschyrembel *Klinisches Wörterbuch*, Auflage 257, Verlag de Gruyter 1994.
  - 137 Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *British Medical Journal* 1989; 298: 82-86
  - 138 Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29: 342-345.
  - 139 Rasmussen SN, Binder V, Maier K, et al. Treatment of Crohn's disease with peroral 5-aminosalicylic acid. *Gastroenterology* 1983; 85: 1350-1353.
  - 140 Rawsthorne P, Shanahan F, Cronin NC, et al. An international survey of the use and attitudes regarding alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 1298-1303.
  - 141 Rembacken BJ, Newbould HE, Richards SJ, et al. Granulocyte apheresis in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of effect. *Therapeutic Apheresis* 1998; 2: 93-96.
  - 142 Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639.
  - 143 Rieber A, Wruk D, Potthast S, et al. Diagnostic imaging in Crohn's disease:

- comparison of magnetic resonance imaging and conventional imaging methods. *International Journal of Colorectal Diseases* 2000; 15: 176-181.
- 144 Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS, et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn's disease. *Nature Genetics* 2001; 29: 223-228.
  - 145 Rugtveit J, Brandtzaeg P, Halstensen TS, et al. Increased macrophage subsets in inflammatory bowel disease: Apparent recruitment from peripheral blood monocytes. *Gut* 1994; 35: 669-674.
  - 146 Rutgeerts P, D'Haens G, van Deventer SJH et al. Retreatment with antiTNF- $\alpha$  chimeric antibody (cA2) effectively maintains cA2-induced remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112: A1078.
  - 147 Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H et al. A comparison of budesonide with Prednisolon for active Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 842-845.
  - 148 Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, et al. Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: Results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflammatory Bowel Diseases* 2009
  - 149 Sakata Y, Iwakiri R, Amemori S, et al. Comparison of the efficacy of granulocyte and monocyte/macrophage adsorptive apheresis and leucocytapheresis in active ulcerative colitis patients: a prospective randomized study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008; 20: 629-633.
  - 150 Sakuraba A, Sato T, Naganuma M, et al. A pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology* 2008; 43: 51-56.
  - 151 Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Systematical Review* 2000: CD000545.
  - 152 Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 400-409.
  - 153 Saniabadi AR, Hanai H, Fukunaga K, Sawada K, et al. Therapeutic leukocytapheresis for inflammatory bowel disease. *Transfusion and Apheresis Science* 2007; 1030: xxx-xyy.
  - 154 Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, et al. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003; 7: 45-59.
  - 155 Saniabadi N, Kashiwagi N, Adachi M, et al. Efficacy of the extracorporeal granulotrap G-1 column in a rabbit model of induced arthritis. *Japanese Journal of Apheresis* 1997; 16: 173-178.
  - 156 Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577-594.
  - 157 Sasaki M, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba T. Leukocytapheresis therapy for severe ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis* 1998; 2: 101-104.
  - 158 Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al. Two-stage genome-wide search in inflammatory

- bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3,7 and 12. *Nature Genetics* 1996; 14: 199-202.
- 159 Sawada K, Egashira A, Ohnishi K, Fukunaga K, et al. Leukocytapheresis (LCAP) for Management of Fulminant Ulcerative Colitis with Toxic Megacolon. *Digestive Diseases and Sciences* 2005; 50(4): 767-773.
  - 160 Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial for the Treatment of Ulcerative Colitis with a Leukocytapheresis Column. *Current Pharmaceutical Design* 2003; 9: 307-321.
  - 161 Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, et al. Exacerbated autoimmune hepatitis successfully treated with leukocytapheresis and bilirubin adsorption therapy. *Journal of Gastroenterology* 1997; 32: 689-695.
  - 162 Sawada K, Ohnishi K, Shimoyama T, et al. Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology* 1995; 30: 322-329.
  - 163 Sawada K, Shimoyama T, et al: The efficacy of extracorporeal circulation therapy utilizing leukocytapheretic device for idiopathic inflammatory bowel disease. *Japan Clinical Immunology Association Magazine* 1994; 17: 883-885
  - 164 Schmidt RM, Adler G, Liptay S. Activation of NFkappaB in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 43: 587-588.
  - 165 Schölmerich J, Braun G, Volk BA, et al. Detection of extraintestinal and intestinal abnormalities in inflammatory bowel disease by ultrasound. *Digestive Surgery* 1987; 4: 82-87.
  - 166 Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, et al. Tumor necrosis factor- and interleukin-1 in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 1999; 353: 459-461.
  - 167 Schreiber S. Extraintestinale Manifestationen. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Leitlinien der DGVS. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2001; 39: 63-65.
  - 168 Schroeder KW, Tremaine WJ, Istrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *New England Journal of Medicine* 1987; 317: 1625-1629.
  - 169 Schwartz D, Ferguson JR. Current pharmacologic treatment paradigms for inflammatory bowel disease and the potential role of granulocyte/ monocyte apheresis. *Current medical research and opinion* 2007; 23: 2715-2728.
  - 170 Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al. Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for the cases of refractory pyoderma gangrenosum. *Therapeutic apheresis and dialysis* 2007; 11: 177-182.
  - 171 Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al. Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pustular psoriasis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2008; 12: 13-18.
  - 172 Shibata H, Kuriyama T, Yamawaki N. Cellsorba. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003; 7: 44-47.
  - 173 Shimoyama T, et al. Leukocytapheresis therapy recognized as a new developed therapy for bowel disease. Investigation and Research Committee for Inflammatory Bowel Disease organized by the Japanese Ministry of Health and Welfare: *Research Report* 1998: 114-117.

- 174 Shimoyama T, et al. Recent advances in ulcerative colitis therapy: Leukocyteapheresis combined with extracorporeal circulation. *Geka Chiryō Journal* 1995; 73: 437-451.
- 175 Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *Journal of Clinical Apheresis* 2001; 16: 1-9.
- 176 Shimoyama T, Sawada K, Tanaka T, et al. Granulocyte and monocyte apheresis with the G-1 column in the treatment of patients with active ulcerative colitis. *Japanese Journal of Apheresis* 1999; 18: 117-131.
- 177 Shirokaze J. Leukocytapheresis Using a Leukocyte Removal Filter. *Therapeutic Apheresis* 2002; 6: 261-266.
- 178 Shivanada S, Lennard-Jones JE, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between North and South? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD) *Gut* 1996; 39: 690-697.
- 179 Sigurbjörnsson FT, Bjarnason I. Leukocytapheresis for the treatment of IBD. *Nature clinical practice - Gastroenterology and Hepatology* 2008; 5: 509-516.
- 180 Sommer H, Schmidt M, Gruber KD. Lungenfunktionsstörungen bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1986; 111: 812-815.
- 181 Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobson SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 143-144.
- 182 Stange EF, Riemann J, von Herbay A, et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Leitlinien der DGVS. Zeitschrift für Gastroenterologie* 2001; 39: 19-72.
- 183 Stange EF. *Colitis ulcerosa – Morbus Crohn*, Uni-Med Verlag 1999: 34ff.
- 184 Stöcker W, Otte M, Ulrich S, et al. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1987; 22: 41-52.
- 185 Strober WaMN. Immunological diseases of the gastrointestinal tract. In: Rich RR. *Clinical Immunology*. St Louis: Mosby, 1995.
- 186 Suemitsu J, Yoshida M, Yamawaki N, Yamashita Y. Leukocytapheresis therapy by extracorporeal circulation using a leukocyte removal filter. *Therapeutic Apheresis* 1998; 2: 31-36.
- 187 Sueoka A. Present Status of Apheresis Technologies: Part 1. Membrane Plasma Separator. *Therapeutic Apheresis* 1997; 1(1): 42-48.
- 188 Sueoka A. Present Status of Apheresis Technologies: Part 2. Membrane Plasma Fractionator. *Therapeutic Apheresis* 1997; 1(2): 135-146.
- 189 Sueoka A. Present Status of Apheresis Technologies: Part 3. Adsorbent. *Therapeutic Apheresis* 1997; 1(3): 271-283.
- 190 Sugi K. Filtration leukocytapheresis expected to ulcerative colitis treatment. *BIO Clinica* 1997; 12: 339-342.
- 192 Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National cooperative Crohn's disease study: Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869.

- 193 Sunny D. Leukodepletion blood filters. *Transfusion Medicine Review* 1993; 12: 65-77.
- 194 Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, Saito Y. Selective neutrophil and monocyte adsorptive apheresis as a first line treatment for steroid naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. *Digestive Disease and Sciences* 2004; 49: 565-571.
- 195 Takeda H, Suzuki Y, Takeda Y, et al. A multi center study of granulocyte and monocyte adsorption apheresis therapy for ulcerative colitis - clinical efficacy and production of interleukin-1 receptor antagonist. *Journal of Clinical Apheresis* 2008; 23: 105-110.
- 196 Takeda Y, Hiraishi K, Takeda H, et al. Cellulose acetate beads induce release of interleukin-1 receptor antagonist, but not tumour necrosis factor- $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  in human peripheral blood. *Inflammation Research* 2003; 52: 287-290.
- 197 Takemoto K, Kuriyama M, Kato J, et al. Ratio of platelet reduction is an early predictive factor for the effectiveness of leukocytapheresis for ulcerative colitis patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2009; 13: 6-13.
- 198 Takenaka Y. Lymphocytapheresis. *Artificial Organs* 1996; 20: 914-916.
- 199 Takenaka Y. Recent development of leukocyte separation materials and their future. *Japanese Journal of Apheresis* 1995; 14: 17-18.
- 200 Tanaka T, Okanobu H, Murakami E, et al. In patients with ulcerative colitis, adsorptive depletion of granulocytes and monocytes impact mucosal level of neutrophils and clinically is most effective in steroid naive patients. *Gut* 2007; 56: 123.
- 201 Thompson NP, Montgomery SM, Poudier RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995; 345: 1071-1074.
- 202 Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger D, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
- 203 Timmer A, Goebell H. Incidence of ulcerative colitis 1980 to 1995. A prospective study in an urban population in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1999; 37: 1079-1084.
- 204 Tomiyasu N, Mitsuyama K, Suzuki A, et al. Development of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the rat dextran sodium sulfate-induced colitis model. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 2007; 29: 265-268.
- 205 Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, et al. Granulocyte Adsorptive Apheresis for Pediatric Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2003; 48(4): 750-754.
- 206 Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimens for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1: 1067-1070.
- 207 Truelove SC, Marks CG. Toxic Megacolon. Part I: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical Gastroenterology* 1981; 10: 107-117.
- 208 Truelove SC, Richards VCD. Boipsy studies in ulcerative colitis. *British Medical Journal* 1956; 3: 1315-1318.
- 209 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *British Medical Journal* 1959; 1: 387-394.

- 210 Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, et al. Cytokine Profile in Colonic Mucosa of Ulcerative Colitis Correlates With Disease Activity and Response to Granulocytapheresis. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 2820-2828.
- 211 Van Dullemen HM, Hommes DW, Meenan J, et al. Complete remission of steroid-refractory Crohn's disease after administration of monoclonal anti-TNF antibody cA2 (abstract). *Gastroenterology* 1994; 106: 1054.
- 212 Van Montfrans C, Rodriguez Pena MS, Pronk I, et al. Prevention of colitis by interleukin-10-transduced T-Lymphocytes in the SCID mice transfer model. *Gastroenterology* 2002; 123: 1527-1542.
- 213 Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 411.
- 214 Verhoef MJ, Scott CM, Hilsden RJ. A multimethod research study on the use of complementary therapies among patients with inflammatory bowel disease. *Altern Ther Health Med* 1998; 4: 68-71.
- 215 Vermeire S, Peeters M, Vlietnick R, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflammatory Bowel Disease* 2001; 7: 8-15.
- 216 Vogt W. Drugs and the complement system. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 6: 114-119.
- 217 Waitz G, Petermann S, Liebe S, Emmrich J, Ramlow W. Reduction of dendritic cells by granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences* 2008; 53: 2507-2515.
- 218 Wirtz S, Becker C, Blumberg R, et al. Treatment of T-cell-dependent experimental colitis in SCID mice by local administration of an adenovirus expressing IL-8 antisense mRNA. *Journal of Immunology* 2002; 168: 411-420.
- 219 Wu HG, Zhou LB, Shi DR, et al. Morphological study on colonic pathology in ulcerative colitis treated by moxibustion. *World Journal of Gastroenterology* 2000; 6: 861-865.
- 220 Wyatt J, Vogelsang H, Hubl W, et al. Intestinal permeability and the prediction of relapse in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 341: 1437-1439.
- 221 Yajima T, Takaishi H, Kanai T, et al. Predictive factors of response to leukocyteapheresis therapy for ulcerative colitis. *Therapeutic Apheresis* 1998; 2: 115-119.
- 222 Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H. Current topics on cytapheeresis technology. *Therapeutic Apheresis* 2001; 5: 287-292.
- 223 Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Hashimoto H. Fluctuations in the Peripheral Blood Leukocyte and Platelet Counts in Leukocytapheresis in Healthy Volunteers. *Therapeutic Apheresis* 2002; 6: 402-412.
- 224 Yamamoto T, Saniabadi AR, Maruyama Y, et al. Factors affecting clinical and endoscopic efficacies of selective leucocytapheresis for ulcerative colitis. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2007; 39: 626-633.
- 225 Yamasaki H, Mitsuyama K, Masuda J, et al. Mechanisms underlying the effects of leukocyte apheresis with a fiber filter in a rat model of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2009.

- 226 Yang SK, Loftus EV, Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflammatory Bowel Disease* 2001; 7: 260-270.
- 227 Yokoyama Y, Fukunaga K, Fukuda Y, et al. Demonstration of low-regulatory CD25<sup>High</sup>CD4<sup>+</sup> and high-pro-inflammatory CD28-CD4<sup>+</sup> T-Cell subsets in patients with ulcerative colitis: modified by selective granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Digestive diseases and sciences* 2007; 52: 2725-2731.
- 228 Yoshimura A, Hara Y, Kaneko T, Kato I. Secretion of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria. *Journal of Periodontal Research* 1997; 32: 279-286.
- 229 Yoshimura N, Oka T. FK 506, a new immunosuppressive agent: a review. *Journal of Immunology and Immunopharmacology* 1990; 10: 32-36.

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1: Clinical activity index (CAI) nach Rachmilewitz [137]:	- 23 -
Tabelle 5-1: Remissionsdauer in der Hauptgruppe:	- 28 -
Tabelle 5-2: Remissionsdaten in Prozent (Gruppe I):	- 29 -
Tabelle 5-3: Patientenalter in der Gruppe I:	- 30 -
Tabelle 5-4: Erkrankungsdauer in der Gruppe I:	- 30 -
Tabelle 5-5: Clinical activity index vor erster Behandlung in Gruppe I:	- 30 -
Tabelle 5-6: Clinical activity index vor fünfter Behandlung in Gruppe I:	- 31 -
Tabelle 5-7: Endoskopischer Index vor erster Behandlung in Gruppe I:	- 31 -
Tabelle 5-8: Kolonbefallsmuster in Relation zur Remission in Gruppe I:	- 31 -
Tabelle 5-9: Leukozytenzahl vor erster Behandlung mit und ohne Remission nach GMA:	- 32 -
Tabelle 5-10: Leukozytenzahl vor fünfter Behandlung mit und ohne Remission nach GMA:	- 32 -
Tabelle 5-11: Veränderung der Leukozytenzahl von erster zu fünfter Behandlung:	- 33 -
Tabelle 5-12: Prozentualer Lymphozytenanteil vor erster Behandlung:	- 33 -
Tabelle 5-13: Absolute Lymphozytenzahl vor erster Behandlung:	- 33 -
Tabelle 5-14: Prozentualer Lymphozytenanteil vor fünfter Behandlung:	- 34 -
Tabelle 5-15: Absolute Lymphozytenzahl vor fünfter Behandlung:	- 34 -
Tabelle 5-16: Veränderung des prozentualen Lymphozytenanteils von 1. zu 5. Behandlg.:	- 34 -
Tabelle 5-17: Thrombozytenzahl vor erster Behandlung:	- 35 -
Tabelle 5-18: Thrombozytenzahl vor fünfter Behandlung:	- 35 -
Tabelle 5-19: Veränderung der Thrombozytenzahl von erster zu fünfter Behandlung:	- 35 -
Tabelle 5-20: C-reaktives Protein vor erster Behandlung:	- 36 -
Tabelle 5-21: C-reaktives Protein vor fünfter Behandlung:	- 36 -
Tabelle 5-22: Veränderung des C-reaktiven Proteins von erster zu fünfter Behandlung:	- 36 -
Tabelle 5-23: Dosis des Prednisolons vor erster Behandlung:	- 37 -
Tabelle 5-24: Patienten mit Azathioprin in der Gruppe I:	- 37 -
Tabelle 5-25: Differenz aus CAI vor 1. Behandlung minus CAI vor 5. Behandlung:	- 38 -
Tabelle 5-26: Endoskopischer Index vor der ersten Behandlung:	- 38 -
Tabelle 5-27: Fallzahlen der einzelnen Kolitisausbreitungsmuster:	- 39 -
Tabelle 5-28: Prednisolondosis bei der ersten Behandlung:	- 39 -
Tabelle 5-29: prozentualer Lymphozytenanteil vor der ersten Behandlung:	- 39 -
Tabelle 5-30: absolute Lymphozytenzahl vor der ersten Behandlung:	- 40 -
Tabelle 5-31: prozentualer Lymphozytenanteil vor der fünften Behandlung:	- 40 -
Tabelle 5-32: absolute Lymphozytenzahl vor der fünften Behandlung:	- 40 -
Tabelle 5-33: Anstieg des Lymphozytenanteils:	- 41 -
Tabelle 5-34: Anstieg der Lymphozytenzahl:	- 41 -
Tabelle 5-35: Thrombozytenzahl vor der ersten Behandlung:	- 41 -
Tabelle 5-36: Thrombozytenzahl vor der fünften Behandlung:	- 42 -
Tabelle 5-37: Anstieg der Thrombozytenzahl:	- 42 -
Tabelle 5-38: C-reaktives Protein vor der ersten Behandlung:	- 42 -
Tabelle 5-39: C-reaktives Protein vor der fünften Behandlung:	- 43 -
Tabelle 5-40: Anstieg des C-reaktiven Proteins:	- 43 -
Tabelle 5-41: Vergleich der Remissionsdauer ohne und mit Azathioprin in der Gruppe II:	- 44 -
Tabelle 5-42: Remissionsdauer abhängig von der Prednisolondosis in der Azathiopringruppe:	- 46 -
Tabelle 5-43: Remissionsdauer in Abhängigkeit von der Prednisolondosis in 4 Individualvergleichen:	- 47 -
Tabelle 5-44: Mittlere Remissionsdauer in Abhängigkeit von der Prednisolondosis in der Kasuistikgruppe:	- 47 -
Tabelle 5-45: Übersicht über 4 Behandlungszyklen, Patient FM:	- 48 -
Tabelle 5-46: Übersicht über 4 Behandlungszyklen, Patient AR:	- 48 -
Tabelle 5-47: Übersicht über 3 Behandlungszyklen, Patient RS:	- 49 -
Tabelle 5-48: Übersicht über 2 Behandlungszyklen Patient TR:	- 50 -
Tabelle 5-49: Übersicht über 2 Behandlungszyklen, Patient JS:	- 50 -
Tabelle 6-1 Elimination von Leukozytenpopulationen	- 51 -
Tabelle 6-2: Remissionsraten bei der Therapie mit dem Adacolumn®-System:	- 52 -

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-2: Anschluss-Schema der Adacolumn® -Behandlung	- 22 -
Abbildung 4-1: Adsorber	- 21 -
Abbildung 4-3: Datenblatt	- 24 -
Abbildung 5-1: Prednisolondosis und Patientenzahl in Gruppe I	- 27 -
Abbildung 5-2: Anzahl der Patienten der Gruppe I in Remission in Abhängigkeit von der Zeit	- 28 -
Abbildung 5-3: Graphische Darstellung des Remissionsverlaufes im ersten Jahr nach GMA	- 29 -
Abbildung 5-4: Aufteilung der Patienten der Gruppe I nach der Remission	- 37 -
Abbildung 5-5: Anzahl der Patienten der Gruppe II in Remission in Abhängigkeit von der Zeit	- 44 -
Abbildung 5-6: Anzahl der Patienten in Remission in der Gruppe III im ersten Jahr nach GMA	- 45 -
Abbildung 5-7: Remissionszeiten in der Tacrolimusgruppe	- 46 -
Abbildung 5-8: Remissionserhalt beim Patienten RS durch monatliche Apheresesitzung	- 49 -

## 11 Adressverzeichnis

- AFI - Apherese Forschungsinstitut GmbH, Stadtwaldgürtel 77, 50935 Köln, Germany.  
([www.apheresis-research.de](http://www.apheresis-research.de)).
- AGA - American Gastroenterological Association, 4930 Del Ray Avenue, Bethesda, Maryland 20814, USA. ([www.gastro.org](http://www.gastro.org)).
- Asahi Kasei Spandex Europe GmbH, Alte Heerstraße 4  
41540 Dormagen, Germany. ([www.asahi-kasei.co.jp/asahi/en/index.html](http://www.asahi-kasei.co.jp/asahi/en/index.html)).
- ECCO - European Crohn's & Colitis Organisation, Hollandstrasse 14/ Mezzanine, A-1020 Vienna, Austria. ([www.ecco-ibd.eu/](http://www.ecco-ibd.eu/)).
- Prof. Dr. J. Emmrich, Klinik II am Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock, Abteilung für Gastroenterologie. Dr.-Ernst-Heydemann-Straße 6, 18057 Rostock, Germany. ([www.med.uni-rostock.de](http://www.med.uni-rostock.de)).
- Bernhard Friemel, Medizinische Klinik I, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel, Germany. ([www.innere1-kiel.uk-sh.de](http://www.innere1-kiel.uk-sh.de)).
- JIMRO - Japan Immunoresearch Lab. Co., Ltd. - 351-1 Nishiyokote-cho, Takasaki-shi, Gunma 370-0021, Japan. ([www.jimro.com](http://www.jimro.com)).
- Prof. Dr. St. Mitzner, Klinik II am Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock, Abteilung für Nephrologie. Dr.-Ernst-Heydemann-Straße 6, 18057 Rostock, Germany. ([www.med.uni-rostock.de](http://www.med.uni-rostock.de)).
- OTSUKA Pharmaceutical Europe Ltd., Commonwealth House, 2 Chalkhill Road, Hammersmith, London, W6 8DW, United Kingdom. Bzw.
- OTSUKA Pharma GmbH, Hochhaus am Park, Grüneburgweg 102, 60323 Frankfurt am Main, Germany. ([www.otsuka.de](http://www.otsuka.de)).
- Prof. Dr. med. Martin Raitel, Medizinische Klinik 1, Universität Erlangen, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen, Germany. ([www.medizin1.uk-erlangen.de](http://www.medizin1.uk-erlangen.de)).
- Dr. W. Ramlow, Praxisverbund Dialyse und Apherese Rostock, Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin/ Nephrologie/ Dialyse/ Apherese, Nobelstraße 53, 18059 Rostock-Südstadt, Germany. ([www.praxisverbund-rostock.de](http://www.praxisverbund-rostock.de)).

## 12 Anhang

### 12.1 Lebenslauf

Der Lebenslauf wird in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.

## **12.2 Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass

- ich die vorliegende Arbeit selbst anfertigte und alle von mir verwendeten Hilfsmittel und Quellen in der Arbeit angegeben sind,
- ich weder die gleiche, noch eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe,
- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock bekannt ist,
- ich die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen habe und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für die Arbeit erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Rostock, den 23. April 2010

Bernhard Friemel

Aus der Klinik II  
des Zentrums für Innere Medizin  
der Universität Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. E. Reisinger)

### **12.3 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. J. Emmrich für die Überlassung des Promotionsthemas und für die generell freundliche und hilfreiche Beratung beim Herangehen an Datenerfassung und -auswertung.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. W. Ramlow und seinen Partnern für die Durchführung und Finanzierung zahlreicher Apheresebehandlungen.

Ich danke allen in der Apheresepraxis tätigen Schwestern sowie den beiden die gastroenterologische Ambulanz bewältigenden Schwestern Kerstin und Ruth für ihre Unterstützung bei der Arbeit an den Akten.

Meinen Eltern danke ich für die beratende Hilfestellung und für die finanzielle sowie emotionale Unterstützung auf dem gesamten Weg der Erlangung medizinischen Wissens.

## 12.4 Thesen

1. Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um eine chronische Entzündung der Kolonmukosa mit schubweisem Verlauf und unbekannter Ätiologie. Eine wichtige pathogenetische Grundlage der Erkrankung ist eine überschießende Reaktion des gastrointestinalen Immunsystems gegen luminale Strukturen. Die Inzidenz in Mitteleuropa beträgt etwa 3-5/100.000 Einwohner.
2. Die Standardtherapie der Colitis ulcerosa beruht auf einer unspezifischen Entzündungshemmung in der Mukosa und der Gabe von Immunsuppressiva. Eingesetzt werden Aminosalizylate, Kortikosteroide und Immunsuppressiva wie Azathioprin, Tacrolimus und Infliximab.
3. Insbesondere japanische Arbeitsgruppen haben in jüngster Zeit die Granulozyten-, Monozyten-Apherese (Adacolumn®) mit Erfolg zur Therapie bei Patienten mit Colitis ulcerosa angewendet. Dabei erfolgt die selektive Adsorption von reifen Granulozyten und Monozyten an eine Zellulosediacetatoberfläche vermittelt über IgG und Komplement sowie Fcγ- und C3-Membranrezeptoren der Leukozyten.
4. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der in den vergangenen Jahren in Rostock durchgeführten Therapie mit der Leukozytenapherese bei Colitis ulcerosa. Ausgewertet werden konnten die Apheresetherapie von insgesamt **52 Patienten (70 Therapiezyklen)**.
5. Bei den Patienten handelte es sich jeweils um eine chronisch aktive Colitis ulcerosa, bei der mit 5-ASA-Präparaten und Steroiden keine dauerhafte Remission zu erreichen war und somit die Indikation zur Therapie mit Azathioprin vorlag. Die Leukozytentherapie wurde durchgeführt, wenn Azathioprin nicht wirksam war, zu Unverträglichkeitsreaktionen führte oder die Patienten diese Medikation ablehnten.
6. Bei der Auswertung wurden folgende Gruppen gebildet. Die Gruppe I umfasste 44 Patienten, deren Begleittherapie mit Steroiden unter 30 mg/die lag.

Der Gruppe II wurden Patienten mit einer Prednisolondosis von 40-60 mg/die zugeordnet (n=14). Die Gruppe III umfasste Patienten mit Azathioprin als zusätzliche Medikation (n=31), die Gruppe IV Patienten mit einer Tacrolimustherapie (n=8). Weitere 14 Patienten erhielten mehrere Apheresezyklen.

7. Ein Therapiezyklus bestand aus 5 Apheresebehandlungen im Abstand von einer Woche. Behandelt wurde über eine Stunde mit einer Flußgeschwindigkeit von 30 ml/Minute. Die Remissionsrate der Patienten in der Gruppe I lag nach einem Therapiezyklus der Leukozytenapherese bei 65,9 %. Bei der Zusammenfassung der Literatur ergab sich eine Remissionsrate anderer Studien von im Durchschnitt 52 %.
8. Nach 6 Monaten waren 34,5 % der Patienten mit einer Remission durch die Apheresetherapie noch ohne erneuten akuten Schub registriert. In der Literatur variierten die Remissionszeiten nach der Leukozytenapherese in hohem Maße in Abhängigkeit von den eingeschlossenen Patienten.
9. Zwischen den Patienten, die durch die Leukozytenapherese in Remission kamen und den Patienten, die keine Remission erreichten fanden sich hinsichtlich des Alters, der Erkrankungsdauer, der Krankheitsaktivität, der endoskopischen Befunde, des Befallsmusters, der Laborwerte und der Steroiddosis keine Unterschiede.
10. Bei den Patienten, die durch die Leukozytenapherese eine Remission erreichten, kam es zu einer signifikanten Reduktion des CRP im Vergleich zu Patienten ohne therapeutischen Effekt der Apherese. Das CRP lag vor der Therapie bei den Patienten mit Remission höher als bei den Patienten ohne Remission. Die Apheresetherapie ist offenbar bei einer vorliegenden systemischen Entzündungsreaktion besser wirksam.
11. Patienten mit einer Remissionszeit über 5 Monate hatten häufiger distale Colitiden als Patienten mit einer kürzeren Remissionsdauer. Patienten mit einem höheren endoskopischen Index vor der Leukozytenapherese wiesen eine

längere Remissionsdauer auf. Weiterhin hatten die Patienten mit einer längeren Remission tendentiell einen höheren Lymphozytenanstieg während der Apheresetherapie als die Patienten die ein früheres Rezidiv erlitten. Alter, Erkrankungsdauer und der Aktivitätsindex hatten keine Auswirkung auf die Remissionszeit.

12. Bei den Patienten der Gruppe II mit einer höheren Prednisolondosis als Begleittherapie erreichten 83,3 % eine Remission, die nach 6 Monaten noch bei 40 % der Patienten vorlag. Gegenüber den Patienten mit einer niedrigeren Prednisolondosis waren die Unterschiede bei der Remissionsrate und der Remissionsdauer jedoch nicht signifikant.
13. Hinsichtlich der Kombination mit Azathioprin ergab sich kein signifikanter Unterschied bei der Remissionsrate und der Remissionsdauer im Vergleich zu Gruppe 1. Die mit Tacrolimus behandelten 5 Patienten erreichten alle eine Remission, wobei die Patientenzahl für einen statistischen Vergleich mit der Gruppe I zu gering war.
14. Nebenwirkungen traten bei den insgesamt 350 Apheresebehandlungen nur in sehr geringem Maße auf. Es kam lediglich in Einzelfällen zu Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und einer Blutdruckreduktion. Auch die Kombinationstherapie mit verschiedenen Immunsuppressiva erwies sich als sicher, Infektionen als Komplikationen der Leukozytenapherese traten nicht auf.
15. In der Zusammenfassung handelt es sich bei der Leukozytenapherese um die Möglichkeit, mit einem apparativen Verfahren bei minimalen Nebenwirkungen eine Remission bei chronisch aktiven Patienten mit Colitis ulcerosa zu erreichen.
16. Bei den beobachteten Patienten mit der Notwendigkeit einer Immunsuppression durch Azathioprin kommt es jedoch häufig zu einem raschen Rezidiv der Colitis ulcerosa, so dass eine intermittierende Apheresetherapie erforderlich ist. Dies sollte bei künftigen Therapiestudien berücksichtigt werden.